



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

03-107408

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

03-107408

54. TÍTULO Derivados de pirrolidina como
inhibidores del factor XA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE Glaxo Group Limited
Glaxo wellcome house, Berkeley

DOMICILIO Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN.
Reino Unido.

74. APODERADO Carlos R. Olarte

22. BOGOTÁ, D. C., Diciembre 5, 2003

QF

JS

14

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 107408 00

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación: 0438/488 00000000 Folios: 343
Fecha (MM/AA): 2003-12-05 17:02:00
Tramite: 001 PCT-PRIENTE 3/3 1992. NDCI 411 PRESEMIER
Dependencia: 2320 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE :
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE
(71)

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED
Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford,
Middlesex UB6 0NN
Nacionalidad o Domicilio:
Lugar de Constitución: INGLATERRA
Teléfono: Fax:
E-Mail:

IDENTIFICACION
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual
Número

3 REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre C, Calle 100 No. 8A-55 Piso 10.
Teléfono: 6386200 Fax: 6386201
E-Mail: filings@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACION
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual
Número 79.782.747 Bta TP 74.295

4 INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5 PCT (85)
Solicitud Internacional No. PCT/GB02/002721 Fecha Junio 6, 2002
Publicación Internacional No. WO 02/100830 Fecha Diciembre 19, 2002

6 Título (84) DERIVADOS DE PIRROLIDINA COMO INHIBIDORES DEL FACTOR XA

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/40

8 Prioridad (33) País de Origen (32) Fecha (31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐ GB Junio 8, 2001 0114005.2

9 Comprobante de pago No. 82.759 Fecha 12/11/03

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

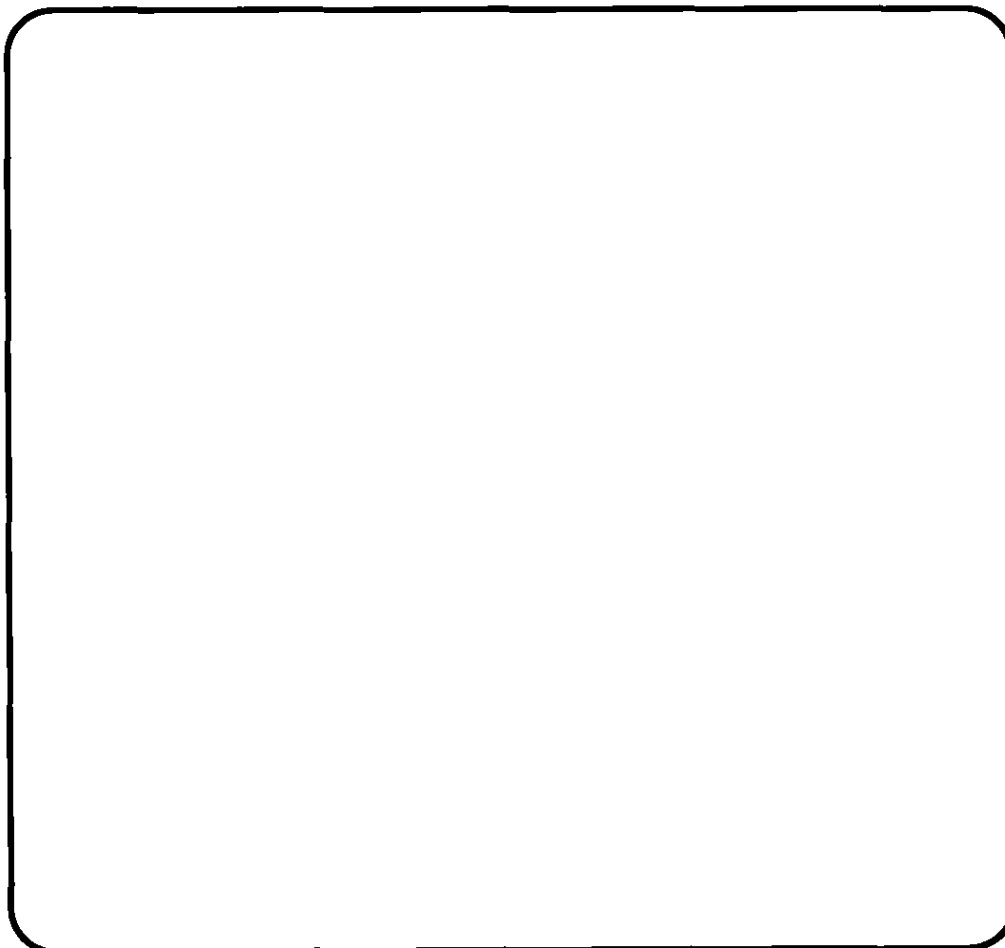
ANEXOS

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otras: BUSQUEDA INTERNACIONAL

11

FIGURA CARÁTERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 74.782.747 de Bt T.P. 74.295

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

#3

LISTA DE INVENTORES

CHUEN CHAN
Gunnels Word Road
Stevenage
Hertfordshire
SG1 2NY
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

JULIE NICOLE HAMBLIN
Gunnels Word Road
Stevenage
Hertfordshire
SG1 2NY
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

HENRY ANDERSON KELLY
Gunnels Word Road
Stevenage
Hertfordshire
SG1 2NY
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

NIGEL PAUL KING
New Frontiers Science Park South
Third Avenue
Harlow
Essex
CM 19 5AW
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

ANDREW MCMURTRIE MASON
Gunnels Word Road
Stevenage
Hertfordshire
SG1 2NY
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

VIPULKUMAR KANTIBHAI PATEL
Gunnels Word Road
Stevenage
Hertfordshire
SG1 2NY
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

STEFAN SENDER
Gunnels Word Road
Stevenage
Hertfordshire
SG1 2NY
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

GITA PUNJABHAI SHAH
Gunnels Word Road
Stevenage
Hertfordshire
SG1 2NY
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

NIGEL STEPHEN WATSON
Gunnels Word Road
Stevenage
Hertfordshire
SG1 2NY
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

HELEN ELISABETH WESTON
Gunnels Word Road
Stevenage
Hertfordshire
SG1 2NY
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

CAROLINE WHITWORTH
Gunnels Word Road
Stevenage
Hertfordshire
SG1 2NY
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

ROBERT JOHN YOUNG
Gunnels Word Road
Stevenage
Hertfordshire
SG1 2NY
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

----- SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO -----
 Radicación : 8410/495 MONTANA Folios: 141
 Fecha (UTC): 2005-12-05 17:12:00
 Formato : III PCI-PRIMEI /3/ PRG. NUCI 411 PRG-PRIMEI
 Dependencia: SEEN DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 82,759
FECHA : NOVIEMBRE 12 DE 2003

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11025952	12/11/2003	80,420,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30003-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			400,000.00
		TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
GLAXO GROUP LIMITED**

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

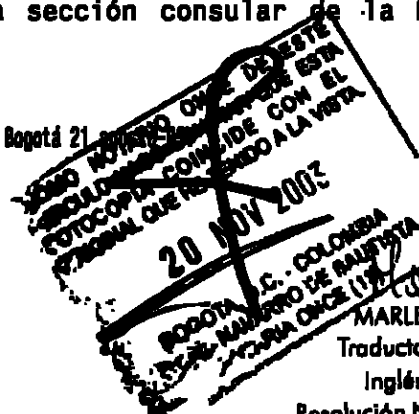
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21



Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Ofi.
Inglés - Español - Ingle
Resolución No. 2117 del 7 O.

Yo, el infrascrito JAMES KERR MILLIGAN, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don PETER JOHN GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "GLAXO GROUP LIMITED", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número 305979, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don PETER JOHN GIDDINGS está debidamente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy trece de agosto del año dos mil tres.

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by James Kerr Milligan
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. the/le 14 August 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

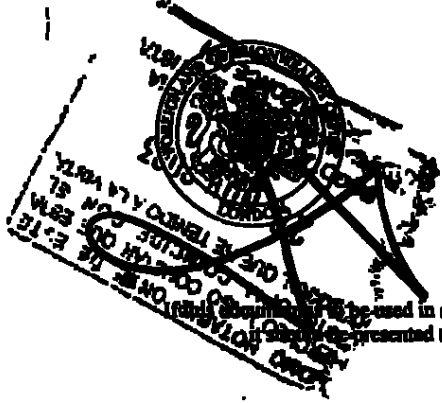
8. Number/sous No **G229474**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: J. Garbrah



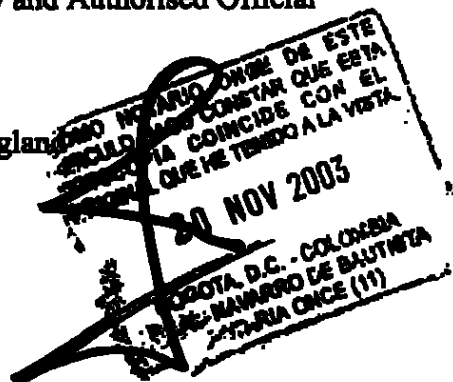
For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

This document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
Il doit être présenté à la section consulaire de la mission représentant ce pays.



~~6~~ 4

www.olarteralsbeck.com



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 December 2002 (19.12.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/100830 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 207/26,
333/28, 307/34, 213/06, 277/20, 307/82, 333/34, 333/70,
417/04, 495/04, 333/36, A61K 31/40, A61P 7/12 // (C07D
417/04, 333:00)

(21) International Application Number: PCT/GB02/02721

(22) International Filing Date: 6 June 2002 (06.06.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0114005.2 8 June 2001 (08.06.2001) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHAN, Chuen
[GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Steven-
age, Hertfordshire SG1 2NY (GB). HAMBLIN, Julie,
Nicole [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood
Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). KELLY,
Henry, Anderson [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gun-
nels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
(GB). KING, Nigel, Paul [GB/GB]; GlaxoSmithKline,
Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1
2NY (GB). MASON, Andrew, McMurtrie [GB/GB];
GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage,

Hertfordshire SG1 2NY (GB). PATEL, Vipulkumar,
Kantibhai [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood
Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). SEN-
GER, Stefan [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood
Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). SHAH,
Gita, Panjabhai [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels
Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).
WATSON, Nigel, Stephen [GB/GB]; GlaxoSmithKline,
Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1
2NY (GB). WESTON, Helen, Elizabeth [GB/GB];
GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hert-
fordshire SG1 2NY (GB). WHITWORTH, Caroline
[GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Steve-
nage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). YOUNG, Robert,
John [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).

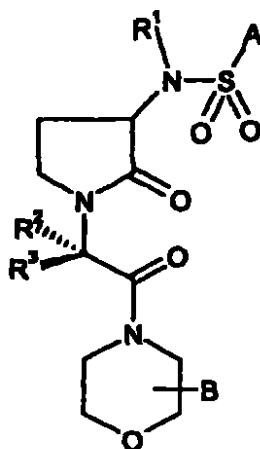
(74) Agent: CRAWLEY, Karen; GlaxoSmithKline, Corpo-
rate Intellectual Property, 980 Great West Road (CN925.1),
Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW).

[Continued on next page]

(54) Title: PYRROLIDINE DERIVATIVES AS FACTOR Xa INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) which processes for their preparation, pharmaceutical composi-
tions containing them and to their use in medicine, particularly use in the amelioration of a clinical condition for which a Factor Xa
inhibitor is indicated.

WO 02/100830 A1



Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Published:

— *with international search report*

11
10

PYRROLIDINE DERIVATIVES AS FACTOR Xa INHIBITORS

Field of the Invention

5 The present invention relates to a novel class of chemical compounds, to processes for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in medicine, particularly use in the amelioration of a clinical condition for which a Factor Xa inhibitor is indicated.

10

Background of the Invention

Factor Xa is a member of the trypsin-like serine protease class of enzymes. It is a key enzyme in the coagulation cascade. A one-to-one binding of Factors Xa and Va with calcium ions and phospholipid converts prothrombin into thrombin. Thrombin plays a central role in
15 the mechanism of blood coagulation by converting the soluble plasma protein, fibrinogen, into insoluble fibrin. The insoluble fibrin matrix is required for the stabilisation of the primary hemostatic plug. Many significant disease states are related to abnormal hemostasis. With respect to the coronary arterial vasculature, abnormal thrombus formation due to the rupture of an established atherosclerotic plaque is the major cause of acute myocardial infarction
20 and unstable angina. Both treatment of an occlusive coronary thrombus by thrombolytic therapy and percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) are often accompanied by an acute thrombotic reclosure of the affected vessel which requires immediate resolution. With respect to the venous vasculature, a high percentage of patients undergoing major surgery in the lower extremities or the abdominal area suffer from thrombus formation in the
25 venous vasculature which can result in reduced blood flow to the affected extremity and a pre-disposition to pulmonary embolism. Disseminated intravascular coagulopathy commonly occurs within both vascular systems during septic shock, certain viral infections and cancer and is characterised by the rapid consumption of coagulation factors and systemic coagulation which results in the formation of life-threatening thrombi occurring throughout
30 the vasculature leading to widespread organ failure.

Beyond its direct role in the formation of fibrin rich blood clots, thrombin has been reported to have profound bioregulatory effects on a number of cellular components within the vasculature and blood, (Shuman, M.A., Ann. NY Acad. Sci., 405: 349 (1986)).

35

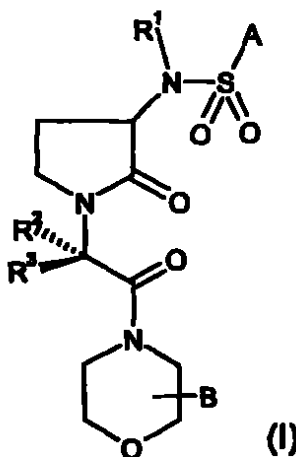
A Factor Xa inhibitor may be useful in the treatment of acute vascular diseases such as coronary thrombosis (for example myocardial infarction and unstable angina), thromboembolism, acute vessel closure associated with thrombolytic therapy and percutaneous transluminal coronary angioplasty, transient ischemic attacks, pulmonary
40 embolism, deep vein thrombosis, peripheral arterial occlusion, prevention of vessel luminal

narrowing (restenosis), and the prevention of thromboembolic events associated with atrial fibrillation, e.g. stroke. They may also have utility as anti-coagulant agents both in-vivo and ex-vivo, and in oedema and inflammation. Thrombin has been reported to contribute to lung fibroblast proliferation, thus, Factor Xa inhibitors could be useful for the treatment of some pulmonary fibrotic diseases. Factor Xa inhibitors could also be useful in the treatment of tumour metastasis, preventing the fibrin deposition and metastasis caused by the inappropriate activation of Factor Xa by cysteine proteinases produced by certain tumour cells. Thrombin can induce neurite retraction and thus Factor Xa inhibitors may have potential in neurodegenerative diseases such as Parkinson's and Alzheimer's disease. They have also been reported for use in conjunction with thrombolytic agents, thus permitting the use of a lower dose of thrombolytic agent.

The present invention provides novel Factor Xa inhibitors. Compounds of the present invention have oral bioavailability and PK profiles suitable for acute and chronic therapies.

Summary of the Invention

The present invention provides compounds of formula (I):



wherein:

R^1 represents hydrogen, $-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{3-6}$ alkenyl, $-C_{2-3}$ alkyl NR^bR^c , $-C_{2-3}$ alkyl $NHCOR^b$, phenyl or a 5- or 6- membered aromatic heterocyclic group, the phenyl or 5- or 6- membered aromatic heterocyclic group being optionally substituted by halogen, or R^1 represents a group X-W, wherein X represents $-C_{1-3}$ alkylene- and W represents $-CN$, $-CO_2H$, $-CONR^bR^c$, $-COC_{1-6}$ alkyl, $-CO_2C_{1-6}$ alkyl, phenyl or 5- or 6- membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, the phenyl or aromatic heterocyclic group being optionally substituted by one or more substituents

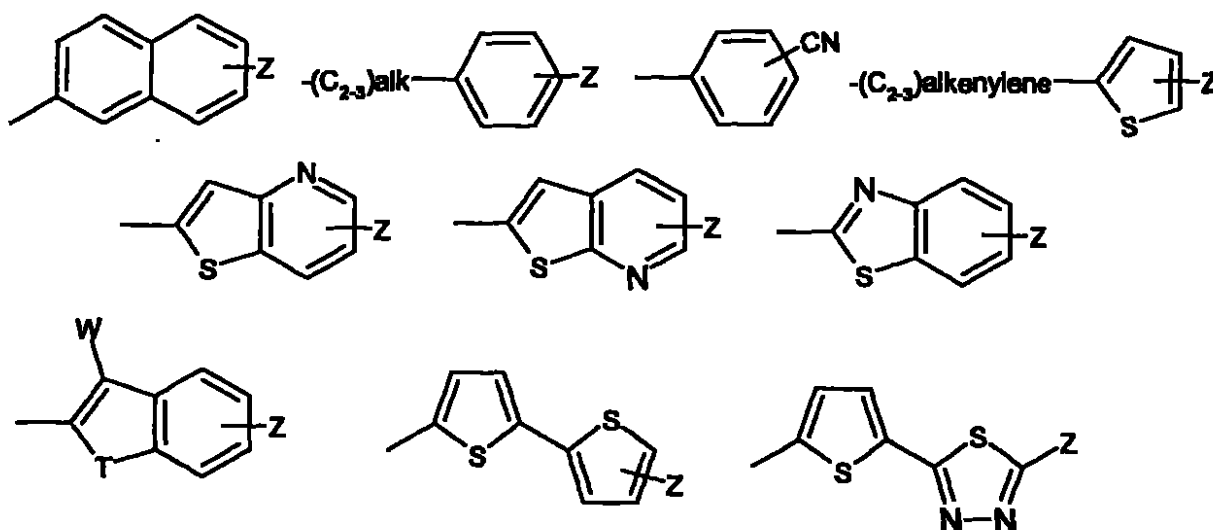
selected from: $-C_{1-3}$ alkyl, $-C_{1-3}$ alkoxy, $-C_{1-3}$ alkylOH, halogen, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-CO_2H$ and $-OH$;

R^2 and R^3 independently represent hydrogen, $-C_{1-3}$ alkyl or $-CF_3$ with the proviso that one of
5 R^2 and R^3 is $-C_{1-3}$ alkyl or $-CF_3$ and the other is hydrogen;

R^b and R^c independently represent hydrogen or $-C_{1-3}$ alkyl;

A represents a group selected from:

10



Z represents one or two optional substituents independently selected from halogen and OH,

W represents an optional substituent $-C_{1-3}$ alkyl,

alk represents C_{2-3} alkylene or C_{2-3} alkenylene,

15 T represents a heteroatom selected from O, S or N;

B represents one or more optional substituents on ring carbon atoms selected from: (i) one or more substituents selected from $-CF_3$, $-F$, $-CO_2H$, $-C_{1-3}$ alkyl, $-C_{1-3}$ alkylOH, $-(C_{1-3}alkyl)NR^bR^c$, $-(C_{1-3}alkyl)CONR^bR^c$ and $-(C_{1-3}alkyl)CO_2C_{1-3}alkyl$, $-CONHC_{2-3}alkylOH$, $-CH_2NHC_{2-3}alkylOH$, $-CH_2OC_{1-3}alkyl$ and $-CH_2SO_2C_{1-3}alkyl$;

20 (ii) a group $-Y-R^d$,

Y represents $-C_{1-3}alkylene-$, $-CO-$, $-C_{1-3}alkylNH-$, $-C_{1-3}alkylNHCO-$, $-C_{1-3}alkylNHSO_2-$, $-CH_2NHSO_2CH_2-$ or a direct link,

R^d represents phenyl, a 5- or 6- membered cycloalkyl or a 5- or 6- membered heterocycle

25 containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by one or more substituents selected from: $-C_{1-3}$ alkyl, $-C_{1-3}alkoxy$, $-C_{1-3}alkylOH$, halogen, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-CO_2H$ and $-OH$; or

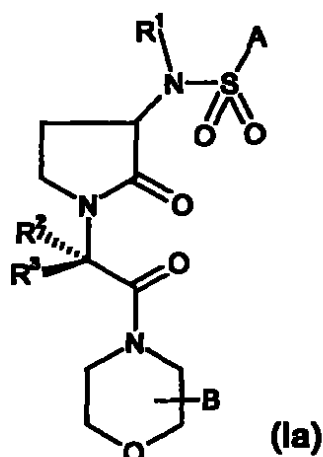
- (iii) a second ring R^1 which is fused to the heterocyclic ring, wherein R^1 represents phenyl, a 5- or 6- membered cycloalkyl group or a 5- or 6- membered aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, and the fused bicyclic group is optionally substituted by one or more substituents selected from: $-C_{1-3}$ alkyl, $-C_{1-3}$ alkoxy, $-C_{1-3}$ alkylOH, halogen, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-CO_2H$ and $-OH$; and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

Further aspects of the invention are:

- A pharmaceutical composition comprising a compound of the invention together with a pharmaceutical carrier and/or excipient.
- A compound of the invention for use in therapy.
- Use of a compound of the invention for the manufacture of a medicament for the treatment of a patient suffering from a condition susceptible to amelioration by a Factor Xa Inhibitor.
- A method of treating a patient suffering from a condition susceptible to amelioration by a Factor Xa inhibitor comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of the invention.

Detailed Description of the Invention

The present invention also provides compounds of formula (Ia):



wherein:

- R^1 represents hydrogen, $-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{2-6}$ alkenyl or a group X-W, wherein X represents $-C_{1-6}$ alkylene- and W represents $-CN$, $-CO_2H$, $-CONR^bR^c$, $-COC_{1-6}$ alkyl, $-CO_2C_{1-6}$ alkyl, phenyl or 5- or 6- membered aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, the phenyl or aromatic heterocyclic group being optionally substituted by one

13
12

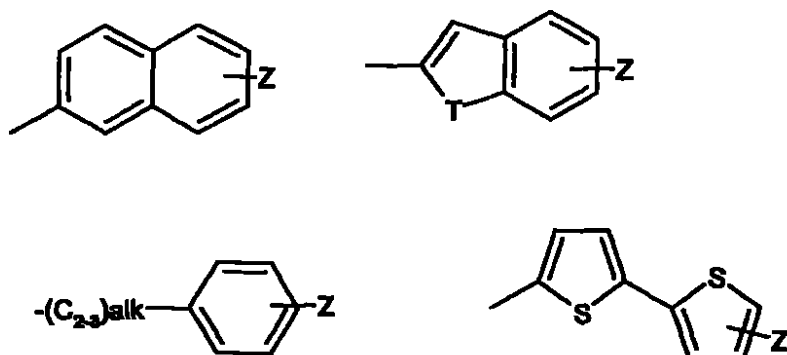
5

or more substituents selected from: $-C_{1-3}$ alkyl, $-C_{1-3}$ alkoxy, $-C_{1-3}$ alkylOH, halogen, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-CO_2H$ and $-OH$;

R^2 and R^3 independently represent hydrogen, $-C_{1-3}$ alkyl or $-CF_3$ with the proviso that when one of R^2 and R^3 is $-C_{1-3}$ alkyl or $-CF_3$, the other is hydrogen;

R^b and R^c independently represent hydrogen or $-C_{1-3}$ alkyl;

A represents a group selected from:



10 Z represents an optional substituent halogen,
alk represents alkylene or alkenylene,
T represents a heteroatom selected from S or N;

B represents one or more optional substituents on ring carbon atoms selected from: (i) one or more substituents selected from $-CF_3$, $-F$, $=O$, $-CO_2H$, $-C_{1-3}$ alkyl, $-C_{1-3}$ alkylOH, $-(C_{1-3}alkyl)NR^bR^c$, $-(C_{0-3}alkyl)CONR^bR^c$ and $-(C_{0-3}alkyl)CO_2C_{1-3}alkyl$;
(ii) a group $-Y-R^e$,

Y represents $-C_{1-3}alkylene-$, $-CO-$, $-C_{1-3}alkylNH-$, $-C_{1-3}alkylNHCO-$, $-C_{1-3}alkylNHSO_2-$, $-CH_2NHSO_2CH_2-$ or a direct link,

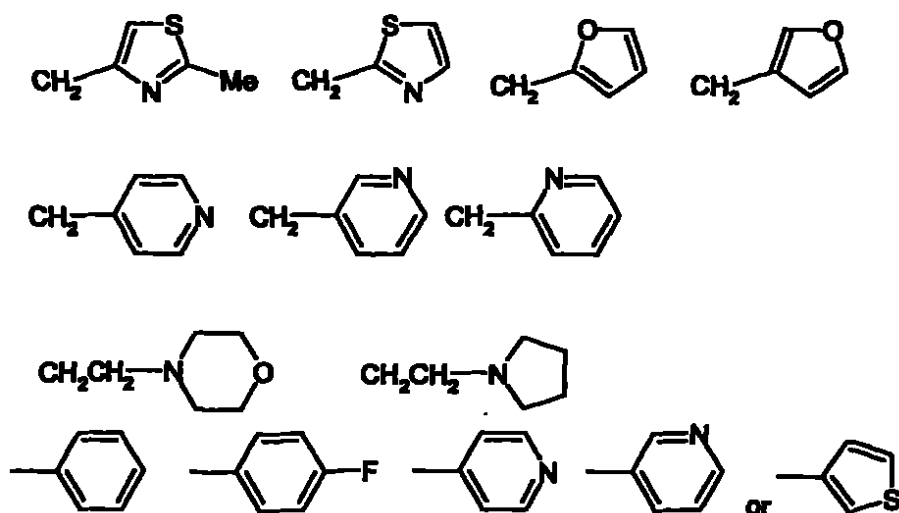
20 R^e represents phenyl, a 5- or 6- membered cycloalkyl or a 5- or 6- membered heterocycle containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by one or more substituents selected from: $-C_{1-3}$ alkyl, $-C_{1-3}$ alkoxy, $-C_{1-3}$ alkylOH, halogen, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-CO_2H$ and $-OH$; or

(iii) a second ring R^f which is fused to the heterocyclic ring, wherein R^f represents phenyl, a 5- or 6- membered cycloalkyl group or a 5- or 6- membered aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, and the fused bicyclic group is optionally substituted by one or more substituents selected from: $-C_{1-3}$ alkyl, $-C_{1-3}$ alkoxy, $-C_{1-3}$ alkylOH, halogen, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-CO_2H$ and $-OH$;
and pharmaceutically acceptable salts of solvates thereof.

30

The compounds of formula (I) and (Ia) contain chiral (asymmetric) centres. The individual stereoisomers (enantiomers and diastereoisomers) and mixtures of these are within the scope of the present invention.

- 5 When R^1 represents a group X-W:
 Preferably, X represents $-C_{1-3}$ alkylene-, more preferably -methylene-.
 Preferably, W represents -CN, $-CO_2H$, $-CONR^bR^c$, $-COC_{1-6}$ alkyl, $-CO_2C_{1-6}$ alkyl or a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S. Preferably, R^1 represents hydrogen, $-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{2-6}$ alkenyl or a group X-W wherein
- 10 X represents $-C_{1-3}$ alkylene- and W represents -CN, $-CO_2H$, $-CONR^bR^c$, $-COC_{1-6}$ alkyl, $-CO_2C_{1-6}$ alkyl or a 5- or 6- membered aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S. More preferably, R^1 represents a group selected from hydrogen, $-CH_2CN$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2COC_{1-6}$ alkyl and $-CH_2CO_2C_{1-6}$ alkyl.
- 15 In another preferred aspect, R^1 represents hydrogen, $-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{2-6}$ alkenyl, $-C_{2-3}$ alkyl INR^bR^c , $-C_{2-3}$ alkyl $INHCO R^b$, phenyl or a 5- or 6- membered aromatic heterocycle, or R^1 represents a group X-W wherein X represents $-C_{1-3}$ alkylene- and W represents -CN, $-CO_2H$, $-CONR^bR^c$, $-COC_{1-6}$ alkyl, $-CO_2C_{1-6}$ alkyl, or a 5- or 6- membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S. More preferably, R^1
- 20 represents hydrogen, $-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{2-6}$ alkenyl, $-C_{2-3}$ alkyl INR^bR^c , $-C_{2-3}$ alkyl $INHCO R^b$, or R^1 represents a group X-W wherein X represents $-C_{1-3}$ alkylene- and W represents -CN, $-CO_2H$, $-CONR^bR^c$, $-COC_{1-6}$ alkyl, $-CO_2C_{1-6}$ alkyl, or a 5- or 6- membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S. Even more preferably, R^1 represents a group selected from: hydrogen, $-C_{1-6}$ alkyl, $-CH_2CH=CH_2$, -
- 25 $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NHCOCH_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2t\text{-Butyl}$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2COCH_2CH_3$, $-CH_2COt\text{-Butyl}$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$,



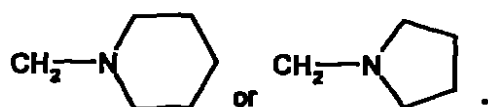
13

7

Preferably, R^2 represents $-C_{1-3}$ alkyl or hydrogen, more preferably methyl or hydrogen.

Preferably, R^3 represents $-C_{1-3}$ alkyl or hydrogen, more preferably methyl or hydrogen.

- 5 Preferably B represents hydrogen or a substituent selected from $-C_{1-3}$ alkyl, $-(C_{1-3}alkyl)NR^bR^c$, $-(C_{0-3}alkyl)CONR^bR^c$, $-CONHC_{2-3}alkylOH$, $-CH_2NHC_{2-3}alkylOH$, $-CH_2OC_{1-3}alkyl$ and $-CH_2SO_2C_{1-3}alkyl$ or a group $-Y-R^e$ where Y represents $-CO-$ or $-CH_2-$ and R^e represents a 5- or 6- membered heterocycle containing at least one heteroatom selected from O, N, S. Preferably, the substitution is in the 2-position relative to the oxygen atom in
- 10 the morpholine ring. More preferably, B represents hydrogen or a substituent selected from $-C_{1-3}alkyl$, $-CONHCH_3$, $-CONHCH_2CH(OH)CH_3$, $-CH_2NH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2NHCH_2CH(OH)CH_3$.



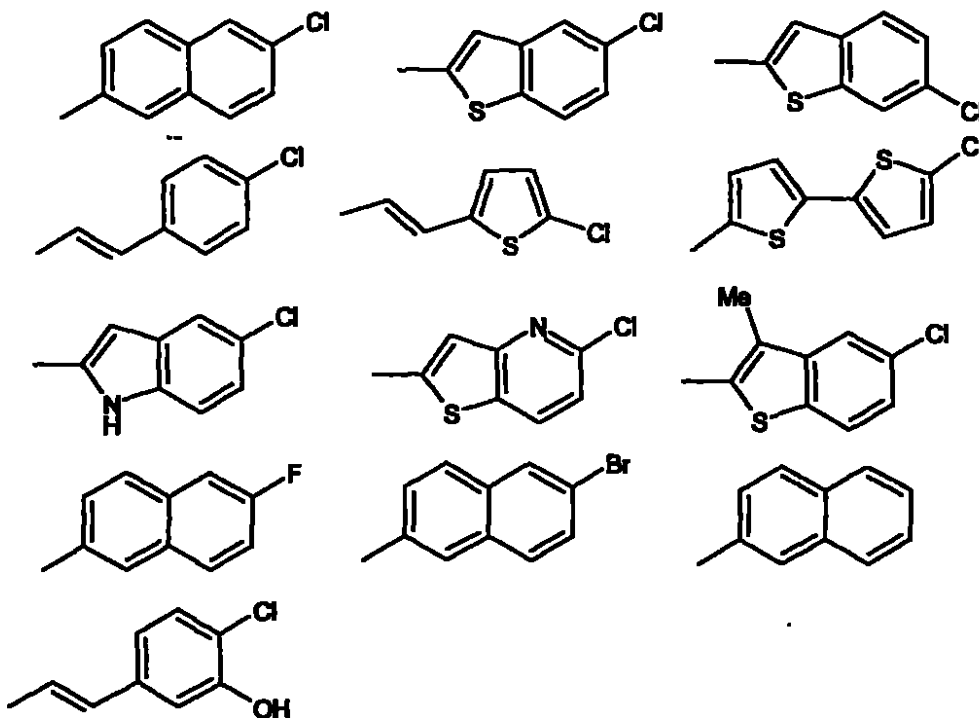
Even more preferably, B represents hydrogen or methyl. Most preferably B represents

15 hydrogen.

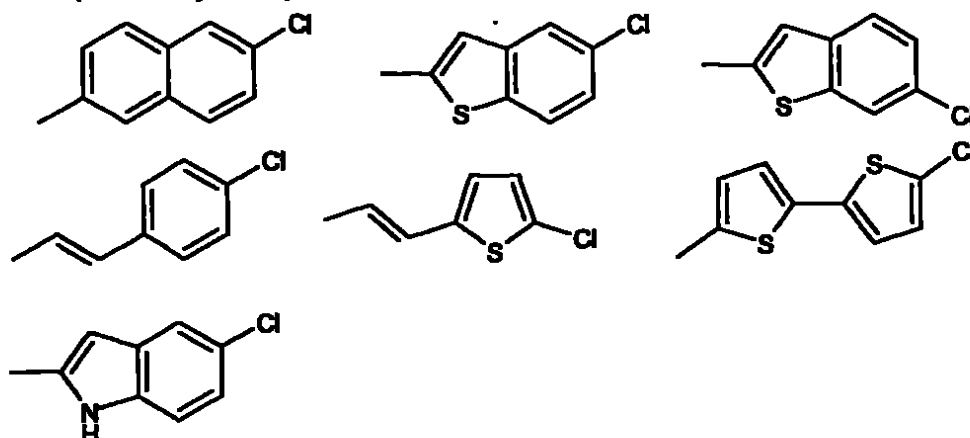
Preferably Z represents halogen. More preferably, Z represents chlorine.

Preferably, A represents a substituent selected from:

20

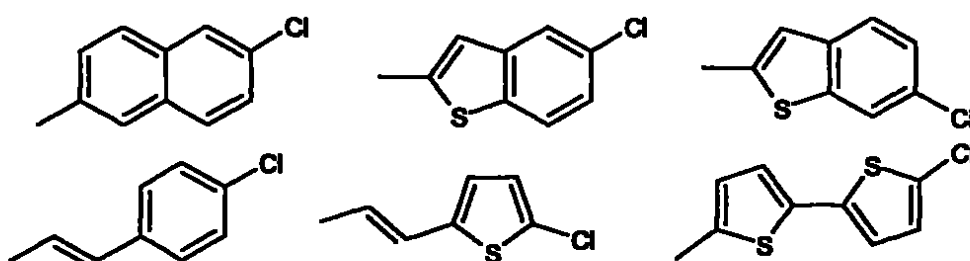


More preferably, A represents a substituent selected from:



Even more preferably, A represent a substituent selected from:

5



Most preferably, A represents (chlorothieryl)ethene.

10 In another preferred aspect of the invention, A represents chloronaphthylene, chlorobenzothiophene, chlorobithiophene or chlorophenyethene. More preferably, A represents a group selected from: 6-chloronaphthyl, 5'-chloro-2,2'-bithiophene, (4-chlorophenyl)ethene, 6-chloro-1-benzothiophene.

15 It is to be understood that the present invention covers all combinations of preferred groups described hereinabove.

Hence, in a preferred aspect the present invention provides compounds of formula (Ia) wherein:

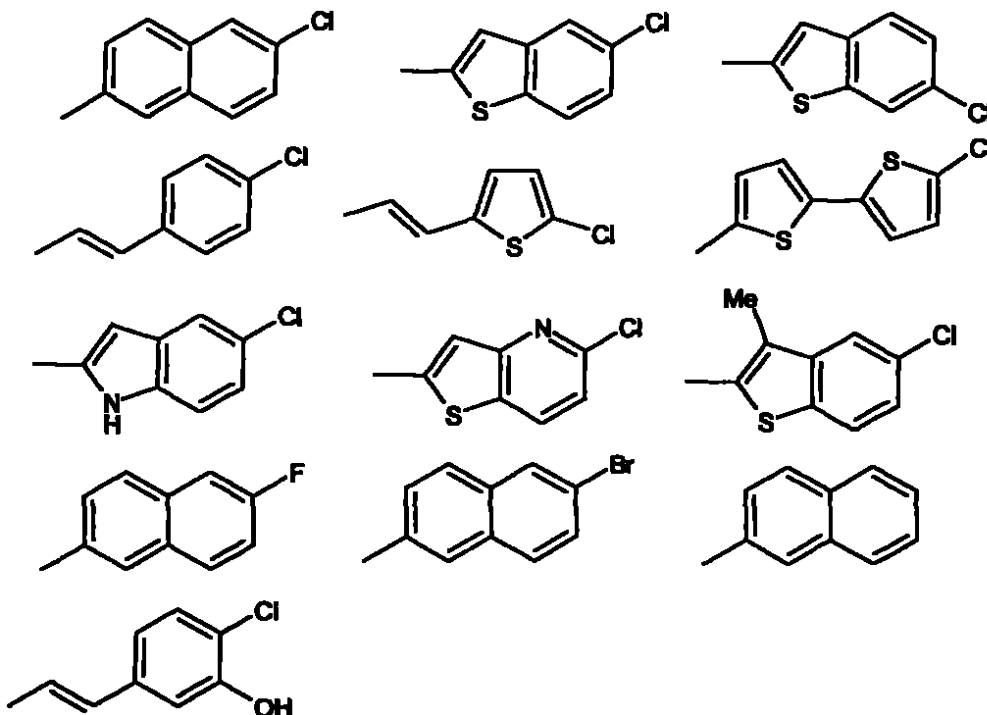
20 R^1 represents hydrogen, $-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{3-6}$ alkenyl, $-C_{2-3}$ alkyl NR^bR^c , $-C_{2-3}$ alkyl $NHCOR^b$, phenyl or a 5- or 6- membered aromatic heterocycle, or a group X-W wherein X represents $-C_{1-3}$ alkylene- and W represents $-CN$, $-CO_2H$, $-CONR^bR^c$, $-COC_{1-6}$ alkyl, $-CO_2C_{1-6}$ alkyl, or a 5- or 6- membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S;

R² and R³ independently represent hydrogen or -C₁₋₃alkyl with the proviso that one of R² and R³ is -C₁₋₃alkyl and the other is hydrogen;

R^b and R^c independently represent hydrogen or -C₁₋₃alkyl;

B represents hydrogen or a substituent selected from $-C_{1-6}alkyl$, $-(C_{1-3}alkyl)NR^bR^c$, $-(C_{6-10}alkyl)CONR^bR^c$, $-CONHC_{2-3}alkylOH$, $-CH_2NHC_{2-3}alkylOH$, $-CH_2OC_{1-3}alkyl$ and $-CH_2SO_2C_{1-3}alkyl$ or a group $-Y-R^d$ where Y represents $-CO-$ or $-CH_2-$ and R^d represents a 5- or 6-membered heterocycle containing at least one heteroatom selected from O, N, S.

A represents:



10

and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

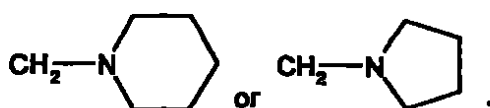
In a more preferred aspect the present invention provides compounds of formula (Ia) wherein:

15 R¹ represents hydrogen, -C₁₋₆alkyl, -C₃₋₆alkenyl, -C₂₋₃alkylNR^bR^c, -C₂₋₃alkylNHCOR^b, or a group X-W wherein X represents -C₁₋₃alkylene- and W represents -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -COC₁₋₆alkyl, -CO₂C₁₋₆alkyl, or a 5- or 6- membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S;

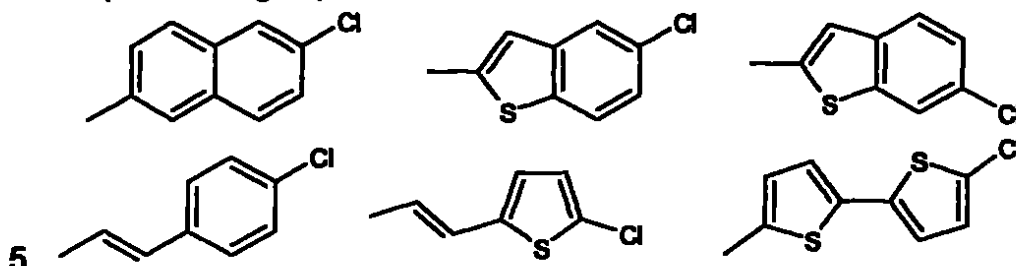
R² and R³ independently represent hydrogen or -C₁₋₆alkyl with the proviso that one of R² and

20 R³ is -C₁₋₃alkyl and the other is hydrogen;

B represents hydrogen or a substituent selected from $-C_{1-6}$ alkyl, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$,



A represents a group selected from:



and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

As used herein, the terms "alkyl" and "alkoxy" mean both straight and branched chain saturated hydrocarbon groups. Examples of alkyl groups include methyl ($-\text{CH}_3$), ethyl ($-\text{C}_2\text{H}_5$), propyl ($-\text{C}_3\text{H}_7$) and butyl ($-\text{C}_4\text{H}_9$). Examples of alkoxy groups include methoxy ($-\text{OCH}_3$) and ethoxy ($-\text{OC}_2\text{H}_5$).

As used herein, the term "alkylene" means both straight and branched chain saturated hydrocarbon linker groups. Examples of alkylene groups include methylene ($-\text{CH}_2-$) and ethylene ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$).

As used herein, the term "alkenyl" means both straight and branched chain unsaturated hydrocarbon groups, wherein the unsaturation is present only as double bonds. Examples of alkenyl groups include ethenyl ($-\text{CH}=\text{CH}_2$) and propenyl ($-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ or $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

As used herein, the term "alkenylene" means both straight and branched chain unsaturated hydrocarbon linker groups, wherein the unsaturation is present only as double bonds. Examples of alkenylene groups includes ethenylene ($-\text{CH}=\text{CH}-$) and propenylene ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$).

As used herein, the term "alkynyl" means both straight and branched chain unsaturated hydrocarbon groups, wherein the unsaturation is present only as triple bonds. Examples of alkynyl groups include propynyl (e.g. $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

As used herein, the term "halogen" means fluorine, chlorine, bromine and iodine.

16
15

As used herein, the term "cycloalkyl group" means an aliphatic ring (saturated carbocyclic ring). Examples of cycloalkyl groups include cyclopentyl and cyclohexyl.

- 5 As used herein, the term "heterocyclic group" means a ring containing one or more heteroatoms selected from: nitrogen, sulphur and oxygen atoms. The heterocycle may be aromatic or non-aromatic, i.e., may be saturated, partially or fully unsaturated. Examples of 5-membered groups include thienyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, isoxazolyl and furanyl, 6-membered
10 groups include pyridyl, pyrazyl and pyrimidyl, morpholinyl, thiomorphollinyl, 7- membered groups include azepinyl.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable" means a compound which is suitable for pharmaceutical use.

15

- As used herein, the term "pharmaceutically acceptable derivative", means any pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug e.g. ester or carbamate, or salt or solvate of such a prodrug, of a compound of formula (I) or (Ia), which upon administration to the recipient is capable of providing (directly or indirectly) a compound of formula (I) or (Ia),
20 or an active metabolite or residue thereof. Preferred pharmaceutically acceptable derivatives are salts and solvates.

- Suitable salts according to the invention include those formed with both organic and inorganic acids and bases. Pharmaceutically acceptable acid addition salts include those
25 formed from mineral acids such as: hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, acid; and organic acids such as: citric, tartaric, lactic, pyruvic, acetic, trifluoroacetic, succinic, oxalic, formic, fumaric, maleic, oxaloacetic, methanesulphonic, ethanesulphonic, p-toluenesulphonic, benzenesulphonic and isethionic acids. Pharmaceutically acceptable base salts include ammonium salts, alkali metal salts such as those of sodium and potassium,
30 alkaline earth metal salts such as those of calcium and magnesium and salts with organic bases, including salts of primary, secondary and tertiary amines, such as isopropylamine, diethylamine, ethanolamine, trimethylamine, dicyclohexyl amine and N-methyl-D-glucamine. Particularly preferred pharmaceutically acceptable salts include those formed from hydrochloric, trifluoroacetic and formic acids.

35

- Those skilled in the art of organic chemistry will appreciate that many organic compounds can form complexes with solvents in which they are reacted or from which they are precipitated or crystallized. These complexes are known as "solvates". For example, a complex with water is known as a "hydrate". Solvates of the compound of formula (I) or (Ia)
40 are within the scope of the invention.

Salts and solvates of compounds of formula (I) or (Ia) which are suitable for use in medicine are those wherein the counterion or associated solvent is pharmaceutically acceptable. However, salts and solvates having non-pharmaceutically acceptable counterions or
 5 associated solvents are within the scope of the present invention, for example, for use as intermediates in the preparation of other compounds of formula (I) or (Ia) and their pharmaceutically acceptable salts and solvates.

As used herein, the term "prodrug" means a compound which is converted within the body,
 10 e.g. by hydrolysis in the blood, into its active form that has medical effects. Pharmaceutically acceptable prodrugs are described in T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, both of which are incorporated herein by reference. Esters may be active in
 15 their own right and/or be hydrolysable under *in vivo* conditions in the human body. Suitable pharmaceutically acceptable *in vivo* hydrolysable ester groups include those which break down readily in the human body to leave the parent acid or its salt.

Preferred compounds of the invention include:

- 20 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
- 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)-1-methyl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
- 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-(3-methylmorpholin-4-yl)-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
- 25 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-oxo-2-[3-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)morpholin-4-yl]ethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
- 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-[2-((methylsulfonyl)methyl)morpholin-4-yl]-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
- 30 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-2-[2-(methoxymethyl)morpholin-4-yl]-1-methyl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
- 4-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]propanoyl]-N-methylmorpholine-2-carboxamide,
- 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-oxo-2-[2-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)morpholin-4-yl]ethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
- 35 4-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]propanoyl]-N,N-dimethylmorpholine-2-carboxamide,
- 4-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]propanoyl]-N-(2-hydroxypropyl)morpholine-2-carboxamide ,

16

- 4-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]propanoyl]-N,N-diisopropylmorpholine-2-carboxamide,
6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-oxo-2-[2-(piperidin-1-ylcarbonyl)morpholin-4-yl]ethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
5 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-[2-[(methylamino)methyl]morpholin-4-yl]-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-oxo-2-[2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)morpholin-4-yl]ethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-2-[2-[(2-hydroxypropyl)amino]methyl]morpholin-4-yl)-1-methyl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
10 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-2-[2-[(dimethylamino)methyl]morpholin-4-yl]-1-methyl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide formate ,
6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-2-[2-[(diisopropylamino)methyl]morpholin-4-yl]-1-methyl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
15 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-oxo-2-[2-(piperidin-1-ylmethyl)morpholin-4-yl]ethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-2-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]-1-methyl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
6-Chloro-N-((3R)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
20 5'-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide,
(E)-2-(4-Chlorophenyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide,
25 N2-[(E)-2-(4-Chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl]-N2-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinamide,
N2-[(5'-Chloro-2,2'-bithien-5-yl)sulfonyl]-N2-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinamide,
5'-Chloro-N-(cyanomethyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide,
30 Methyl N-[(5'-chloro-2,2'-bithien-5-yl)sulfonyl]-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinate,
5'-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(2-oxobutyl)-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide,
35 N-[(5'-Chloro-2,2'-bithien-5-yl)sulfonyl]-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycine,
(E)-2-(4-Chlorophenyl)-N-(cyanomethyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide,
(E)-2-(4-Chlorophenyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(2-oxobutyl)ethanesulfonamide,
40

- Methyl N-[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethenyl)sulfonyl]-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinate,
 N-[(E)-2-(4-Chlorophenyl)ethenyl)sulfonyl]-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycine,
- 5 6-Chloro-N-(3-furylmethyl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(pyridin-3-ylmethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
 6-Chloro-N-ethyl-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
- 10 6-Chloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(2-oxobutyl)naphthalene-2-sulfonamide,
 N-2-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-2-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinamide,
- 15 6-Chloro-N-(2-furylmethyl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(1,3-thiazol-2-ylmethyl)naphthalene-2-sulfonamide,
 N2-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N2-((3S)-1-[(1S)-2-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]-1-methyl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinamide,
- 20 6-Chloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(pyridin-2-ylmethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
- 25 6-Chloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(pyridin-4-ylmethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
 6-Chloro-N-((3S)-1-[(1R)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-methyl-N-((3S)-1-[(1R)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
- 30 6-Chloro-N-(cyanomethyl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-methyl-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
- 35 6-Chloro-N-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
 N2-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N1-methyl-N2-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinamide,
 N-Allyl-6-chloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
- 40

18
H

- Methyl N-[(6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinate,
 Ethyl N-[(6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinate,
 5 *tert*-Butyl N-[(6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinate,
 N-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycine,
 6-Chloro-N-[(3R)-1-[(1R)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide,
 10 5-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-1-benzofuran-2-sulfonamide,
 (E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethenesulfonamide,
 15 5-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide,
 5-Chloro-3-methyl-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide,
 20 3-Cyano-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]benzenesulfonamide,
 4-Cyano-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]benzenesulfonamide,
 25 5-(5-Chloro-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]thiophene-2-sulfonamide,
 5-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]thieno[2,3-b]pyridine-2-sulfonamide,
 5-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]thieno[3,2-b]pyridine-2-sulfonamide,
 30 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(2-oxobutyl)-1-benzothiophene-2-sulfonamide,
 N2-[(6-Chloro-1-benzothiien-2-yl)sulfonyl]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinamide,
 35 5-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(2-oxobutyl)-1-benzothiophene-2-sulfonamide,
 N2-[(5-Chloro-1-benzothiien-2-yl)sulfonyl]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinamide,
 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-phenylnaphthalene-2-sulfonamide,
 40

- 6-Chloro-N-(4-fluorophenyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-pyridin-4-ynaphthalene-2-sulfonamide,
 5 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-pyridin-3-ynaphthalene-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-thien-3-ynaphthalene-2-sulfonamide,
 N2-((6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl)-N2-((3S)-1-((1S)-2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)-1-methyl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinamide,
 10 (E)-2-(3-Chloro-4-hydroxyphenyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide,
 (E)-2-(4-Chloro-3-hydroxyphenyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide,
 15 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(2-morpholin-4-ylethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
 6-Chloro-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
 20 N-[2-((6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl)((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)amino)ethyl]acetamide,
 5-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-1H-Indole-2-sulfonamide,
 25 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-1,3-benzothiazole-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-(2-methylmorpholin-4-yl)-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
 (E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)-N-methyl-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide, and
 30 (E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)-N-methyl-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide.

More preferred compounds of the invention include:

- 35 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)-1-methyl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-(3-methylmorpholin-4-yl)-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
 40

- 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-{2-[(methylsulfonyl)methyl]morpholin-4-yl}-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide,
- 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-[2-(methoxymethyl)morpholin-4-yl]-1-methyl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide,
- 5 4-[(2S)-2-[(3S)-3-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]amino]-2-oxopyrrolidin-1-yl]propanoyl]-N-methylmorpholine-2-carboxamide,
- 4-[(2S)-2-[(3S)-3-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]amino]-2-oxopyrrolidin-1-yl]propanoyl]-N-(2-hydroxypropyl)morpholine-2-carboxamide,
- 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-oxo-2-[2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)morpholin-4-yl]ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide formate,
- 10 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-[2-[(2-hydroxypropyl)amino]methyl]morpholin-4-yl]-1-methyl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide formate,
- 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-[2-[(dimethylamino)methyl]morpholin-4-yl]-1-methyl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide formate,
- 15 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-oxo-2-[2-(piperidin-1-ylmethyl)morpholin-4-yl]ethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide formate,
- 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]-1-methyl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide,
- 6-Chloro-N-[(3R)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide,
- 20 5'-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide,
- (E)-2-(4-Chlorophenyl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethenesulfonamide,
- 25 N2-[(E)-2-(4-Chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinamide,
- N2-[(5'-Chloro-2,2'-bithien-5-yl)sulfonyl]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinamide ,
- 5'-Chloro-N-(cyanomethyl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide,
- 30 Methyl N-[(5'-chloro-2,2'-bithien-5-yl)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinate,
- 5'-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(2-oxobutyl)-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide,
- 35 N-[(5'-Chloro-2,2'-bithien-5-yl)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycine,
- (E)-2-(4-Chlorophenyl)-N-(cyanomethyl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethenesulfonamide,
- (E)-2-(4-Chlorophenyl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(2-oxobutyl)ethenesulfonamide,
- 40

- Methyl N-[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinate,
 N-[(E)-2-(4-Chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycine,
- 5 6-Chloro-N-(3-furylmethyl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(pyridin-3-ylmethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
 6-Chloro-N-ethyl-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-
- 10 ylnaphthalene-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(2-oxobutyl)naphthalene-2-sulfonamide,
 N-2-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-2-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinamide,
- 15 6-Chloro-N-(2-furylmethyl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(1,3-thiazol-2-ylmethyl)naphthalene-2-sulfonamide,
 N2-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N2-[(3S)-1-[(1S)-2-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]-1-methyl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinamide,
- 20 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(pyridin-2-ylmethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
- 25 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(pyridin-4-ylmethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1R)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-methyl-N-[(3S)-1-[(1R)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-
- 30 ylnaphthalene-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-(cyanomethyl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-methyl-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide,
- 35 6-Chloro-N-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide,
 N2-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N1-methyl-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinamide,
 N-Allyl-6-chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-
- 40 ylnaphthalene-2-sulfonamide,

20
19

- Methyl N-[(6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinate,
Ethyl N-[(6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinate,
5 *tert*-Butyl N-[(6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinate,
N-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycine,
6-Chloro-N-[(3R)-1-[(1R)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide,
10 (E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethenesulfonamide,
5-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide,
15 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide,
5-Chloro-3-methyl-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide,
5-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]thieno[3,2-b]pyridine-2-sulfonamide,
20 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(2-oxobutyl)-1-benzothiophene-2-sulfonamide,
N2-[(6-Chloro-1-benzothien-2-yl)sulfonyl]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinamide,
25 5-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(2-oxobutyl)-1-benzothiophene-2-sulfonamide,
N2-[(5-Chloro-1-benzothien-2-yl)sulfonyl]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinamide,
6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-phenylnaphthalene-2-sulfonamide,
30 6-Chloro-N-(4-fluorophenyl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide,
6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-pyridin-4-yl-naphthalene-2-sulfonamide,
35 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-pyridin-3-yl-naphthalene-2-sulfonamide,
6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-thien-3-yl-naphthalene-2-sulfonamide,
N2-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N2-[(3S)-1-[(1S)-2-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]-1-methyl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinamide,
40

- (E)-2-(4-Chloro-3-hydroxyphenyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide,
 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(2-morpholin-4-ylethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
 5 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
 6-Chloro-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
 N-[2-((6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl)((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)amino)ethyl]acetamide,
 10 5-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-1H-Indole-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-(2-methylmorpholin-4-yl)-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide, and
 15 (E)-2-(5-Chlorothiophen-2-yl)-N-methyl-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide.

Even more preferred compounds of the invention include:

- (E)-2-(4-Chlorophenyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide,
 20 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
 5'-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide,
 25 N2-(((E)-2-(4-Chlorophenyl)ethenyl)sulfonyl)-N2-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinamide,
 N2-((5'-Chloro-2,2'-bithien-5-yl)sulfonyl)-N2-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinamide,
 5'-Chloro-N-(cyanomethyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide,
 30 Methyl N-((5'-chloro-2,2'-bithien-5-yl)sulfonyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinate,
 5'-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(2-oxobutyl)-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide,
 35 N-((5'-Chloro-2,2'-bithien-5-yl)sulfonyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycine,
 (E)-2-(4-Chlorophenyl)-N-(cyanomethyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide,
 (E)-2-(4-Chlorophenyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(2-oxobutyl)ethanesulfonamide,
 40

21

- Methyl N-[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinate,
 6-Chloro-N-(3-furylmethyl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide,
 5 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(pyridin-3-ylmethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
 6-Chloro-N-ethyl-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(2-oxobutyl)naphthalene-2-sulfonamide,
 10 N-2-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-2-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinamide,
 6-Chloro-N-(2-furylmethyl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide,
 15 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(1,3-thiazol-2-ylmethyl)naphthalene-2-sulfonamide,
 N2-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N2-[(3S)-1-[(1S)-2-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]-1-methyl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinamide,
 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide,
 20 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(pyridin-2-ylmethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(pyridin-4-ylmethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
 25 6-Chloro-N-(cyanomethyl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-methyl-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide,
 30 N-Allyl-6-chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide,
 Methyl N-[(6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinate,
 35 tert-Butyl N-[(6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinate,
 N-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycine,
 (E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide,
 40

6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(2-oxobutyl)-1-benzothiophene-2-sulfonamide,
 N2-((6-Chloro-1-benzothien-2-yl)sulfonyl)-N2-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinamide,

- 5 N2-((6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl)-N2-((3S)-1-((1S)-2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)-1-methyl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinamide,
 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(2-morpholin-4-ylethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(2-
 10 pyrrolidin-1-ylethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
 6-Chloro-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide formate, and
 N-[2-((6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl)((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)amino)ethyl]acetamide.

15

In another preferred aspect compounds of the invention also include:

- 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
 5'-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-2,2'-
 20 bithiophene-5-sulfonamide,
 (E)-2-(4-Chlorophenyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide,
 5'-Chloro-N-(cyanomethyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide,
 25 Methyl N-((5'-chloro-2,2'-bithien-5-yl)sulfonyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinate,
 5'-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(2-oxobutyl)-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide,
 6-Chloro-N-(3-furylmethyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
 30 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(pyridin-3-ylmethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(2-oxobutyl)naphthalene-2-sulfonamide,
 35 N-2-((6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl)-N-2-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinamide,
 6-Chloro-N-(2-furylmethyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(1,3-
 40 thiazol-2-ylmethyl)naphthalene-2-sulfonamide,

22
71

- 6-Chloro-N-(cyanomethyl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide,
6-Chloro-N-methyl-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide,
5 N-Allyl-6-chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide,
Methyl N-[(6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinate, and
N-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycine.
10

- The compounds of formula (I) or (Ia) are Factor Xa inhibitors and as such are useful in the treatment of clinical conditions susceptible to amelioration by administration of a Factor Xa inhibitor. Such conditions include acute vascular diseases such as coronary thrombosis (for
15 example myocardial infarction and unstable angina), thromboembolism, acute vessel closure associated with thrombolytic therapy and percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), transient ischemic attacks, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, peripheral arterial occlusion, prevention of vessel luminal narrowing (restenosis), and the prevention of thromboembolic events associated with atrial fibrillation, e.g. stroke; in oedema and PAF
20 mediated inflammatory diseases such as adult respiratory shock syndrome, septic shock and reperfusion damage; the treatment of pulmonary fibrosis; the treatment of tumour metastasis; neurodegenerative disease such as Parkinson's and Alzheimer's diseases; viral infection; Kasabach Merritt Syndrome; Haemolytic uremic syndrome; arthritis; osteoporosis; as anti-coagulants for extracorporeal blood in for example, dialysis; blood filtration, bypass,
25 and blood product storage; and in the coating of invasive devices such as prostheses, artificial valves and catheters in reducing the risk of thrombus formation.

- Accordingly, one aspect of present invention provides a compound of formula (I) or (Ia) or a physiologically acceptable salt or solvate thereof for use in medical therapy, particularly for
30 use in the amelioration of a clinical condition in a mammal, including a human, for which a Factor Xa inhibitor is indicated.

- In another aspect, the invention provides a method for the treatment and/or prophylaxis of a mammal, including a human, suffering from a condition susceptible to amelioration by a
35 Factor Xa inhibitor which method comprises administering to the subject an effective amount of a compound of formula (I) or (Ia) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

In another aspect, the present invention provides the use of a compound of formula (I) or (Ia) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for the manufacture of a

medicament for the treatment and/or prophylaxis of a condition susceptible to amelioration by a Factor Xa inhibitor.

Preferably, the condition susceptible to amelioration by a Factor Xa inhibitor is selected from
5 coronary thrombosis (for example myocardial infarction and unstable angina), pulmonary embolism, deep vein thrombosis and the prevention of thromboembolic events associated with atrial fibrillation, e.g. stroke;

It will be appreciated that reference to treatment includes acute treatment or prophylaxis as
10 well as the alleviation of established symptoms.

While it is possible that, for use in therapy, a compound of the present invention may be administered as the raw chemical, it is preferable to present the active ingredient as a
15 pharmaceutical formulation.

In a further aspect, the invention provides a pharmaceutical composition comprising at least one compound of formula (I) or (Ia) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof in association with a pharmaceutically acceptable carrier and/or excipient. The carrier and/or excipient must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of
20 the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

Accordingly, the present invention further provides a pharmaceutical formulation comprising at least one compound of formula (I) or (Ia) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, thereof in association with a pharmaceutically acceptable carrier and/or excipient.
25 The carrier and/or excipient must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

In another aspect, the invention provides a pharmaceutical composition comprising, as active ingredient, at least one compound of formula (I) or (Ia) or a pharmaceutically
30 acceptable salt or solvate thereof in association with a pharmaceutically acceptable carrier and/or excipient for use in therapy, and in particular in the treatment of human or animal subjects suffering from a condition susceptible to amelioration by a Factor Xa inhibitor.

There is further provided by the present invention a process of preparing a pharmaceutical
35 composition, which process comprises mixing at least one compound of formula (I) or (Ia) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier and/or excipient.

28
22

The compounds for use according to the present invention may be formulated for oral, buccal, parenteral, topical, rectal or transdermal administration or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation (either through the mouth or the nose).

- 5 For oral administration, the pharmaceutical compositions may take the form of, for example, tablets or capsules prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable excipients such as binding agents (e.g. pregelatinised maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); fillers (e.g. lactose, microcrystalline cellulose or calcium hydrogen phosphate); lubricants (e.g. magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g. potato starch or sodium starch glycolate); or wetting agents (e.g. sodium lauryl sulphate).
10 The tablets may be coated by methods well known in the art. Liquid preparations for oral administration may take the form of, for example, solutions, syrups or suspensions or they may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicles before use. Such liquid preparations may be prepared by conventional means with
15 pharmaceutically acceptable additives such as suspending agents (e.g. sorbitol syrup, cellulose derivatives or hydrogenated edible fats); emulsifying agents (e.g. lecithin or acacia); non-aqueous vehicles (e.g. almond oil, oily esters, ethyl alcohol or fractionated vegetable oils); and preservatives (e.g. methyl or propyl-p-hydroxybenzoates or sorbic acid). The preparations may also contain buffer salts, flavouring, colouring and sweetening agents
20 as appropriate.

Preparations for oral administration may be suitably formulated to give controlled release of the active compound.

- 25 For buccal administration the compositions may take the form of tablets or lozenges formulated in a conventional manner.

- The compounds according to the present invention may be formulated for parenteral administration by injection, e.g. by bolus injection or continuous infusion. Formulations for
30 injection may be presented in unit dosage form, e.g. in ampoules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulatory agents such as suspending, stabilising and/or dispersing agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for constitution with a suitable vehicle, e.g. sterile pyrogen-free water,
35 before use.

The compounds according to the present invention may be formulated for topical administration by insufflation and inhalation. Examples of types of preparation for topical administration include sprays and aerosols for use in an inhaler or insufflator.

Powders for external application may be formed with the aid of any suitable powder base, for example, lactose, talc or starch. Spray compositions may be formulated as aqueous solutions or suspensions or as aerosols delivered from pressurised packs, such as metered dose inhalers, with the use of a suitable propellant.

5

The compounds according to the present invention may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g. containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

- 10 In addition to the formulations described previously, the compounds may also be formulated as a depot preparation. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example subcutaneously, transcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds according to the present invention may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example as an emulsion in
15 an acceptable oil) or ion exchange resins or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

- A proposed dose of the compounds according to the present invention for administration to a human (of approximately 70kg body weight) is 0.1mg to 1g, preferably to 1mg to 500mg of
20 the active ingredient per unit dose, expressed as the weight of free base. The unit dose may be administered, for example, 1 to 4 times per day. The dose will depend on the route of administration. It will be appreciated that it may be necessary to make routine variations to the dosage depending on the age and weight of the patient as well as the severity of the condition to be treated. The dosage will also depend on the route of administration. The
25 precise dose and route of administration will ultimately be at the discretion of the attendant physician or veterinarian.

- The compounds of formula (I) or (Ia) may also be used in combination with other therapeutic agents. The invention thus provides, in a further aspect, a combination comprising a
30 compound of formula (I) or (Ia) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof together with a further therapeutic agent.

- When a compound of formula (I) or (Ia) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof is used in combination with a second therapeutic agent active against the same
35 disease state the dose of each compound may differ from that when the compound is used alone. The compounds of the present invention may be used in combination with other antithrombotic drugs such as thrombin inhibitors, thromboxane receptor antagonists, prostacyclin mimetics, phosphodiesterase inhibitors, fibrinogen antagonists, thrombolytic drugs such as tissue plasminogen activator and streptokinase, non-steroidal anti-
40 inflammatory drugs such as aspirin, and the like.

24
23

The combinations referred to above may conveniently be presented for use in the form of a pharmaceutical formulation and thus pharmaceutical formulations comprising a combination as defined above together with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient comprise
5 a further aspect of the invention. The individual components of such combinations may be administered either sequentially or simultaneously in separate or combined pharmaceutical formulations by any convenient route.

When administration is sequential, either the Factor Xa inhibitor or the second therapeutic
10 agent may be administered first. When administration is simultaneous, the combination may be administered either in the same or different pharmaceutical composition.

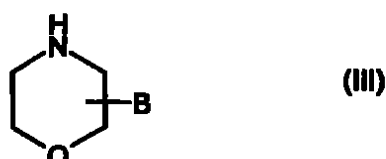
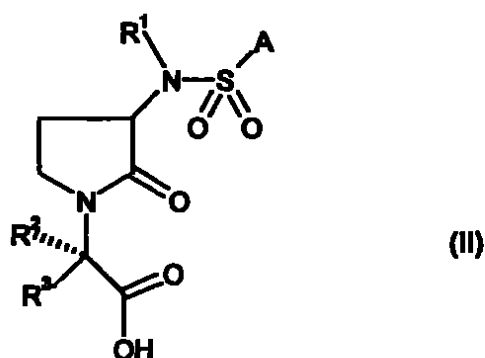
When combined in the same formulation it will be appreciated that the two compounds must be stable and compatible with each other and the other components of the formulation.
15 When formulated separately they may be provided in any convenient formulation, conveniently in such manner as are known for such compounds in the art.

When a compound of formula (I) or (Ia) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof is used in combination with a second therapeutic agent active against the same
20 disease state the dose of each compound may differ from that when the compound is used alone. Appropriate doses will be readily appreciated by those skilled in the art. It will be appreciated that the amount of a compound of the invention required for use in treatment will vary with the nature of the condition being treated and the age and the condition of the patient and will be ultimately at the discretion of the attendant physician or veterinarian.

25 The compounds of formula (I) or (Ia) and physiologically acceptable salts or solvates thereof may be prepared by the processes described hereinafter, said processes constituting a further aspect of the invention. In the following description, the groups are as defined above for compounds of formula (I) or (Ia) unless otherwise stated.

30 According to a further aspect of the present invention, there is provided a process (A) for preparing a compound of formula (I) or (Ia), which process comprises reacting a compound of formula (II) with a compound of formula (III).

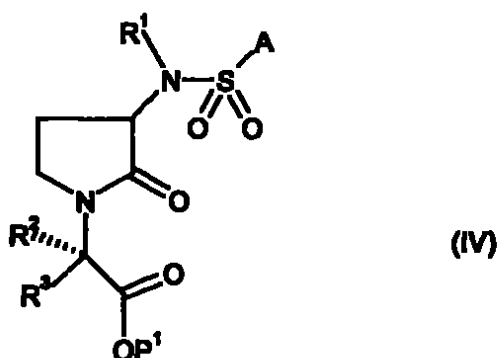
28



Suitably, the reaction may be carried out in the presence of a coupling agent, for example 1-
 5 [3-(dimethylamino)propyl]-3-ethyl carbodiimide hydrochloride, HOBt (1-hydroxybenzotriazole), a base, e.g. Et₃N (triethylamine), and an organic solvent, e.g. DCM (dichloromethane), suitably at room temperature.

It will be appreciated by persons skilled in the art that compounds of formula (I) or (Ia) may
 10 be prepared by interconversion, utilising other compounds of formula (I) or (Ia) which are optionally protected by standard protecting groups, as precursors. For instance, compounds of formula (I) or (Ia) where B represents -C₁₋₃alkylNH₂, may be converted into compounds of formula (I) or (Ia) possessing alternative substituents on the heterocyclic ring, e.g. -C₁₋₃alkylNR^bR^c, by methods well known in the art (see for example March, J., Advanced
 15 Organic Chemistry, John Wiley & Sons).

Compounds of formula (II) may be prepared from compounds of formula (IV):

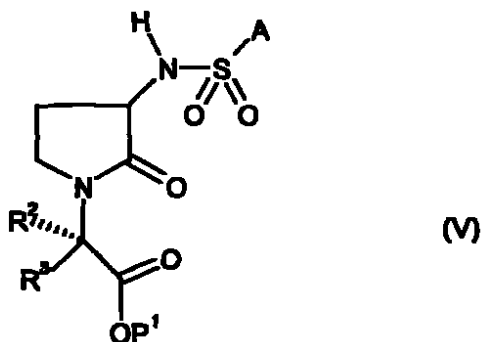


25
24

wherein P^1 is a suitable carboxylic acid protecting group, e.g. t-Butyl, by removal of the protecting group under standard conditions. For example, when P^1 represents t-Butyl, removal of the protecting group may be effected under acidic conditions, using for example TFA (trifluoroacetic acid) in a solvent such as DCM.

5

A compound of formula (IV) may be prepared by reacting a compound of formula (V) with a compound of formula (VI) where P^1 is as described above:



10

Suitably, where X is a leaving group such as a halogen atom, e.g. bromine, the reaction is carried out in the presence of a base, e.g. LiHMDS (lithium hexamethyldisilylamide), potassium carbonate or sodium carbonate. Preferably, the reaction is effected in a suitable organic solvent, e.g. THF, DMF, at a temperature from -78°C to $+50^{\circ}\text{C}$, preferably -78°C to $+20^{\circ}\text{C}$.

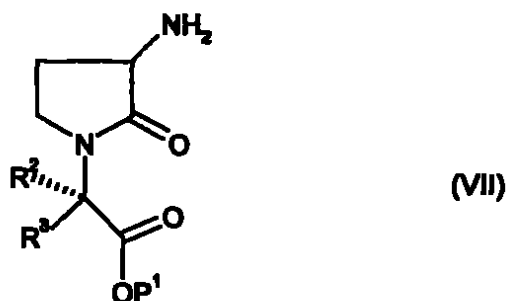
15

Alternatively, where X is hydroxy, the coupling reaction is carried out using standard reagents such as DIAD (diisopropyl azodicarboxylate) and $n\text{-Bu}_3\text{P}$ (tri n-Butyl phosphine) in a solvent such as tetrahydrofuran, suitably at room temperature.

20

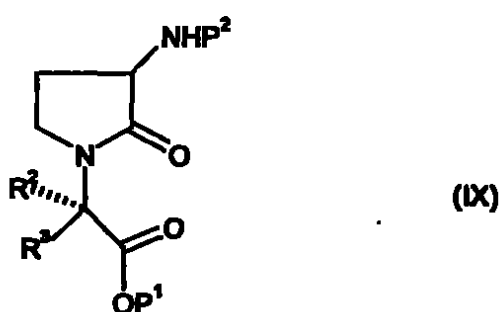
A compound of formula (V) may be prepared by reacting a compound of formula (VII) with a compound of formula (VIII):

30



wherein T is a reactive group, such as a halide, preferably chloride, and P¹ is as described above. The reaction is conveniently carried out in the presence of a base, e.g. pyridine, and 5 in a suitable solvent, e.g. DCM, suitably at room temperature.

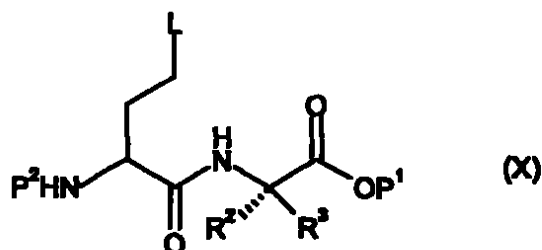
A compound of formula (VII) may be prepared from a compound of formula (IX)



10

where P¹ is as described above and P² represents a suitable amine protecting group, e.g. Cbz (benzyloxycarbonyl), by removal of the protecting group under standard conditions. For example, the protecting group may be removed by reaction with hydrogen in the presence of a metal catalyst, e.g. palladium/charcoal at atmospheric pressure. Suitably, the reaction is 15 carried out in an alcoholic solvent, e.g. ethanol, suitably at room temperature.

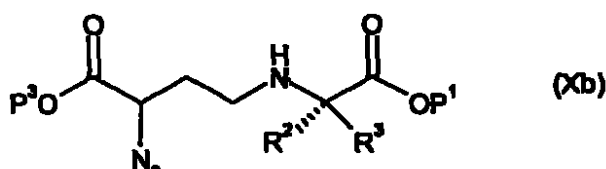
A compound of formula (IX) may be prepared from a compound of formula (X)



26
25

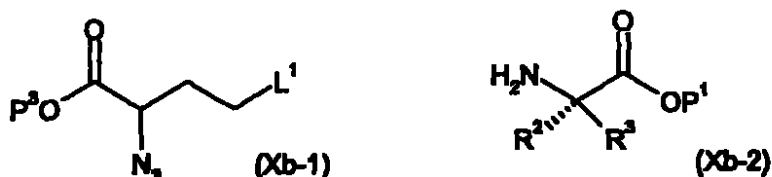
by cyclisation, wherein P^1 and P^2 are as described above and L represents a leaving group, e.g. SMeRX. The ring closure may be performed by treatment with Dowex 2 x 8 400 mesh OH⁻ resin in a suitable solvent, e.g. MeCN (acetonitrile). Alternatively, the ring closure may be performed by treatment with potassium carbonate in a suitable solvent, e.g. MeCN. Generally R will represent alkyl or aralkyl and X will represent halide, especially iodide or sulphate.

Alternatively, a compound of formula (IX) may be prepared from a compound of formula (Xb):



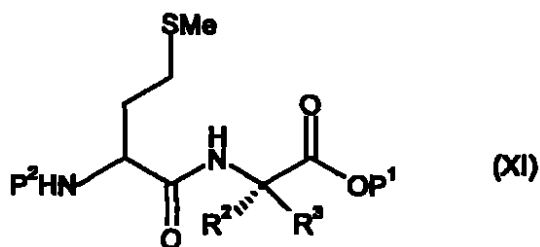
where P^1 and P^3 are protecting groups, by reaction with LiOH in a suitable solvent e.g. THF followed by reaction with DPPA (diphenylphosphoryl azide), a base e.g. Et₃N (triethylamine) in a suitable solvent e.g. DMF, suitably at room temperature to 70°C.

A compound of formula (Xb) may be prepared by reacting a compound of formula (Xb-1) with a compound of formula (Xb-2)



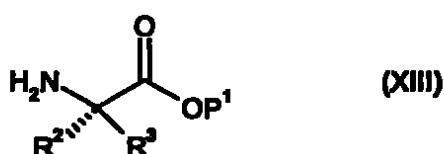
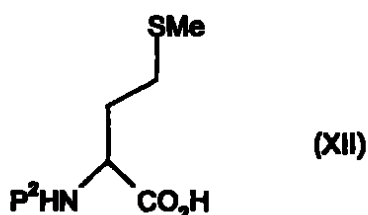
where L^1 is a leaving group e.g. bromine, in the presence of a base e.g. Et₃N in a suitable solvent e.g. MeCN.

A compound of formula (X) in which L represents SMeRX may be formed from a compound of formula (XI)



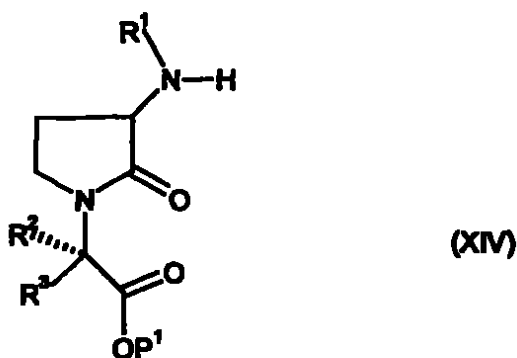
by treatment with RX, where P¹ and P² are as described above and RX is a compound (e.g. MeI, benzyl iodide or Me₂SO₄) capable of converting sulphur in the SMe moiety to a sulphonium salt, in a suitable solvent, e.g. propanone or acetonitrile.

- 5 A compound of formula (XI) may be prepared by reacting a compound of formula (XII) with a compound of formula (XIII):



- 10 Suitably, the reaction may be carried out in the presence of a coupling agent, for example 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethyl carbodiimide hydrochloride, HOBT, a base, e.g. Et₃N, and an organic solvent, e.g. DCM, suitably at room temperature.

There is provided a further process (B) for preparing compounds of formula (IV) from
 15 compounds of formula (VII). According to process (B), a compound of formula (IV) may be prepared by reductive amination of a compound of formula (VII) with R^{1a}CHO (where R^{1a} is R¹ without a CH₂ linker directly attached to the N) using a suitable selective reducing agent to produce a compound of formula (XIV), followed by reaction with a compound of formula (VIII) in the presence of a base, e.g. pyridine, and in a solvent, e.g. DCM, suitably at room
 20 temperature.



27
26

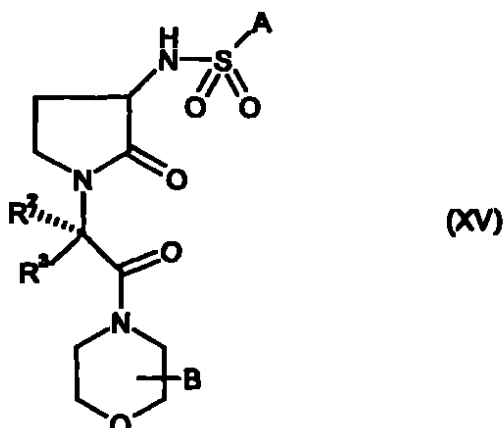
The reductive amination is conveniently carried out by treatment with sodium triacetoxyborohydride in the presence of an acid such as acetic acid, in a solvent such as DCM, suitably at room temperature.

5

Compounds of formulae (III), (VI), (VIII), (Xb-1), (Xb-2), (X), (XI), (XII) and (XIII) are known compounds and/or can be prepared by processes well known in the art.

The various general methods described above may be useful for the introduction of the
10 desired groups at any stage in the stepwise formation of the required compound, and it will be appreciated that these general methods can be combined in different ways in such multi-stage processes. The sequence of the reactions in multi-stage processes should of course be chosen so that the reaction conditions used do not affect groups in the molecule which are desired in the final product. For example, those skilled in the art will appreciate that, with
15 the use of appropriate protecting groups, the coupling to any of groups $-R^1$, $-SO_2A$ or formula (III) can be the final step in the preparation of a compound of formula (I) or (Ia). Hence, in another aspect of the invention, the final step in the preparation of a compound of formula (I) or (Ia) may comprise the coupling to group $-R^1$ by reacting a compound of formula (XV) with a compound of formula (VI):

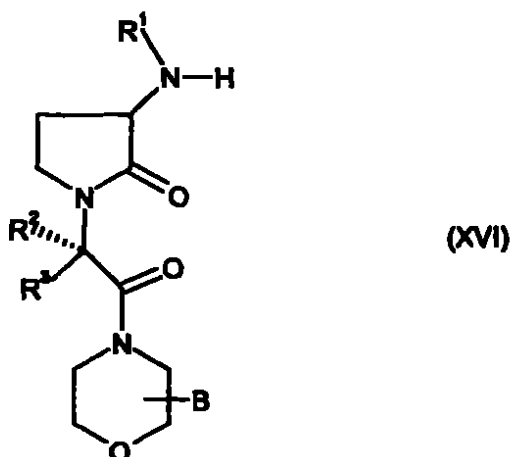
20



Suitably, where X is a leaving group such as a halogen atom, e.g. bromine, the reaction is carried out in the presence of a base, e.g. LHMDS (lithium hexamethyldisilylamide), potassium carbonate or sodium carbonate. Preferably, the reaction is effected in a suitable
25 organic solvent, e.g. THF, DMF, at a temperature from -78°C to $+50^\circ\text{C}$, preferably -78°C to $+20^\circ\text{C}$.

In a further aspect of the present invention, the final step in the preparation of a compound of formula (I) or (Ia) may comprise the coupling to group $-SO_2A$ by reacting a compound of
30 formula (XVI) with a compound of formula (VIII):

34



The reaction is conveniently carried out in the presence of a base, e.g. pyridine, and in a suitable solvent, e.g. DCM, suitably at room temperature.

5

In a further aspect of the present invention, a compound of formula (I) where R^1 is an aryl or heteroaryl group may be prepared from a compound of formula (XV) by reaction with a compound of formula (XVII):

10

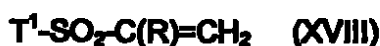


where C^1 is a suitable coupling group e.g. boronate $[B(OH)_2]$ under metal catalysis, for example, with a copper salt such as copper(II) acetate, in the presence of an organic solvent e.g. DCM and a base, e.g. pyridine and optionally in the presence of molecular sieves.

15

In a further aspect of the present invention, a compound of formula (I) where A is $-SO_2-CH=CH-aryl$, $SO_2-CH=CH-heteroaryl$, $SO_2-C(CH_3)=CH-aryl$ or $SO_2-C(CH_3)=CH-heteroaryl$ may be prepared from a compound of formula (XVI) where R^1 is hydrogen, by reaction with a compound of formula (XVIII), or alternatively with a compound of formula (XIX):

20



25

where T^1 and T^2 are independently reactive groups, such as a halide, preferably chloride, in the presence of a base e.g. N,N-diisopropylethylamine and a suitable solvent e.g. MeCN, suitably at room temperature, to provide a compound of formula (XV) where A is $C(R)=CH_2$, followed by reaction with a compound of formula (XX):

30

28
27

35



Where R^h is aryl or heteroaryl and L is a leaving group, e.g. bromine, in the presence of a
 5 base e.g. N,N-diisopropylethylamine, and a suitable solvent e.g. dioxane and a suitable
 transition metal catalyst e.g. di(palladium)tris(dibenzylideneacetone) and a suitable ligand
 e.g. 2-(di-t-butylphosphino)biphenyl under an inert atmosphere e.g. nitrogen, at a
 temperature 20-100°C preferably 40°C.

10 In a further aspect of the present invention, a compound of formula (I) where A is a biaryl
 group may be prepared from a compound of formula (XVI) where R^1 is hydrogen and the
 amino group is optionally protected, for example, as a solid supported derivative derived
 from reductive amination under standard conditions, by reaction with a compound of formula
 of formula (XXI):

15



20 wherein T is a reactive group, such as a halide, preferably chloride, and M^1 is an aryl or
 heteroaryl group with a suitable coupling group e.g. halogen, preferably bromide or iodide, in
 the presence of a suitable solvent e.g. DMF and a suitable base, e.g. N,N-
 diisopropylethylamine, followed by reaction with a compound of formula (XXII):

25



wherein M^2 is an aryl or heteroaryl group and C^2 is a suitable coupling group e.g. boronate
 [B(OH)₂], in the presence of a metal catalyst e.g. tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), a
 base e.g. sodium carbonate, a suitable solvent e.g. THF and optionally in the presence of a
 30 cosolvent e.g. H₂O, followed by removal of any protecting groups under standard conditions,
 e.g. under standard conditions.

Those skilled in the art will appreciate that in the preparation of the compound of formula (I)
 35 or (Ia) or a solvate thereof it may be necessary and/or desirable to protect one or more
 sensitive groups in the molecule to prevent undesirable side reactions. Suitable protecting
 groups for use according to the present invention are well known to those skilled in the art
 and may be used in a conventional manner. See, for example, "Protective groups in organic

synthesis" by T.W. Greene and P.G.M. Wuts (John Wiley & sons 1991) or "Protecting Groups" by P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994). Examples of suitable amino protecting groups include acyl type protecting groups (e.g. formyl, trifluoroacetyl, acetyl), aromatic urethane type protecting groups (e.g. benzyloxycarbonyl (Cbz) and substituted Cbz), aliphatic urethane protecting groups (e.g. 9-fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc), t-butylloxycarbonyl (Boc), isopropylloxycarbonyl, cyclohexylloxycarbonyl) and alkyl type protecting groups (e.g. benzyl, trityl, chlorotriyl). Examples of suitable oxygen protecting groups may include for example alkyl silyl groups, such as trimethylsilyl or tert-butyl dimethylsilyl; alkyl ethers such as tetrahydropyranyl or tert-butyl; or esters such as acetate.

Various Intermediate compounds used in the above-mentioned process, including but not limited to certain compounds of formulae (II), (IV), (V), (VII), (IX), (XIV), (XV) and (XVI) are novel and accordingly constitute a further aspect of the present invention.

The present invention will now be further illustrated by the accompanying examples which should not be construed as limiting the scope of the invention in any way.

Examples

Abbreviations

Boc	t-Butyloxycarbonyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
THF	Tetrahydrofuran
DCM	Dichloromethane
DMF	N,N-Dimethylformamide
HOBT	1-Hydroxybenzotriazole
br	broad
m	multiplet
q	quartet
s	singlet
t	triplet
d	doublet

Intermediate 1

tert-Butyl N-[(benzyloxy)carbonyl]-L-methionyl-L-alaninate

Z-Protected L-methionine (10g) was dissolved in DMF (200ml) and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (8.13g) was added followed by HOBT (5.72g) and triethylamine (19.7ml). The mixture was stirred for 1h then L-alanine tert-butyl ester (7.7g) was added and stirring continued for 18h. The mixture was concentrated

29
26

under reduced pressure and partitioned between diethyl ether and water. The separated organic phase was washed with hydrochloric acid (1M), saturated sodium bicarbonate solution and brine, dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced pressure to give the title compound (11.9g) as an orange oil which crystallised on standing.

5 Mass spectrum: Found: MH^+ 411

Intermediate 2

tert-Butyl N-[(benzyloxy)carbonyl]-D-methionyl-L-alaninate

Using Z-protected D-methionine, L-alanine *tert*-butyl ester, and the procedure described for

10 Intermediate 1, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 411

Intermediate 3

tert-Butyl N-[(benzyloxy)carbonyl]-D-methionyl-D-alaninate

15 Using Z-protected D-methionine, D-alanine *tert*-butyl ester and the procedure described for Intermediate 1, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 411

Intermediate 4

20 tert-Butyl N-[(benzyloxy)carbonyl]-L-methionyl-D-alaninate

Using Z-protected L-methionine, D-alanine *tert*-butyl ester and the procedure described for Intermediate 1, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 411

25 Intermediate 5

tert-Butyl (2S)-2-((3S)-3-[(benzyloxy)carbonylamino]-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate

A solution of Intermediate 1 (11.9g) in acetone (75ml) was treated with methyl iodide (18ml) and stirred at room temperature for 72h. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure to give an orange solid that was dissolved in acetonitrile (200ml). Dowex
30 (OH⁻ form) resin (19.42g) was added and the mixture stirred for 18h at room temperature. The mixture was filtered and the resin washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil which was purified by BlotageTM chromatography (eluting with cyclohexane:ethyl acetate 3:2) to give the title compound (2.92g) as a colourless oil.

35 Mass spectrum: Found: MH^+ 363

Intermediate 6

tert-Butyl (2S)-2-((3R)-3-[(benzyloxy)carbonylamino]-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate

Using Intermediate 2 and the procedure described for Intermediate 5, the title compound
40 was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 363

Intermediate 7

tert-Butyl (2R)-2-((3R)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate

- 5 Using Intermediate 3 and the procedure described for Intermediate 5, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 363

Intermediate 8

- 10 *tert*-Butyl (2R)-2-((3S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate

Using Intermediate 4 and the procedure described for Intermediate 5, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 363

- 15 Intermediate 9

tert-Butyl (2S)-2-((3S)-3-amino-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate

A mixture of *tert*-butyl (2S)-2-((3S)-3-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate (2.82g), 10% palladium on carbon (0.3g) and ethanol (150ml) was stirred under an atmosphere of hydrogen for 18h. The reaction mixture was filtered through Harbolite™ and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the title compound (1.8g) as a pale yellow oil.

- 20

1H NMR (D_4MeOH): δ 4.56(1H, q), 3.57(1H, dd), 3.49-3.35(2H, 2 x m), 2.48-2.39(1H, m), 1.88-1.77(1H, m), 1.47(9H, s), 1.40 (3H, d) ppm.

- 25 Intermediate 10

tert-Butyl (2S)-2-((3R)-3-amino-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate

Using Intermediate 6 and the procedure described for Intermediate 9, the title compound was prepared.

- 30 1H NMR (D_4MeOH): δ 4.60(1H, q), 3.58(1H, dd), 3.46(1H, dt), 3.41-3.33(1H, m), 2.48-2.40(1H, m), 1.82-1.70(1H, m), 1.45(9H, s), 1.40(3H, d) ppm.

Intermediate 11

tert-Butyl (2R)-2-((3R)-3-amino-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate

- 35 Using Intermediate 7 and the procedure described for Intermediate 9, the title compound was prepared.

1H NMR (D_4MeOH): δ 4.58(1H, q), 3.75(1H, dd), 3.55-3.41(2H, 2 x m), 2.50(1H, m), 1.90(1H, m), 1.49(9H, s), 1.42(3H, d) ppm.

Intermediate 12

- 40 *tert*-Butyl (2R)-2-((3S)-3-amino-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate

30
29

Using Intermediate 8 and the procedure described for Intermediate 9, the title compound was prepared.

¹H NMR (D₄MeOH): δ 4.68(1H, q), 3.78(1H, t), 3.56-3.40(2H, 2 x m), 2.52(1H, m), 1.89(1H, m), 1.48(9H, s), 1.42(3H, d) ppm.

5

Intermediate 13(2S)-2-((3S)-3-((benzyloxy)carbonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoic acid

tert-Butyl(2S)-2-((3S)-3-((benzyloxy)carbonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate (0.5g) was dissolved in DCM (7ml), and trifluoroacetic acid (4.7ml) was added. The mixture was stirred at room temperature for 4h and then concentrated under reduced pressure to give the title compound (0.423g) as a colourless oil, which after azeotroping with toluene, crystallised.

Mass spectrum: Found: MH⁺ 307

15 Intermediate 14*tert*-Butyl (2S)-2-((3S)-3-((6-chloro-2-naphthyl)sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate

A solution of *tert*-butyl (2S)-2-((3S)-3-amino-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate (1.8g) in DCM (75ml) was treated with 6-chloronaphthylsulphonyl chloride¹ (2.28g) and pyridine (0.705ml) and stirred at room temperature for 72h. The mixture was washed with water and concentrated under reduced pressure to yield an oil which was purified by BiotageTM chromatography (eluting with cyclohexane:ethyl acetate 3:1) to give the title compound (2.31g), as a white solid.

Mass spectrum: Found: MH⁺ 453

25

Intermediate 15*tert*-Butyl (2S)-2-((3R)-3-((6-chloro-2-naphthyl)sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate

Using Intermediate 10 and the procedure described for Intermediate 14, the title compound was prepared.

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.45(1H, br.s), 7.96-7.83(4H, m), 7.56 (1H, dd), 5.41(1H, br.s), 4.66 (1H, q), 3.73(1H, dt), 3.42-3.34(2H, m), 2.62(1H, m), 2.01(1H, m), 1.38-1.32(12H, s+d) ppm.

Intermediate 16

35 *tert*-Butyl (2R)-2-((3R)-3-((6-chloro-2-naphthyl)sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate

Using Intermediate 11 and the procedure described for Intermediate 14, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH⁺ 453

40

Intermediate 17(2S)-2-((3S)-3-((6-chloro-2-naphthyl)sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoic acidtert-Butyl(2S)-2-((3S)-3-((6-chloro-2-naphthyl)sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate (0.643g) was dissolved in DCM (19ml), and trifluoroacetic acid (19ml) was

- 5 added. The mixture was stirred at room temperature for 2.5h and then concentrated under reduced pressure. Anhydrous DCM (4ml) was added and the solution concentrated under reduced pressure. Repetitive addition of DCM and concentration under reduced pressure provided the title compound (0.56g) as a white foam.

Mass spectrum: Found: MH^+ 397

10

Intermediate 18(2S)-2-((3R)-3-((6-chloro-2-naphthyl)sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoic acid-Using Intermediate 15 and the procedure described for Intermediate 17, the title compound was prepared.

- 15 Mass spectrum: Found: MH^+ 397

Intermediate 19(2R)-2-((3R)-3-((6-chloro-2-naphthyl)sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoic acidUsing Intermediate 16 and the procedure described for Intermediate 17, the title compound

- 20 was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 397Intermediate 20tert-Butyl (2R)-2-(3-azido-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate

- 25 To a solution of D-alanine *tert*-butylester (1.28g) and N,N-diisopropylethylamine (1.22ml) in acetonitrile (15ml), was added a solution of ethyl 2-azido-4-bromobutanoate (1g) and sodium iodide (0.02g) in acetonitrile (5ml). The mixture was heated at 60°C for 60h and then concentrated under reduced pressure to give a brown oil. This oil was partitioned between DCM and water. The separated organic layer was washed further with water and dried (over
- 30 magnesium sulphate), and concentrated under reduced pressure. The residual brown oil was purified using Biotage™ chromatography (silica, eluting with cyclohexane:ethyl acetate 3:1) to give the title compound (0.204g) as a mixture of two diastereoisomers.

T.l.c. (cyclohexane:ethyl acetate, 2:1) R_f 0.20

- 35 Intermediates 16 and 21

tert-Butyl (2R)-2-((3R)-3-((6-chloro-2-naphthyl)sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate (1)tert-Butyl (2R)-2-((3S)-3-((6-chloro-2-naphthyl)sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate (2)

31
30

A mixture of *tert*-butyl (2*R*)-2-(3-azido-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate (0.204g), 10% palladium on carbon (0.02g) and ethanol (10ml) was stirred under an atmosphere of hydrogen for 5h. The reaction mixture was filtered through Harbolite™ and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil (0.150g) in DCM (10ml) was treated with 6-chloronaphthylsulphonyl chloride¹ (0.188g) and pyridine (0.058ml) and stirred at room temperature for 72h. The mixture was washed with water and concentrated under reduced pressure to yield an oil which was purified by Biotage™ chromatography (eluting with cyclohexane:ethyl acetate 2:1) to give the title compounds [(1) – 0.067g and (2) – 0.060g], both as white solids.

10 (1) Mass spectrum: Found: MH⁺ 453

(2) Mass spectrum: Found: MH⁺ 453

Intermediate 22

15 *tert*-Butyl (2*S*)-2-((3*S*)-3-[(6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate

A solution of *tert*-butyl (2*S*)-2-((3*S*)-3-[(6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate (0.07g) in THF (2ml) was cooled to -78°C under nitrogen, and treated with lithium bis(trimethylsilyl) amide (1.0M solution in THF; 0.186ml), followed by 1-bromo-2-butanone (0.08ml). The resultant solution was allowed to reach room temperature and stirred for a further 72h. Methanol (1ml) was added and the resultant solution concentrated under reduced pressure. The residue was purified using SPE (silica, eluting with cyclohexane:ethyl acetate 10:1, 5:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:5, ethyl acetate and methanol:ethyl acetate 1:9) to give the title compound (0.07g) as a gum.

Mass spectrum: Found: MH⁺ 523

25

Similarly prepared using other commercially available alkyl halides, was:

Intermediate 23

30 *tert*-Butyl (2*S*)-2-((3*S*)-3-((2-amino-2-oxoethyl))[(6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate

Mass spectrum: Found: MH⁺ 510

Intermediate 24

35 *tert*-Butyl (2*R*)-2-((3*S*)-3-[(6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl](methyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate

The title compound was prepared using Intermediate 21 and methyl tosylate, and the synthetic procedure described for Intermediate 22.

Mass spectrum: Found: MH⁺ 467

40 Intermediate 25

(2S)-2-((3S)-3-((6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl)(2-oxobutyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoic acid

tert-Butyl (2S)-2-((3S)-3-((6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl)(2-oxobutyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate (0.07g) was dissolved in DCM (2ml), and trifluoroacetic acid (2ml) was added.

- 5 The mixture was stirred at room temperature for 1.5h and then partitioned between water and DCM. The organic layer was separated, dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced pressure to give the title compound (0.063g) as an orange gum. Mass spectrum: Found: MH^+ 467

10 Intermediate 26

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoethyl)((6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoic acid

Using Intermediate 23 and similar chemistry to that described for Intermediate 25, the title compound was prepared.

- 15 Mass spectrum: Found: MH^+ 454

Intermediate 27

(2R)-2-((3S)-3-((6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl)(methyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoic acid

- 20 Using Intermediate 24 and similar chemistry to that described for Intermediate 25, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 411

Intermediate 28

- 25 **(2R)-2-((3S)-3-((6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoic acid**

Using Intermediate 21 and the procedure described for Intermediate 13, the title compound was similarly prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 397

30 Intermediate 29

***tert*-Butyl (2S)-2-((3S)-3-((6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl)(2-furylmethyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate**

A solution of *tert*-butyl (2S)-2-((3S)-3-((6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate (0.07g) in THF (0.5ml) was treated with diisopropyl azodicarboxylate (0.06ml), 3-furfuryl alcohol (0.030g) and tributylphosphine (0.075ml) and shaken at room temperature for 18h. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified by BiotageTM chromatography (eluting with cyclohexane:ethyl acetate 3:1) to give the title compound (0.015g) as a colourless gum.

Mass spectrum: Found: MH^+ 533

32
31

Using similar chemistry, but selecting the appropriate starting materials the following were prepared:

Intermediate 30

- 5 tert-Butyl (2S)-2-((3S)-3-((6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl)(1,3-thiazol-2-ylmethyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate

Mass spectrum: Found: MH⁺ 550

Intermediate 31

- 10 (2S)-2-((3S)-3-((6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl)(1,3-thiazol-2-ylmethyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoic acid

A solution of *tert*-butyl (2S)-2-((3S)-3-((6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl)(1,3-thiazol-2-ylmethyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate (0.03g) in DCM (1ml) was treated with trifluoroacetic acid (1ml) and stirred at room temperature for 1h. The solution was then
15 concentrated under reduced pressure to give the title compound (0.019g) as a colourless solid.

Mass spectrum: Found: MH⁺ 494

Using similar chemistry, but selecting the appropriate starting materials the following were prepared:

20

Intermediate 32

(2S)-2-((3S)-3-((6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl)(2-furylmethyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoic acid mixture with (2S)-2-((3S)-3-((6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoic acid (56:44)

- 25 Mass spectrum: Found: MH⁺ 478

Intermediate 33

tert-Butyl 5-chloro-2-(((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)amino)sulfonyl)-1H-Indole-1-carboxylate

- 30 1-*tert*-Butoxycarbonyl-5-chloroindole (0.1g) was dissolved in anhydrous THF (2ml) under nitrogen and cooled to -78°C. *n*-Butyllithium (1.6M in hexanes, 0.273ml) was added dropwise over 10min. After stirring at -78°C for 45min, sulphur dioxide gas was bubbled through the reaction for 5min. The reaction mixture was allowed to reach room temperature over 2h and concentrated under reduced pressure to give an off-white solid. The solid was
35 re-suspended in anhydrous DCM (2ml) and treated with N-chlorosuccinimide (0.0584g). The mixture was then stirred for 1h at room temperature and any remaining white solid removed by filtration. Half of this filtrate was treated with pyridine (0.017ml) and Intermediate 40 (0.022g). The reaction mixture was stirred at 40°C for 5h and then 72h at 30°C in a sealed vessel. The reaction mixture was washed with water, the organic phase
40 separated and dried (over magnesium sulphate), and evaporated under a stream of nitrogen

to give a residue which was purified by mass directed preparative h.p.l.c. to give the title compound (0.011g) as a colourless glass.

Mass spectrum: Found: MH^+ 555

5 Intermediate 34

N-[(3S)-1-[(1S)-1-Methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide

- 2-Chloroethanesulfonyl chloride (0.284ml) was added dropwise to a mixture of Intermediate 40 (0.436g) and N,N-di-Isopropylethylamine (0.938ml) in dry acetonitrile (6ml) at 0°C over
10 2min. The mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 3 days, after which the reaction was quenched with water and concentrated under reduced pressure to give a brown residue. This residue was partitioned between ethyl acetate and water. The combined organic extracts were dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced
15 pressure to give a brown foam which was purified by SPE (silica, eluting with ethyl acetate:cyclohexane 1:1, ethyl acetate and then ethyl acetate:methanol 19:1) to give the title compound (0.227g) as a clear film.

Mass Spectrum: Found: MH^+ 332

Intermediate 35

- 20 tert-Butyl (2S)-2-[(3S)-3-[(5'-chloro-2,2'-bithien-5-yl)sulfonylamino]-2-oxopyrrolidin-1-yl]propanoate

- A solution of *tert*-butyl (2S)-2-[(3S)-3-amino-2-oxopyrrolidin-1-yl]propanoate (0.337g) in acetonitrile (20ml) was treated with triethylamine (0.41ml) and 5'-chloro-2,2'-bithiophene-5-sulfonyl chloride² (0.372g) and stirred at room temperature for 17h. The mixture was
25 concentrated under reduced pressure and the residue purified using SPE (aminopropyl, eluting with methanol) to give the title compound (0.651g) as a brown oil.

Mass spectrum: Found: MH^+ 491

Using similar chemistry and Intermediate 9, the following were prepared:

30 Intermediate 36

tert-Butyl (2S)-2-[(3S)-3-[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethenylsulfonylamino]-2-oxopyrrolidin-1-yl]propanoate

Mass spectrum: Found: MH^+ 429

35 Intermediate 37

tert-Butyl (2S)-2-[(3S)-3-[(2-amino-2-oxoethyl)](E)-2-(4-chlorophenyl)ethenylsulfonylamino]-2-oxopyrrolidin-1-yl]propanoate

Using Intermediate 36, and the synthetic procedure described for Intermediate 22, the title compound was similarly prepared.

- 40 Mass spectrum: Found: MH^+ 487

32

Intermediate 38

tert-Butyl (2S)-2-((3S)-3-((2-amino-2-oxoethyl)((5'-chloro-2,2'-bithien-5-yl)sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate

- 5 Using Intermediate 35, and the synthetic procedure described for Intermediate 22, the title compound was similarly prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 548

Intermediate 39

- 10 Benzyl (3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate
(2S)-2-((3S)-3-(((Benzoyloxy)carbonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoic acid (84.5g) was dissolved in DMF (2l) and O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (161g) was added, followed by N,N-diisopropylethylamine (92ml) and morpholine (46ml). The mixture was stirred under nitrogen for 2.5h, and saturated aqueous
15 ammonium chloride was added. The mixture was stirred for 15min then partitioned between water and ethyl acetate. The separated organic phase was washed with lithium chloride (10% by weight), followed by saturated sodium bicarbonate and brine. The organic layer was dried (over sodium sulphate) and concentrated under reduced pressure to give the title compound (65g) as a yellow solid.
20 Mass spectrum: Found: MH^+ 376

Intermediate 40

(3S)-3-Amino-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)pyrrolidin-2-one

- A mixture of benzyl (3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate (20g), 10 % palladium on carbon (2g) and ethanol (1.3l) was stirred under an
25 atmosphere of hydrogen for 16h. The reaction mixture was filtered through Celite™ and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the title compound (12.3g) as a pale white oil.
 1H NMR (D_4MeOH): δ 5.05(1H, dd), 3.59(9H, m), 3.37(2H, m), 2.42(1H, m), 1.75(1H, m),
30 1.30(3H, d) ppm.

Intermediate 41

tert-Butyl (2S)-2-((3S)-3-((2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate

- 35 A solution of 2-methyl-1,3-thiazole-4-carbaldehyde (0.028g) in DCM (2ml) was treated with Intermediate 9 (0.05g) followed by acetic acid (0.013ml) and tetramethylammonium triacetoxyborohydride (0.116g), and the resultant mixture stirred at room temperature for 66h. The reaction mixture was partitioned between water and DCM. The organic layer was separated, dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced pressure to
40 give the title compound (0.07g) as an oil.

Mass spectrum: Found: MH^+ 340

Using similar chemistry, but selecting the appropriate starting materials the following were prepared:

5 Intermediate 42

tert-Butyl (2S)-2-((3S)-2-oxo-3-((pyridin-4-ylmethyl)amino)pyrrolidin-1-yl)propanoate

Mass spectrum: Found: MH^+ 320

Intermediate 43

10 tert-Butyl (2S)-2-((3S)-2-oxo-3-((pyridin-2-ylmethyl)amino)pyrrolidin-1-yl)propanoate

Mass spectrum: Found: MH^+ 320

Intermediate 44

tert-Butyl (2S)-2-((3S)-3-((6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl)((2-methyl-1,3-thiazol-4-

15 yl)methylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate

Using Intermediate 41 and the synthetic procedure described for Intermediate 14, the title compound was similarly prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 564

20 Intermediate 45

tert-Butyl (2S)-2-((3S)-3-((6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl((pyridin-4-ylmethyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate

Using Intermediate 42 and the synthetic procedure described for Intermediate 14, the title compound was similarly prepared.

25 Mass spectrum: Found: MH^+ 544

Intermediate 46

tert-Butyl (2S)-2-((3S)-3-((6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl((pyridin-2-ylmethyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate

30 Using Intermediate 43 and the synthetic procedure described for Intermediate 14, the title compound was similarly prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 544

Intermediate 47

35 (2S)-2-((3S)-3-((6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl)((2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoic acid

Using Intermediate 44 and the synthetic procedure described for Intermediate 13, the title compound was similarly prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 508

34
33intermediate 48

(2S)-2-((3S)-3-((6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl)(pyridin-4-ylmethyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoic acid hydrochloride

Using Intermediate 45 and the synthetic procedure described for Intermediate 13, the title
5 compound was similarly prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 488

Intermediate 49

(2S)-2-((3S)-3-((6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl)(pyridin-2-ylmethyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoic acid hydrochloride

10 yl)propanoic acid hydrochloride

Using Intermediate 46 and the synthetic procedure described for Intermediate 13, the title
compound was similarly prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 488

15 Intermediate 50

5-Chloro-1-benzofuran

To a solution of 5-chloro-1-benzofuran-2-carboxylic acid (0.2g) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (2ml) was added copper granules (0.2g). The reaction mixture was heated at 250°C for 3.5min in a microwave. The reaction vessel was cooled to room temperature and the mixture
20 combined with four other similar mixtures and the combined mixtures partitioned between water and diethyl ether. The organic layer was washed with water and brine, dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced pressure to give the title compound (0.65g) as a yellow oil.

Gas-chromatography electron-ionisation spectrum: Found: M^+ 152, Rt 5.72min

25

Intermediate 515-Chloro-1-benzofuran-2-sulfonyl chloride

n-Butyl lithium (1.6M in hexanes, 0.045ml) was added to a cooled (-78°C) solution of Intermediate 50 (0.11g) in anhydrous THF (5ml) over 5min. The reaction was stirred for a
30 further 5min, warmed to -45°C and stirred for 40min. The mixture was cooled to -70°C and sulphur dioxide gas bubbled into the vessel over 7min. The solution was allowed to warm to room temperature over 45min, and then concentrated under reduced pressure to give a yellow gum. To a suspension of the gum in anhydrous DCM (4ml) was added N-chlorosuccinimide (0.118g) and the mixture stirred at room temperature for 75min. The
35 solution was filtered, and the filtrate concentrated under reduced pressure to give the title compound (0.093g) as a yellow solid.

Mass Spectrum: Found: MH^+ 260

Intermediate 52

40 2-Chloro-4-ethenylphenol

To a slurry of methyltriphenylphosphonium bromide (0.23g) in dry THF (5ml) under nitrogen at -78°C, *n*-butyl lithium (1.6M in hexanes, 0.37ml) was added dropwise over 2min. The mixture was allowed to warm to 0 °C, stirred for 20min, cooled to -78 °C and a solution of 3-chloro-4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy]benzaldehyde* (0.134g) in dry THF (5ml) added. The reaction mixture was allowed to reach room temperature overnight and quenched with saturated aqueous ammonium chloride. The resultant mixture was extracted with diethyl ether and the combined organic extracts were concentrated under reduced pressure. The residue was purified using SPE (silica, eluting with cyclohexane, followed by 5% to 25% ethyl acetate:cyclohexane) to give the title compound (0.049g) as an oil.

10 H.p.l.c. (1) Rt 3.26min

*Boukouvalas, J; Maltais, F; Lachance, N., Tetrahedron Lett. (1994), 35(43), 7897-900.

Intermediate 53

tert-Butyl (2-chloro-4-vinylphenoxy)diphenylsilane

15 A mixture of Intermediate 52 (0.038g), imidazole (0.042g) and *tert*-butyldiphenylsilyl chloride (0.083ml) was stirred in dry DMF (0.5ml) at room temperature under nitrogen for 20h. The mixture was quenched with water, extracted with diethyl ether, dried (over magnesium sulphate), filtered and concentrated under reduced pressure. The resultant oil was purified using SPE (silica, eluting with cyclohexane followed by 5% to 20% ethyl acetate:cyclohexane) to give the title compound (0.102g) as an oil.

20 H.p.l.c. (1) Rt 4.71min

Intermediate 54

3-[(*tert*-Butyl(dimethyl)silyloxy)-4-chlorobenzaldehyde

25 A mixture of 4-chloro-3-hydroxy-benzaldehyde* (0.354g), 4-*N,N*-dimethylaminopyridine (0.028g), *tert*-butyldimethylsilyl chloride (0.409g) and triethylamine (0.473ml) in DCM (15ml) was stirred at room temperature under nitrogen for 19h. The mixture was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were concentrated under reduced pressure to give an oil which was purified using SPE (silica, eluting with cyclohexane followed by 10% to 30% ethyl acetate:cyclohexane) to give the title compound (0.42g) as an oil.

30 H.p.l.c. (1) Rt 4.11min

*Kelley, J; Linn, J; Selway, J. W. T., J. Med. Chem. (1989), 32(8), 1757-63.

Intermediate 55

(*E*)-2-(3-[(*tert*-Butyl(diphenyl)silyloxy)-4-chlorophenyl]-*N*-[(3*S*)-1-[(1*S*)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide

Sulphuryl chloride (0.103ml) was added dropwise to DMF (0.116ml) at 0°C under nitrogen, over 5min. The mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 30min.

40 Intermediate 57 (0.293g) in cyclohexane (0.2ml) was added in one portion and the resultant

35
34

mixture was heated at 90 °C for 6h. The cooled mixture was poured onto crushed ice, extracted with diethyl ether, dried (over sodium sulphate) and concentrated under reduced pressure. This crude sulfonyl chloride was treated with Intermediate 40 (0.134g), 4-dimethylaminopyridine (0.0068g), N,N'-di-isopropylethylamine (0.192ml) in dry DCM (5ml),
5 and after stirring for 3 days at room temperature under nitrogen, the mixture was concentrated under reduced pressure. The resultant solution was washed with water and filtered through a hydrophobic frit. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give an oil, which was purified by SPE (silica, eluting with cyclohexane:ethyl acetate 19:1 and then 10:1) followed by mass directed preparative h.p.l.c. to give the title compound
10 (0.0078g) as a colourless gum.
Mass spectrum: Found: MH⁺ 696

Intermediate 56

2-Chloro-5-vinylphenol

15 The title compound was prepared using Intermediate 54 and the synthetic procedure described for Intermediate 52.
H.p.l.c. (1) Rt 3.22min

Intermediate 57

tert-Butyl(2-chloro-5-vinylphenoxy)diphenylsilane

The title compound was prepared using Intermediate 56 and the synthetic procedure described for Intermediate 53.
H.p.l.c. (1) Rt 4.68min

Intermediate 58

(3S)-3-[(6-Chloro-1,3-benzothiazol-2-yl)thiolamino]-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]pyrrolidin-2-one

N-Chlorosuccinimide (0.37g) was added to 4-chloro-2-mercaptobenzothiazole (0.5g) in DCM (15ml) under nitrogen, and stirred at room temperature for 3h. A solution of Intermediate 40
30 (0.569g) and triethylamine (1.04ml) in anhydrous DCM (5ml) were added and the resulting mixture stirred at room temperature under nitrogen for 2h. The solution was filtered and the filtrate was diluted with DCM. The organic solution was washed with water and brine, dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by SPE (silica, eluting with cyclohexane: ethyl acetate 1:1 increasing polarity to ethyl
35 acetate:methanol 19:1) to give the title compound (0.3g) as a white solid.
Mass spectrum: Found: MH⁺ 441

Intermediate 59

5-Chlorothiophen[2,3-b]pyridine-2-sulfonyl chloride

n-Butyl lithium (1.6M in hexanes, 0.37ml) was added to a cooled (-78°C) solution of 5-chloro-2,3-bispyridine* (0.100g) in anhydrous THF (5ml) over 15min. The reaction was stirred for a further 5min, warmed to -45°C and stirred for 40min. The mixture was cooled to -70°C and sulphur dioxide gas was bubbled into the vessel over 10min. The reaction was allowed to reach room temperature over 45min, and then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in anhydrous DCM (5ml), treated with N-chlorosuccinimide (0.097g) and stirred at room temperature for 75min. The solution was filtered, and the filtrate concentrated under reduced pressure to give the title compound (0.198g) as a yellow solid.

- 10 Mass Spectrum: Found: MH^+ 277 for dimethylamine quenched mass spectrum sample
*Klemm, L.H. et al., J. Heterocycl. Chem. (1988), 5(6), 773-8.

Intermediate 60

5-Chloro-2,3-bispyridine-2-sulfonyl chloride

- 15 5-Chloro-2,3-bispyridine* (0.2g) was dissolved in anhydrous THF (10ml) under nitrogen and cooled to -70°C. n-Butyllithium (1.6M in hexanes, 0.780ml) was added dropwise over 10min and the mixture stirred for a further 5min. The mixture was warmed to -50°C and stirred for 55min. The reaction was cooled to -70°C, and sulphur dioxide gas was bubbled through the reaction for 10min. The reaction was allowed to warm to room temperature and
20 concentrated under reduced pressure to give a yellow residue which was re-suspended in anhydrous DCM (6ml) and treated with N-chlorosuccinimide (0.189g). The mixture was stirred for 2h at room temperature and any remaining solid removed by filtration. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give the title compound (0.153g) as a white solid.
- 25 Mass Spectrum: Found: MH^+ 277 for dimethylamine quenched mass spectrum sample
*Barker, J.N. et al., J. Chem. Res. (1984), (3), 771-795.

Example 1

6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

- 30 To a solution of (2S)-2-((3S)-3-((6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoic acid [Intermediate 17] (0.105g) in DCM (10ml) were added 1-{3-(dimethylamino)propyl}-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.152g), HOBT (0.107g) and triethylamine (0.222ml) and the mixture was stirred at room temperature for 30min.
- 35 Morpholine (0.07ml) was added and the resultant mixture stirred at room temperature for 16h. The mixture was partitioned between DCM and water. The aqueous layer was re-extracted with DCM and the combined, dried (over magnesium sulphate) organic extracts were concentrated under reduced pressure. The residue was purified using SPE (silica, eluting with cyclohexane:ethyl acetate 5:1, and ethyl acetate) to give the title compound
40 (0.1g) as a white solid.

36
35.

Mass spectrum: Found: MH^+ 486

H.p.l.c. (1) Rt 3.13min

1H NMR (D_4 MeOH): δ 8.54(1H, br.s), 8.08-7.96(4H, m), 7.63(1H, dd), 5.00(1H, q), 4.18(1H, dd), 3.69-3.46(9H, m), 3.31-3.29(1H, m), 2.27(1H, m), 1.77(1H, m), 1.26(3H, d) ppm.

- 5 Using similar chemistry, but selecting the appropriate starting materials the following were prepared:

Example 2

6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(2,6-dimethylmorpholin-4-yl)-1-methyl-2-oxoethyl)-2-

- 10 oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 494

H.p.l.c. (1) Rt 3.16min

Example 3

- 15 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-(3-methylmorpholin-4-yl)-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 480

H.p.l.c. (1) Rt 3.23min

- 20 Example 4

6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-oxo-2-[3-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)morpholin-4-yl]ethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 563

H.p.l.c. (1) Rt 3.08min

- 25

Example 5

6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-(2-((methylsulfonyl)methyl)morpholin-4-yl)-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 558

- 30 H.p.l.c. (1) Rt 3.17min

Example 6

6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(2-(methoxymethyl)morpholin-4-yl)-1-methyl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

- 35 Mass spectrum: Found: MH^+ 510

H.p.l.c. (1) Rt 3.02min

Example 7 and Example 8

4-((2S)-2-((3S)-3-((6-Chloro-2-naphthyl)sulfonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoyl)-N-

- 40 methylmorpholine-2-carboxamide [Isomer 1 and Isomer 2]

Isomer 1**Mass spectrum: Found: MH⁺ 523****H.p.l.c. (1) Rt 2.93min****Isomer 2****5 Mass spectrum: Found: MH⁺ 523****H.p.l.c. (1) Rt 2.96min****Example 9****10 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-oxo-2-[2-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)morpholin-4-yl]ethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide****Mass spectrum: Found: MH⁺ 563****H.p.l.c. (1) Rt 3.04min****Example 10****15 4-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonylamino]-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoyl]-N,N-dimethylmorpholine-2-carboxamide****Mass spectrum: Found: MH⁺ 537****H.p.l.c. (1) Rt 2.96min****20 Example 11, Example 12 and Example 13****4-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonylamino]-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoyl]-N-(2-hydroxypropyl)morpholine-2-carboxamide [Isomer 1, Isomer 2 and Isomer 3]****Isomer 1****Mass spectrum: Found: MH⁺ 567****25 H.p.l.c. (1) Rt 2.92min****Isomer 2****Mass spectrum: Found: MH⁺ 567****H.p.l.c. (1) Rt 2.91min****Isomer 3****30 Mass spectrum: Found: MH⁺ 567****H.p.l.c. (1) Rt 2.92min****Example 14****35 4-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonylamino]-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoyl]-N,N-diisopropylmorpholine-2-carboxamide****Mass spectrum: Found: MH⁺ 593****H.p.l.c. (1) Rt 3.4min****Example 15**

27
36

6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-oxo-2-[2-(piperidin-1-ylcarbonyl)morpholin-4-yl]ethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 577

H.p.l.c. (1) Rt 3.21min

5

Example 16

6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-[2-((methylamino)methyl)morpholin-4-yl]-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide formate

Mass spectrum: Found: MH^+ 509

10 H.p.l.c. (1) Rt 2.58min

Example 17

6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-oxo-2-[2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)morpholin-4-yl]ethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide formate

15 Mass spectrum: Found: MH^+ 549

H.p.l.c. (1) Rt 2.58min

Example 18

6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-2-[2-((2-hydroxypropyl)amino)methyl)morpholin-4-yl]-1-methyl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide formate

20 Mass spectrum: Found: MH^+ 553

H.p.l.c. (1) Rt 2.55min

Example 19 and Example 20

25 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-2-[2-((dimethylamino)methyl)morpholin-4-yl]-1-methyl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide formate [Isomer 1 and Isomer 2]

Isomer 1

Mass spectrum: Found: MH^+ 523

H.p.l.c. (1) Rt 2.54min

30 Isomer 2

Mass spectrum: Found: MH^+ 523

H.p.l.c. (1) Rt 2.55min

Example 21

35 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-2-[2-((diisopropylamino)methyl)morpholin-4-yl]-1-methyl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide formate

Mass spectrum: Found: MH^+ 579

H.p.l.c. (1) Rt 2.67min

40 Example 22

6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-oxo-2-((2-(piperidin-1-ylmethyl)morpholin-4-yl)ethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide formateMass spectrum: Found: MH⁺ 563

H.p.l.c. (1) Rt 2.62min

5

Example 23**6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)-1-methyl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide**Mass spectrum: Found: MH⁺ 494

10 H.p.l.c. (1) Rt 3.15min

Example 24**6-Chloro-N-((3R)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide**15 Mass spectrum: Found: MH⁺ 466

H.p.l.c. (1) Rt 2.96min

Example 25**5-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide**

20

***tert*-Butyl (2S)-2-((3S)-3-(((5'-chloro-2,2'-bithien-5-yl)sulfonyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoate [Intermediate 35] (0.217g) was dissolved in DCM (2ml) and treated with trifluoroacetic acid (2ml) and stirred at room temperature for 2h. The mixture was then concentrated under reduced pressure to give an oil which was subsequently dissolved in DCM (5ml) and treated with 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.256g), HOBT (0.184g) and triethylamine (0.375ml). After the solution had been stirred at room temperature for 30min, morpholine (0.117ml) was added and the resultant mixture stirred for a further 20h. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between DCM and water. The organic component was washed with water and brine, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified using SPE (silica, eluting with cyclohexane; cyclohexane:ethyl acetate 4:1, 1:1, 1:4; ethyl acetate; methanol:ethyl acetate 1:10; methanol) to give the title compound (0.078g) as a white solid.**

30

Mass spectrum: Found: MH⁺ 504

H.p.l.c. (1) Rt 3.17min

35 ¹H NMR (D₄MeOH): δ 7.61(1H, d), 7.23(1H, d), 7.22(1H, d), 7.03(1H, d), 5.04(1H, q), 4.21(1H, dd), 3.69-3.46(9H, m), 3.39-3.35(1H, m), 2.39(1H, m), 1.86(1H, m), 1.30(3H, d) ppm.

Example 26

38
37

(E)-2-(4-Chlorophenyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide

Using Intermediate 36 and the synthetic procedure described for Example 25, the title compound was prepared.

5 Mass spectrum: Found: MH^+ 442

H.p.l.c. (1) Rt 2.86min

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.46(1H, d), 7.44(2H, d), 7.38(2H, d), 6.89(1H, d), 5.35(1H, br.d), 5.05(1H, q), 4.00(1H, m), 3.69-3.48(9H, m), 3.35(1H, m), 2.62(1H, m), 2.06(1H, m), 1.33(3H, d) ppm.

10

Example 27

N2-((E)-2-(4-Chlorophenyl)ethenyl)sulfonyl-N2-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinamide

Using Intermediate 37 and the synthetic procedure described for Example 25, the title compound was prepared.

15

Mass spectrum: Found: MH^+ 499

H.p.l.c. (1) Rt 2.81min

Example 28

20 N2-((5'-Chloro-2,2'-bithien-5-yl)sulfonyl)-N2-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinamide

Using Intermediate 38 and the synthetic procedure described for Example 25, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 561

25 H.p.l.c. (1) Rt 2.96min

Example 29

5'-Chloro-N-(cyanomethyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide

30 Using Example 25 and the synthetic procedure described for Example 50, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 543

H.p.l.c. (1) Rt 3.34min

Using similar chemistry, but selecting the appropriate starting materials the following were

35 prepared:

Example 30

Methyl N-((5'-chloro-2,2'-bithien-5-yl)sulfonyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinate

40 Mass spectrum: Found: MH^+ 576

H.p.l.c. (1) Rt 3.34min

Example 31

5'-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(2-oxobutyl)-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 574

H.p.l.c. (1) Rt 3.4min

Example 32

N-[(5'-Chloro-2,2'-bithien-5-yl)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycine

Using standard alkaline hydrolysis conditions, the title compound was prepared from Example 30.

Mass spectrum: Found: MH⁺ 562

H.p.l.c. (1) Rt 3.21min

Example 33

(E)-2-(4-Chlorophenyl)-N-(cyanomethyl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide

Using Example 26 and bromoacetonitrile, and the synthetic procedure described for Example 50, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH⁺ 481

H.p.l.c. (1) Rt 3.05min

Using similar chemistry, but selecting the appropriate starting materials the following were

prepared:

Example 34

(E)-2-(4-Chlorophenyl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(2-oxobutyl)ethanesulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 512

H.p.l.c. (1) Rt 3.13min

Example 35

Methyl N-[(E)-2-(4-chlorophenyl)ethenylsulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinate

Mass spectrum: Found: MH⁺ 514

H.p.l.c. (1) Rt 3.05min

Example 36

34
38N-[(E)-2-(4-Chlorophenyl)ethenyl]sulfonyl-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycine

Using standard alkaline hydrolysis conditions, the title compound was prepared from Example 35.

5 Mass spectrum: Found: MH^+ 500

H.p.l.c. (1) Rt 2.9min

Example 376-Chloro-N-(3-furylmethyl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

10 oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

A solution of 6-chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide [Example 1] (0.015g) in THF (0.5ml) was treated with diisopropyl azodicarboxylate (0.01ml), 3-furanmethanol (0.004ml) and tri-n-butylphosphine (0.008ml) and shaken at room temperature for 60h. The mixture was concentrated under

15 reduced pressure and the residue purified by mass directed preparative h.p.l.c. to give the title compound (0.015g) as a colourless gum.

Mass spectrum: Found: MH^+ 546

H.p.l.c. (1) Rt 3.33min

Using similar chemistry, but selecting the appropriate starting materials the following were

20 prepared:

Example 386-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(pyridin-3-ylmethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate

25 The title compound was isolated from a crude reaction mixture using mass directed preparative h.p.l.c.

Mass spectrum: Found: MH^+ 557

H.p.l.c. (1) Rt 2.9min

Example 396-Chloro-N-ethyl-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 494

H.p.l.c. (1) Rt 3.32min

35

Example 406-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(2-oxobutyl)naphthalene-2-sulfonamide

To a solution of (2S)-2-[(3S)-3-[(6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl](2-oxobutyl)amino]-2-

40 oxopyrrolidin-1-yl]propanoic acid [Intermediate 25] (0.035g) in DCM (2ml) were added 1-[3-

(dimethylamino)propyl-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.044g), HOBT (0.031g) and triethylamine (0.064ml) and the mixture was stirred at room temperature for 30min. Morpholine (0.02ml) was added and the resultant mixture stirred at room temperature for 16h. The mixture was partitioned between DCM and water. The aqueous layer was re-

5 extracted with DCM and the combined, dried (over magnesium sulphate) organic extracts were concentrated under reduced pressure. The residue was purified using mass directed preparative h.p.l.c. to give the title compound (0.008g) as a white solid.

Mass spectrum: Found: MH^+ 536

H.p.l.c. (1) Rt 3.20min

- 10 Using similar chemistry, but selecting the appropriate starting materials the following were prepared:

Example 41

N-2-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-2-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-

15 2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinamide

The title compound was prepared from Intermediate 26.

Mass spectrum: Found: MH^+ 523

H.p.l.c. (1) Rt 2.87min

20 Example 42

6-Chloro-N-(2-furylmethyl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-

oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

The title compound was prepared from Intermediate 32.

Mass spectrum: Found: MH^+ 546

- 25 H.p.l.c. (1) Rt 3.33min

Example 43

6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(1,3-

thiazol-2-ylmethyl)naphthalene-2-sulfonamide

- 30 The title compound was prepared from Intermediate 31.

Mass spectrum: Found: MH^+ 563

H.p.l.c. (1) Rt 3.18min

Example 44

- 35 N2-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N2-[(3S)-1-[(1S)-2-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]-
- 1-methyl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinamide

The title compound was prepared from Intermediate 26.

Mass spectrum: Found: MH^+ 551

H.p.l.c. (3) Rt 13.4min

40
39

59

Example 45**6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-((2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl)naphthalene-2-sulfonamide**The title compound was prepared from Intermediate 47.5 Mass spectrum: Found: MH^+ 577

H.p.l.c. (1) Rt 3.24min

Example 46**6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(pyridin-2-ylmethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate**

10

The title compound was prepared from Intermediate 49.Mass spectrum: Found: MH^+ 563

H.p.l.c. (1) Rt 3.62min

15 **Example 47****6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(pyridin-4-ylmethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate**The title compound was prepared from Intermediate 48.Mass spectrum: Found: MH^+ 557

20 H.p.l.c. (1) Rt 2.83min

Example 48**6-Chloro-N-((3S)-1-((1R)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide**

- 25 To a solution of (2R)-2-((3S)-3-((6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoic acid [Intermediate 28] (0.037g) in DCM (1.0ml) were added 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.036g), HOBT (0.025g) and triethylamine (0.026ml) and the mixture was stirred at room temperature for 5min. Morpholine (0.012ml) was added and the resultant mixture stirred at room temperature for
- 30 15.5h. The mixture was partitioned between DCM and saturated sodium bicarbonate solution and then passed through a hydrophobic frit. The organic extract was concentrated under reduced pressure and the residue was partially purified using preparative thin layer chromatography (20cm x 20cm 1mm thick Whatman PKF₂₀₀ SiO₂ plate, eluting with hexane:ethyl acetate 1:5) to give an impure sample of the title compound. This sample was
- 35 repurified using preparative thin layer chromatography (20cm x 20cm 1mm thick Whatman PKF₂₀₀ SiO₂ plate, eluting with hexane:ethyl acetate 1:8) to give the title compound (0.036g) as a white solid.

Mass spectrum: Found: MH^+ 466

H.p.l.c. (1) Rt 2.95min

40

Example 49**6-Chloro-N-methyl-N-((3S)-1-((1R)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide**

The title compound was prepared using Intermediate 27 and the synthetic procedure described for Example 1.

Mass spectrum: Found: MH^+ 479

H.p.l.c. (1) Rt 3.18min

Example 50**6-Chloro-N-(cyanomethyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide**

A solution of 6-chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide [Example 1] (0.01g) in THF (2ml) was cooled to -78°C under nitrogen, and treated with lithium bis(trimethylsilyl) amide (1.0M solution in THF; 0.026ml), followed by bromoacetonitrile (0.013g). The resultant solution was allowed to reach room temperature and stirred for a further 16h. The mixture was then cooled to -78°C and further lithium bis(trimethylsilyl) amide (0.026l) added. After reaching room temperature, the reaction mixture was stirred for a further 18h and then quenched by the addition of methanol (1ml). The resultant solution was concentrated under reduced pressure and the residue purified by mass directed preparative h.p.l.c. to give the title compound (0.003g) as a white solid.

Mass spectrum: Found: MH^+ 505

H.p.l.c. (1) Rt 3.16min

Similarly prepared using commercially available alkyl halides, were:

Example 51**6-Chloro-N-methyl-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide**

Mass spectrum: Found: MH^+ 480

H.p.l.c. (1) Rt 3.11min

Example 52**6-Chloro-N-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide**

Mass spectrum: Found: MH^+ 564

H.p.l.c. (1) Rt 3.39min

Example 53**N2-((6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl)-N1-methyl-N2-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glucanamide**

40

61

Mass spectrum: Found: MH^+ 537
H.p.l.c. (1) Rt 2.98min

Example 54

- 5 N-Allyl-6-chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide
Mass spectrum: Found: MH^+ 508
H.p.l.c. (1) Rt 3.26min

10 Example 55

Methyl N-[(6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinate
Mass spectrum: Found: MH^+ 538
H.p.l.c. (1) Rt 3.12min

15

Example 56

Ethyl N-[(6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinate
Mass spectrum: Found: MH^+ 552

- 20 H.p.l.c. (1) Rt 3.36min

Example 57

tert-Butyl N-[(6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinate

- 25 Mass spectrum: Found: MH^+ 580
H.p.l.c. (1) Rt 3.45min

Example 58

N-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycine

- 30 oxopyrrolidin-3-yl]glycine

To a solution of methyl N-[(6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinate [Example 55] (0.010g) in THF (2ml) was added lithium hydroxide (0.003g) in water (2ml), and the resultant solution stirred for 16h. The mixture was acidified to pH5 using hydrochloric acid (2N), and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified using mass directed preparative h.p.l.c. to give the title compound (0.006g) as a white solid.

- 35

Mass spectrum: Found: MH^+ 524
H.p.l.c. (1) Rt 3.00min

40 Example 59

6-Chloro-N-((3R)-1-((1R)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

Using Intermediate 19 and the procedure described for Example 1, the title compound was prepared.

5 Mass spectrum: Found: MH^+ 466

H.p.l.c. (1) Rt 2.95min

Example 60**5-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-1-benzofuran-2-sulfonamide**

10 benzofuran-2-sulfonamide

To a solution of (3S)-3-amino-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)pyrrolidin-2-one [Intermediate 40] (0.077g) in anhydrous acetonitrile (2ml) were added 5-chloro-1-benzofuran-2-sulfonyl chloride [Intermediate 51] (0.043g) in acetonitrile (2ml) and pyridine (0.057ml), and the mixture was stirred at room temperature for 72h. Saturated ammonium

15 chloride solution (2ml) was added and the resultant mixture stirred at room temperature for 20min. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between chloroform and hydrochloric acid (2M). The organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate and brine. The organic layer was isolated, dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced pressure to give the title compound

20 (0.043g) as a white solid.

Mass spectrum: Found: MH^+ 456

H.p.l.c. (1) Rt 2.78min

Example 61**(E)-2-(5-Chlorothiophen-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide****Route 1**

To a solution of (3S)-3-amino-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)pyrrolidin-2-one [Intermediate 40] (14.9g) in anhydrous acetonitrile (750ml) were added (E)-2-(5-chlorothiophen-

30 2-yl)ethanesulfonyl chloride (16.5g) in acetonitrile (250ml) and pyridine (11ml), and the mixture was stirred at room temperature for 72h. Saturated ammonium chloride solution was added and the resultant mixture stirred at room temperature for 30min. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between chloroform and a 1:1 mixture of hydrochloric acid (2M) and water. The organic layer was washed with a 1:1

35 mixture of saturated sodium bicarbonate and water, and brine. The organic layer was isolated, dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced pressure to give the title compound (19.3g) as a white solid.

Mass spectrum: Found: MH^+ 448

H.p.l.c. (1) Rt 2.99min

42
41

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.48(1H, d), 7.08(1H, d), 6.90(1H, d), 6.55(1H, d), 5.12(1H, br.d), 5.06(1H, q), 3.96(1H, m), 3.70-3.48(9H, m), 3.35(1H, m), 2.62(1H, m), 2.05(1H, m), 1.34(3H, d) ppm.

Route 2

- 5 To a mixture of Intermediate 34 (0.028g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (0.0028g) and 2-(di-*t*-butylphosphino)biaryl (0.0037g) under nitrogen, was added dry dioxan (0.25ml) and the mixture was stirred for 5min at room temperature. N,N-Diisopropylethylamine (0.02ml) followed by 2-bromo-5-chlorothiophene (0.016ml) in dry dioxan (0.25ml) were then added and the resultant solution was stirred at room temperature for 19h
- 10 and then heated at 80°C for 1h. The reaction was lowered to 60°C and maintained at this temperature for 20h. Evaporation of the cooled reaction mixture under a stream of nitrogen gave a residue that was purified by SPE (silica; using an OPTIX. Gradient elution [flow rate 10ml/min; fraction size 10ml; UV detector set at λ_{max} 254nm; 0 to 50% ethyl acetate - cyclohexane over 5min, followed by 50% to 100% ethyl acetate-cyclohexane for 11min and
- 15 then 100% ethyl acetate for 4min]) gave the title compound (0.0187g) as a clear oil. Using similar chemistry to that described for Example 61 Route 1, but selecting the appropriate starting materials the following were prepared:

Example 62

- 20 5-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 472

H.p.l.c. (1) Rt 2.9min

- ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.87(1H, d), 7.86(1H, m), 7.78(1H, dm), 7.46(1H, dd), 5.58(1H, br.d),
- 25 5.02(1H, q), 3.91(1H, m), 3.69-3.44(9H, m), 3.34(1H, m), 2.65(1H, m), 2.10(1H, m), 1.31(3H, d) ppm.

Example 63

- 30 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 472

H.p.l.c. (1) Rt 2.96min

- ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.89(1H, s), 7.85(1H, br.m), 7.81(1H, d), 7.44(1H, dd), 5.46(1H, br.d),
- 35 5.01(1H, q), 3.90(1H, m), 3.73-3.48(9H, m), 3.34(1H, m), 2.67(1H, m), 2.10(1H, m), 1.31(3H, d) ppm.

Example 64

- 40 5-Chloro-3-methyl-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide

H.p.l.c. (1) Rt 3.11min

Example 65

- 5 3-Cyano-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]benzenesulfonamide
 Mass spectrum: Found: MH⁺ 407
 H.p.l.c. (1) Rt 2.4min

Example 66

- 10 4-Cyano-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]benzenesulfonamide
 Mass spectrum: Found: MH⁺ 407
 H.p.l.c. (1) Rt 2.4min

15 Example 67

5-(5-Chloro-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]thiophene-2-sulfonamide
 Mass spectrum: Found: MH⁺ 506
 H.p.l.c. (1) Rt 2.82min

20

Example 68

5-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]thienol[2,3-b]pyridine-2-sulfonamide
 Mass spectrum: Found: MH⁺ 473

25 H.p.l.c. (1) Rt 2.64min

Example 69

5-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]thienol[3,2-b]pyridine-2-sulfonamide

30 Mass spectrum: Found: MH⁺ 473
 H.p.l.c. (1) Rt 2.53min

Example 70

6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(2-oxobutyl)-1-benzothiophene-2-sulfonamide

35 Using Example 63 and 1-bromo-2-butanone, and the synthetic procedure described for Example 50, the title compound was prepared.
 Mass spectrum: Found: MH⁺ 542
 H.p.l.c. (1) Rt 3.28min

1/3
42

Using similar chemistry, but selecting the appropriate starting materials following was prepared:

Example 71

- 5 N2-[(6-Chloro-1-benzothien-2-yl)sulfonyl]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 529

H.p.l.c. (1) Rt 2.91min

10 **Example 72**

- 5-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(2-oxobutyl)-1-benzothiophene-2-sulfonamide

Using Example 62 and 1-bromo-2-butanone, and the synthetic procedure described for Example 50, the title compound was prepared.

- 15 Mass spectrum: Found: MH⁺ 542

H.p.l.c. (1) Rt 3.27min

Using similar chemistry, but selecting the appropriate starting materials the following was prepared:

20 **Example 73**

- N2-[(5-Chloro-1-benzothien-2-yl)sulfonyl]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]glycinamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 529

H.p.l.c. (1) Rt 2.85min

25

Example 74

- 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-phenylnaphthalene-2-sulfonamide

- A mixture of Example 1 (0.0206g), phenylboronic acid (0.0162mg), copper (II) acetate (0.016g), triethylamine 0.123ml and powdered 4Å molecular sieves (dried, 0.1g) in dry DCM (0.5ml) was stirred at room temperature for 6 days. The reaction mixture was filtered using SPE (silica, eluting with 30% methanol in ethyl acetate). The organic fraction was concentrated under reduced pressure to give a brown residue that was purified by mass directed preparative h.p.l.c. to give the title compound (0.0062g) as a gum.

- 35 Mass spectrum: Found: MH⁺ 542

H.p.l.c. (1) Rt 3.38min

Using similar chemistry, but selecting the appropriate starting materials the following were prepared:

40 **Example 75**

6-Chloro-N-(4-fluorophenyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamideMass spectrum: Found: MH⁺ 560

H.p.l.c. (1) Rt 3.43min

5

Example 766-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-pyridin-4-ynaphthalene-2-sulfonamideMass spectrum: Found: MH⁺ 543

10 H.p.l.c. (1) Rt 3.06min

Example 776-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-pyridin-3-ynaphthalene-2-sulfonamide15 Mass spectrum: Found: MH⁺ 543

H.p.l.c. (1) Rt 3.10min

Example 786-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-thien-3-ynaphthalene-2-sulfonamide20 Mass spectrum: Found: MH⁺ 548

H.p.l.c. (1) Rt 3.38min

Example 7925 N2-((6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl)-N2-((3S)-1-((1S)-2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)-1-methyl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinamideUsing Intermediate 26 and the procedure described for Example 1, the title compound was prepared.Mass spectrum: Found: MH⁺ 551

30 H.p.l.c. (1) Rt 3.02min

Example 80(E)-2-(3-Chloro-4-hydroxyphenyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide

35 Sulphuryl chloride (0.036ml) was added dropwise to DMF (0.04ml) at 0°C and the mixture was stirred at room temperature for 2h. Intermediate 53 (0.102g) in cyclohexane (0.2ml) was added in one portion and the resultant mixture was heated at 90°C for 6h. The cooled reaction mixture was poured onto ice and extracted with DCM. The combined organic extracts were dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced pressure to

40 give a brown oil which was treated with sulphuryl chloride (0.035ml) and triphenyl phosphine

44
43

(0.103g) in dry DCM (ca. 0.5ml). After stirring for 3h at room temperature, the mixture was filtered through a SPE silica cartridge preconditioned with cyclohexane. Elution with ethyl acetate gave, after concentration under reduced pressure, an orange-brown solid which was stirred with Intermediate 40 (0.04g), 4-dimethylaminopyridine (0.021g), N,N-di-
5 isopropylethylamine (0.059ml) in dry DCM (1ml). After stirring for 3 days at room temperature under nitrogen, the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified initially using SPE (silica) followed by mass directed preparative h.p.l.c. to give the title compound (0.0035g) as a white solid.

Mass spectrum: Found: MH^+ 458

10 H.p.l.c. (1) Rt 2.58min

Example 81

(E)-2-(4-Chloro-3-hydroxyphenyl)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide

15 To a solution of Intermediate 55 (0.0078g) in THF (0.3ml) at -78°C under nitrogen, tetra n-butylammonium fluoride (1M in THF, 0.014ml) was added. The mixture was allowed to warm to room temperature over 3 days and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified using mass directed preparative h.p.l.c. to give the title compound (0.0043g) as a clear film.

20 Mass spectrum: Found: MH^+ 458

H.p.l.c. (1) Rt 2.67min

Example 82

6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(2-morpholin-4-ylethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate

25 Example 1 (0.05g) was dissolved in DMF (1ml) and treated with chloroethylmorpholine hydrochloride (0.062g) and potassium carbonate (0.093g), and stirred at 40°C for 2h. The mixture was then heated at 80°C for 8h, cooled and treated with ethyl acetate and water. The organic extract was dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced
30 pressure. The residue was purified using mass directed preparative h.p.l.c. to give the title compound (0.018g) as a white solid.

Mass spectrum: Found: MH^+ 579

H.p.l.c. (1) Rt 2.56min

Using similar chemistry, but selecting the appropriate starting materials the following were

35 prepared:

Example 83

6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate

40 Mass spectrum: Found: MH^+ 563

H.p.l.c. (1) Rt 2.58min

Example 84

- 5 6-Chloro-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide formate

Mass spectrum: Found: MH^+ 537

H.p.l.c. (1) Rt 2.53min

Example 85

- 10 N-[2-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]amino)ethyl]acetamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 551

H.p.l.c. (1) Rt 2.91min

- 15 Example 86

5-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-1H-Indole-2-sulfonamide

- 20 Intermediate 33 (0.011g) was dissolved in 1:1 TFA / DCM (0.5ml) and allowed to stand at room temperature for 1h. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between saturated aqueous sodium bicarbonate and DCM. The separated organic phase was dried (over magnesium sulphate) and concentrated under a stream of nitrogen to give the title compound (0.0082g) as white solid.

Mass spectrum: Found: MH^+ 455

H.p.l.c. (1) Rt 2.97min

25

Example 87

6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-1,3-benzothiazole-2-sulfonamide

- 30 Intermediate 58 (0.1g) was stirred at room temperature in anhydrous acetone (3ml) and 5% aqueous potassium permanganate (1.35ml) for 3h, after which additional acetone (3ml) and 5% aqueous potassium permanganate (1.35ml) were added. The reaction mixture was stirred for a further 18h and filtered through Celite™. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue purified by mass directed preparative h.p.l.c to give the title compound (0.0062g) as a white solid.

- 35 Mass spectrum: Found: MH^+ 473

H.p.l.c. (1) Rt 2.98min

Example 88

- 40 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-(2-methylmorpholin-4-yl)-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

1/5
44

To polymer N-cyclohexylcarbodiimide-N'-propyloxymethyl polystyrene (0.038g) in an Alltech™ tube was added a solution of (2S)-2-((3S)-3-(((6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)propanoic acid (0.007g) in DCM (0.9ml) followed by 2-methylmorpholine (0.004g) in DMF (0.1ml) and N,N-diisopropylethylamine (0.006ml). The mixture was shaken
5 at room temperature for 4 days. The tube was drained, the filtrate collected and the resin washed with DCM. The combined DCM solutions were concentrated under reduced pressure and the residue purified by mass directed preparative h.p.l.c. to give the title compound (0.0038g) as an off-white solid.

Mass spectrum: Found: MH⁺ 480

10 H.p.l.c. (1) Rt 3.17min

Example 89

(E)-2-(5-Chlorothiophen-2-yl)-N-methyl-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide

15 Sodium hydride (60% dispersion in oil, 0.011g) was added to trimethylsulphonium iodide (0.059g) in dimethylsulphoxide (2ml) between 5-10°C, and the resultant mixture was stirred at room temperature for 30min. Example 61 (0.1g) in dry THF (2ml) was added between 5-10°C, and the solution stirred at room temperature for 2.25h, at 50°C for 70h, cooled to room temperature and poured onto ice/water. The aqueous mixture was extracted with ethyl
20 acetate and the combined, dried (over magnesium sulphate) organic extracts were concentrated under reduced pressure. The residue was purified using mass directed preparative h.p.l.c. to give the title compound (0.038g) as a colourless oil.

Mass spectrum: Found: MH⁺ 462

H.p.l.c. (1) Rt 2.82min

25

Example 90

6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-(4-morpholinyl)-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidinyl)thieno[3,2-b]pyridine-2-sulfonamide

The title compound was similarly prepared using Intermediate 40 and 6-chlorothiopheno[3,2-b]pyridine-2-sulfonyl chloride, and the synthetic procedure described for Example 386 (Route
30 1).

Mass spectrum: Found: MH⁺ 473

H.p.l.c. (1) Rt 2.61min

35 *Prepared according to the procedure described in US6281227.

References

1. Klimkowski, Valentine Joseph; Kyle, Jeffrey Alan; Masters, John Joseph; Wiley, Michael Robert. PCT Int. Appl. (2000), WO 0039092.
2. Choi-Sledeski, Yong MI; Pauls, Heinz W.; Barton, Jeffrey N.; Ewing, William R.; Green, Daniel M.; Becker, Michael R.; Gong, Yong; Levell, Julian. PCT Int. Appl. (1999), WO 9962904.

In vitro assay for inhibition of Factor Xa

Compounds of the present invention were tested for their Factor Xa inhibitory activity as determined *in vitro* by their ability to inhibit human Factor Xa in a chromogenic assay, using N- α -benzyloxycarbonyl-D-Arg-Gly-Arg-p-nitroanilide as the chromogenic substrate. Compounds were diluted from a 10mM stock solution in dimethylsulfoxide at appropriate concentrations. Assay was performed at room temperature using buffer consisting of: 50mM Tris-HCl, 150mM NaCl, 5mM CaCl₂, pH 7.4. containing human Factor Xa (final conc. Of 0.0015 U.ml⁻¹). Compound and enzyme were preincubated for 15min prior to addition of the substrate (final conc. of 200 μ M). The reaction was stopped after 30min with the addition of soybean trypsin inhibitor or H-D-PHE-PRO-ARG-Chloromethylketone. BioTek EL340 or Tecan SpectraFluor Plus plate readers were used to monitor the absorbance at 405nm. To obtain IC₅₀ values the data were analysed using ActivityBase® and XLfit®.

20

All of the synthetic Example compounds tested (Examples 1-52, 54-89) exhibited IC₅₀ values of less than 60 μ M. Preferably compounds have an IC₅₀ value of less than 2 μ M, more preferably compounds have an IC₅₀ value of less than 0.1 μ M.

25 Measurement of prothrombin time (PT) – Test 1

Blood was collected into a sodium citrate solution (ratio 9:1) to give a final concentration of 0.38% citrate. Plasma was generated by centrifugation of citrated blood samples at 1200 xg for 20min at 4°C.

The PT test was performed at 37°C in plastic cuvettes containing a magnetic ball bearing. 50 μ L of citrated plasma and either 25 μ L of 2.8% DMSO for control or 25 μ L of test compound (dissolved in DMSO and diluted in water and 2.8% DMSO to give 0.4% DMSO final in assay) at a concentration of 7-times the final desired concentration was pipetted into each cuvette. This mixture was incubated for 1min at 37°C before adding 100 μ L of thromboplastin mixture (comprising lyophilised rabbit thromboplastin and calcium chloride which was reconstituted in distilled water as per manufacturer's [Sigma] instructions). On addition of the thromboplastin mixture, the timer was automatically started and continued until the plasma clotted. The time to clotting was recorded (normal range for human plasma is 10-13 seconds).

40 Method for measurement of prothrombin time (PT) – Test 2

46
45

Blood is collected into a sodium citrate solution (ratio 9:1) to give a final concentration of 0.38% citrate. Plasma is generated by centrifugation of citrated blood samples at 1200 xg for 20min at 4°C.

- 5 The PT test is performed at 37°C in plastic cassettes and using a MCA210 Microsample Coagulation Analyzer (Bio/Data Corporation). For assay, 25 ul of plasma containing test compound at concentrations ranging from 0.1 to 100 uM (made from a 1 mM stock solution in 10% DMSO and plasma) and 25 ul of Thromboplastin C Plus (Dade Berhing) are automatically injected into the cassette. Upon addition of the Thromboplastin C Plus, the
10 instrument determines and records the time to clot (normal range for human plasma is 10-13 seconds).

General purification and analytical methods

- Analytical HPLC was conducted on a Supelcosil LCABZ+PLUS column (3µm, 3.3cm x
15 4.6mm ID) eluting with 0.1% HCO₂H and 0.01 M ammonium acetate in water (solvent A), and 95% acetonitrile and 0.05% HCO₂H in water (solvent B), using the following elution gradient 0-0.7 minutes 0%B, 0.7-4.2 minutes 0→100%B, 4.2-5.3 minutes 100%B, 5.3-5.5 minutes 100→0%B at a flow rate of 3 ml/minutes (System 1). The mass spectra (MS) were recorded on a Fisons VG Platform mass spectrometer using electrospray positive ionisation
20 [(ES+ve to give MH⁺ and M(NH₄)⁺ molecular ions] or electrospray negative ionisation [(ES-ve to give (M-H)⁻ molecular ion] modes.

LC/MS System (3)

- Method 2 was conducted on a Waters Xtera RP18 column (3µm, 15cm x 2.1mm ID) eluting
25 with solvent A (0.1% HCO₂H and water) and solvent B (100% acetonitrile, 0.1% HCO₂H and reserpine 2.5µg/ml-1) at 20°C. The following elution gradient was ran: 0-2.0 minutes 0% B; 2.0-18.0 minutes 0-100% B; 18.0-20.0 minutes 100%B; 20.0-22.0 minutes 100-0%B; 22.0-30.0 minutes 0%B, at a flow rate of 0.4 ml/minutes. The mass spectra (MS) were recorded on a Micromass QTOF 2 spectrometer using electrospray positive ionisation
30 [ES+ve to give MH⁺].

Note: The number given in brackets in the Examples and Intermediates above, e.g. H.p.l.c. (1), specifies the LC/MS method used.

- 35 ¹H nmr spectra were recorded using a Bruker DPX 400MHz spectrometer using tetramethylsilane as the external standard.

BlotageTM chromatography refers to purification carried out using equipment sold by Dyax Corporation (either the Flash 40i or Flash 150i) and cartridges pre-packed with KPSil.

- Mass directed autoprep refers to methods where the material was purified by high
40 performance liquid chromatography on a HPLCABZ+ 5µm column (5cm x 10mm i.d.) with

0.1% HCO₂H in water and 95% MeCN, 5% water (0.5% HCO₂H) utilising the following gradient elution conditions: 0-1.0 minutes 5%B, 1.0-8.0 minutes 5→30%B, 8.0-8.9 minutes 30%B, 8.9-9.0 minutes 30→95%B, 9.0-9.9 minutes 95%B, 9.9-10 minutes 95→0%B at a flow rate of 8ml minutes⁻¹ (System 2). The Gilson 202-fraction collector was triggered by a

5 VG Platform Mass Spectrometer on detecting the mass of interest.

Hydrophobic frits refers to filtration tubes sold by Whatman.

SPE (solid phase extraction) refers to the use of cartridges sold by International Sorbent Technology Ltd.

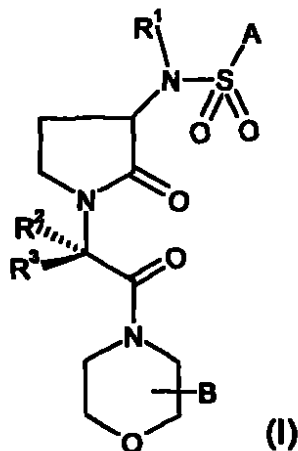
TLC (thin layer chromatography) refers to the use of TLC plates sold by Merck coated with
10 silica gel 60 F₂₅₄.

117
46

73

Claims

1. The present invention provides compounds of formula (I):



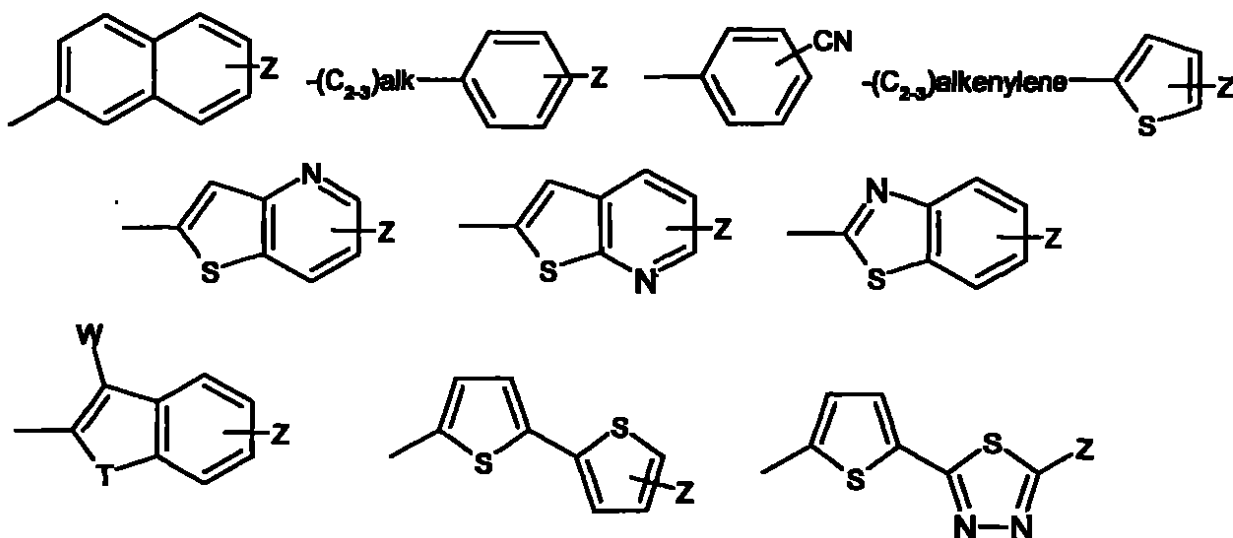
5 wherein:

R¹ represents hydrogen, -C₁₋₆alkyl, -C₂₋₆alkenyl, -C₂₋₃alkylNR^bR^c, -C₂₋₃alkylNHCOR^b, phenyl or a 5- or 6- membered aromatic heterocyclic group, the phenyl or 5- or 6- membered aromatic heterocyclic group being optionally substituted by halogen, or R¹ represents a
 10 group X-W, wherein X represents -C₁₋₃alkylene- and W represents -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -COC₁₋₆alkyl, -CO₂C₁₋₆alkyl, phenyl or 5- or 6- membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, the phenyl or aromatic heterocyclic group being optionally substituted by one or more substituents selected from: -C₁₋₃alkyl, -C₁₋₃alkoxy, -C₁₋₃alkylOH, halogen, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H and -
 15 OH;

R² and R³ independently represent hydrogen, -C₁₋₃alkyl or -CF₃ with the proviso that one of R² and R³ is -C₁₋₃alkyl or -CF₃ and the other is hydrogen;

20 R^b and R^c independently represent hydrogen or -C₁₋₃alkyl;

A represents a group selected from:



Z represents one or two optional substituents independently selected from halogen and OH,
W represents an optional substituent $-C_{1-3}$ alkyl,

5 alk represents C_{2-3} alkylene or C_{2-3} alkenylene,

T represents a heteroatom selected from O, S or N;

B represents one or more optional substituents on ring carbon atoms selected from: (i) one or more substituents selected from $-CF_3$, $-F$, $-CO_2H$, $-C_{1-3}$ alkyl, $-C_{1-3}$ alkylOH, $-(C_{1-3}alkyl)NR^bR^c$, $-(C_{0-3}alkyl)CONR^bR^c$ and $-(C_{0-3}alkyl)CO_2C_{1-3}alkyl$, $-CONHC_{2-3}alkylOH$, $-CH_2NHC_{2-3}alkylOH$, $-CH_2OC_{1-3}alkyl$ and $-CH_2SO_2C_{1-3}alkyl$;

(ii) a group $-Y-R^a$,

Y represents $-C_{1-3}alkylene-$, $-CO-$, $-C_{1-3}alkylNH-$, $-C_{1-3}alkylNHCO-$, $-C_{1-3}alkylNHSO_2-$, $-CH_2NHSO_2CH_2-$ or a direct link,

15 R^a represents phenyl, a 5- or 6- membered cycloalkyl or a 5- or 6- membered heterocycle containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by one or more substituents selected from: $-C_{1-3}alkyl$, $-C_{1-3}alkoxy$, $-C_{1-3}alkylOH$, halogen, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-CO_2H$ and $-OH$; or

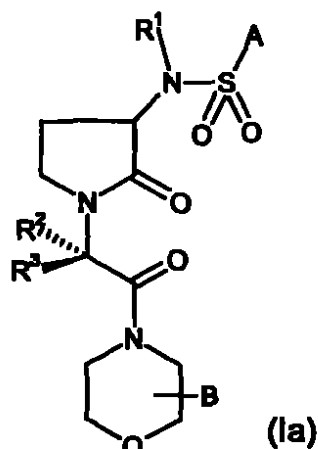
(iii) a second ring R^f which is fused to the heterocyclic ring, wherein R^f represents phenyl, a
20 5- or 6- membered cycloalkyl group or a 5- or 6- membered aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, and the fused bicyclic group is optionally substituted by one or more substituents selected from: $-C_{1-3}alkyl$, $-C_{1-3}alkoxy$, $-C_{1-3}alkylOH$, halogen, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-CO_2H$ and $-OH$;
and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

25

2. A compound as claimed in claim 1 having the formula (Ia):

48
47

75



wherein:

5

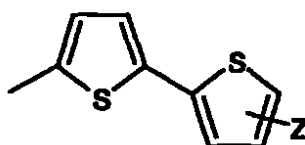
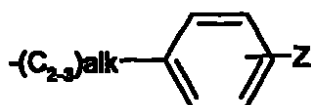
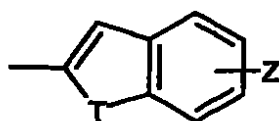
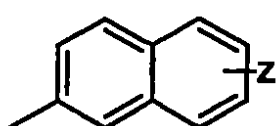
R^1 represents hydrogen, $-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{2-6}$ alkenyl or a group X-W, wherein X represents $-C_{1-3}$ alkylene- and W represents $-CN$, $-CO_2H$, $-CONR^bR^c$, $-COC_{1-6}$ alkyl, $-CO_2C_{1-6}$ alkyl, phenyl or 5- or 6- membered aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, the phenyl or aromatic heterocyclic group being optionally substituted by one or more substituents selected from: $-C_{1-3}$ alkyl, $-C_{1-3}$ alkoxy, $-C_{1-3}$ alkylOH, halogen, $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-CO_2H$ and $-OH$;

10

R^2 and R^3 independently represent hydrogen, $-C_{1-3}$ alkyl or $-CF_3$ with the proviso that when one of R^2 and R^3 is $-C_{1-3}$ alkyl or $-CF_3$, the other is hydrogen;

15

R^b and R^c independently represent hydrogen or $-C_{1-3}$ alkyl;



A represents a group selected from:

Z represents an optional substituent halogen,

alk represents alkylene or alkenylene,

T represents a heteroatom selected from S or N;

B represents one or more optional substituents on ring carbon atoms selected from: (i) one or more substituents selected from $-\text{CF}_3$, $-\text{F}$, $=\text{O}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylOH}$, $-(\text{C}_{1-3}\text{alkyl})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-(\text{C}_{0-3}\text{alkyl})\text{CONR}^b\text{R}^c$ and $-(\text{C}_{0-3}\text{alkyl})\text{CO}_2\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$;

(ii) a group $-\text{Y-R}^e$,

Y represents $-\text{C}_{1-3}\text{alkylene-}$, $-\text{CO-}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylNH-}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylNHCO-}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylNHSO}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{-}$ or a direct link,

10 R^e represents phenyl, a 5- or 6- membered cycloalkyl or a 5- or 6- membered heterocycle containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by one or more substituents selected from: $-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkoxy}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylOH}$, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$ and $-\text{OH}$; or

(iii) a second ring R^f which is fused to the heterocyclic ring, wherein R^f represents phenyl, a 15 5- or 6- membered cycloalkyl group or a 5- or 6- membered aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, and the fused bicyclic group is optionally substituted by one or more substituents selected from: $-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkoxy}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylOH}$, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$ and $-\text{OH}$;
and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

20

3. A compound as claimed in claim 1 wherein R^1 represents hydrogen, $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$, $-\text{C}_{2-6}\text{alkylINR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}_{2-6}\text{alkylINHCO}^b$, phenyl or a 5- or 6- membered aromatic heterocycle, or R^1 represents a group X-W wherein X represents $-\text{C}_{1-3}\text{alkylene-}$ and W represents $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONR}^b\text{R}^c$, $-\text{COC}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, or a 5- or 6- membered aromatic or nonaromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S.

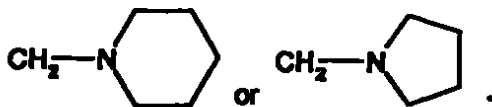
25

4. A compound as claimed in any one of claims 1-3 wherein R^2 represents $-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$ or hydrogen.

30

5. A compound as claimed in any one of claims 1-4 wherein R^3 represents $-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$ or hydrogen.

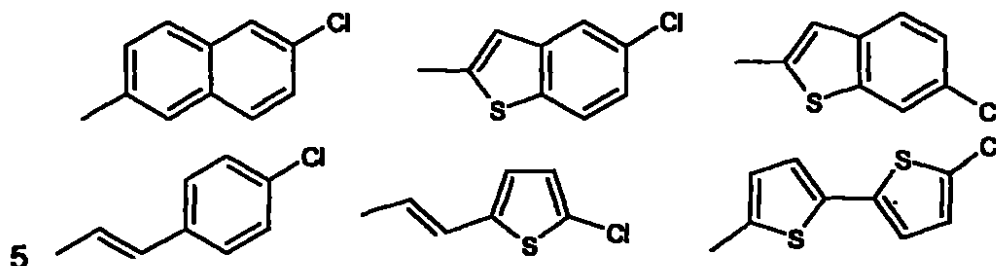
6. A compound as claimed in any one of claims 1-5 wherein B represents hydrogen or a 35 substituent selected from $-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$,



49
48

7. A compound as claimed in any one of claims 1-6 wherein B represents hydrogen.

8. A compound as claimed in any one of claims 1-7 wherein A represents a group selected from



9. A compound as claimed in claim 1 selected from:

(E)-2-(4-Chlorophenyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide,

10 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,

5'-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide,

15 N2-((E)-2-(4-Chlorophenyl)ethenyl)sulfonyl-N2-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinamide,

N2-((5'-Chloro-2,2'-bithien-5-yl)sulfonyl)-N2-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinamide,

5'-Chloro-N-(cyanomethyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide,

20 Methyl N-((5'-chloro-2,2'-bithien-5-yl)sulfonyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinate,

5'-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(2-oxobutyl)-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide,

25 N-((5'-Chloro-2,2'-bithien-5-yl)sulfonyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycine,

(E)-2-(4-Chlorophenyl)-N-(cyanomethyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide,

(E)-2-(4-Chlorophenyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(2-oxobutyl)ethanesulfonamide,

30 Methyl N-((E)-2-(4-chlorophenyl)ethenyl)sulfonyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinate,

6-Chloro-N-(3-furylmethyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,

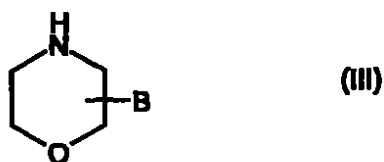
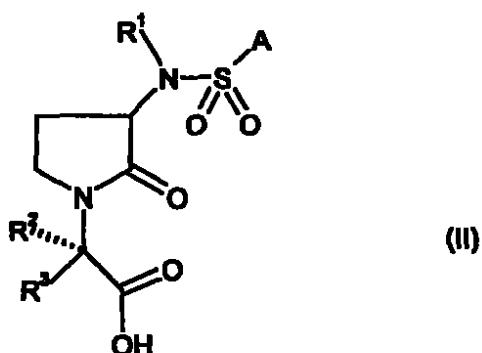
6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-

35 (pyridin-3-ylmethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate,

- 6-Chloro-N-ethyl-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(2-oxobutyl)naphthalene-2-sulfonamide,
 5 N-2-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-2-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinamide,
 6-Chloro-N-(2-furylmethyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(1,3-
 10 thiazol-2-ylmethyl)naphthalene-2-sulfonamide,
 N2-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N2-((3S)-1-((1S)-2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)-1-methyl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinamide,
 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-((2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl)naphthalene-2-sulfonamide,
 15 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(pyridin-2-ylmethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(pyridin-4-ylmethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
 6-Chloro-N-(cyanomethyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-
 20 oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-methyl-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
 6-Chloro-N-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
 25 N-Allyl-6-chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
 Methyl N-[(6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinate,
 tert-Butyl N-[(6-chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-
 30 oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinate,
 N-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycine,
 (E)-2-(5-Chlorothiophen-2-yl)-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethenesulfonamide,
 35 6-Chloro-N-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(2-oxobutyl)-1-benzothienophene-2-sulfonamide,
 N2-[(6-Chloro-1-benzothiophen-2-yl)sulfonyl]-N2-((3S)-1-((1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinamide,
 N2-[(6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl]-N2-((3S)-1-((1S)-2-((2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl)-
 40 1-methyl-2-oxoethyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)glycinamide,

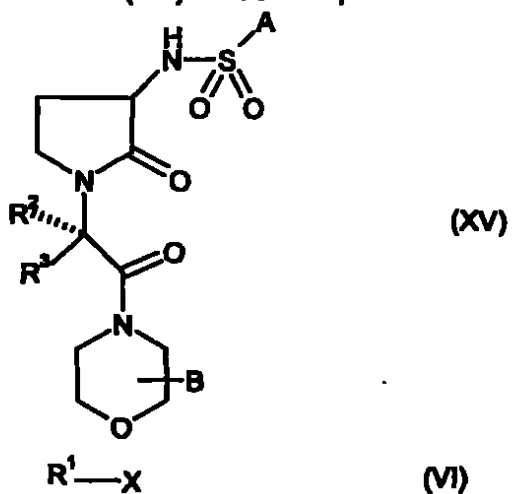
SD
49

- 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(2-morpholin-4-ylethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
 6-Chloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)naphthalene-2-sulfonamide formate,
 5 6-Chloro-N-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide formate, and
 N-[2-[[[6-Chloro-2-naphthyl)sulfonyl][(3S)-1-[(1S)-1-methyl-2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]amino)ethyl]acetamide.
- 10 10. A compound according to any one of claims 1-9 for use in therapy.
11. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1-9 together with a pharmaceutical carrier and/or excipient.
- 15 12. Use of a compound according to any one of claims 1-9 for the manufacture of a medicament for the treatment of a patient suffering from a condition susceptible to amelioration by a Factor Xa inhibitor.
13. A method of treating a patient suffering from a condition susceptible to amelioration by a
 20 Factor Xa inhibitor comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-9.
14. A process for preparing a compound of formula (I) which comprises:
- 25 (a) reacting a compound of formula (II) with a compound of formula (III):



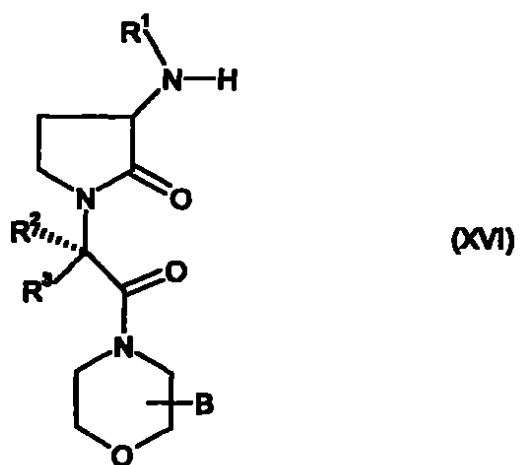
OR:

(b) reacting a compound of formula (XV) with a compound of formula (VI):



OR:

(c) reacting a compound of formula (XVI) with a compound of formula (VIII):



10

COMPUESTOS QUÍMICOS

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos químicos, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en medicina, particularmente su uso para mejorar un estado patológico para el cual está indicado un inhibidor del Factor Xa.

Antecedentes de la invención

El Factor Xa es un miembro de la clase de enzimas serina-proteasas del tipo de la tripsina. Este factor es una enzima clave en la cascada de la coagulación. La unión uno a uno de los factores Xa y Va con los iones de calcio y fosfolípidos convierte la protrombina en trombina. La trombina desempeña un papel central en el mecanismo de la coagulación sanguínea al convertir la proteína plasmática soluble, fibrinógeno, en fibrina insoluble. Para la estabilización del trombo hemostático primario se requiere la matriz insoluble de fibrina. Muchas enfermedades importantes están relacionadas con la hemostasia anormal. Con respecto al sistema vascular de las arterias coronarias, la formación anormal de trombos debida a la ruptura de una placa aterosclerótica establecida es la principal causa de infarto de miocardio agudo y angina inestable. El tratamiento de un trombo coronario oclusivo tanto por la terapia trombolítica como por la angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) va acompañado a menudo por una re-oclusión trombótica aguda del vaso afectado que requiere una resolución inmediata. Con respecto al sistema vascular venoso, un alto porcentaje de pacientes que han sido sometidos a operaciones quirúrgicas importantes en las extremidades inferiores o en el área abdominal sufren la formación de trombos en el sistema vascular venoso que puede dar como resultado la reducción del flujo sanguíneo a la extremidad afectada y una predisposición a la embolia pulmonar. La coagulopatía intravascular diseminada tiene lugar comúnmente en ambos sistemas vasculares durante el shock séptico, ciertas infecciones víricas y cáncer y se caracteriza por el rápido consumo de los factores de coagulación y coagulación sistémica que da como resultado la formación de trombos potencialmente mortales que aparecen a lo largo del sistema vascular llevando a una deficiencia orgánica generalizada.

Detrás de esta función directa en la formación de coágulos sanguíneos ricos en fibrina, se ha publicado que la trombina tiene profundos efectos biorreguladores sobre una serie de componentes celulares dentro del sistema vascular y de la sangre, (Shuman, M. A., Ann. NY Acad. Sci., 405: 349 (1986)).

Un inhibidor del Factor Xa puede ser útil en el tratamiento de las enfermedades vasculares agudas tales como trombosis coronaria (por ejemplo infarto de miocardio y

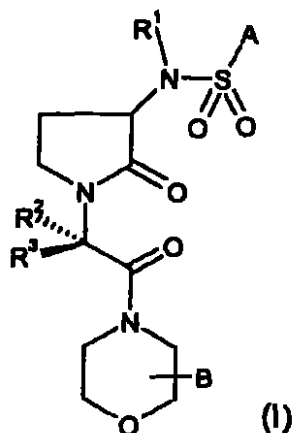
52
51

angina inestable), tromboembolia, oclusión aguda de los vasos sanguíneos asociada con la terapia trombolítica y la angioplastia coronaria transluminal percutánea, accidentes isquémicos transitorios, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, oclusión arterial periférica, prevención del estrechamiento luminal de los vasos sanguíneos (reestenosis), y la prevención de sucesos tromboembólicos asociados con la fibrilación auricular, por ejemplo, ictus. También pueden tener utilidad como agentes anticoagulantes tanto *in-vivo* como *ex-vivo*, y en el edema y la inflamación. Se ha publicado que la trombina contribuye a la proliferación de los fibroblastos pulmonares, por tanto, los inhibidores del Factor Xa podrían ser útiles también en el tratamiento de algunas enfermedades fibróticas pulmonares. Los inhibidores del Factor Xa podrían ser útiles también en el tratamiento de la metástasis tumoral, evitando el depósito de fibrina y la metástasis causada por la inactivación inapropiada del Factor Xa por las cisteína-proteinasas producidas por ciertas células tumorales. La trombina puede inducir la retracción neurítica y por tanto los inhibidores del Factor Xa pueden tener utilidad en las enfermedades neurogenerativas tales como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. Se ha indicado también su uso conjuntamente con agentes trombolíticos, lo que permite el uso de una dosis más baja del agente trombolítico.

La presente invención proporciona nuevos inhibidores del Factor Xa. Los compuestos de la presente invención son biodisponibles oralmente y tienen perfiles PK adecuados para tratamientos agudos y crónicos.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I):



en la que:

25 R¹ representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₃₋₆, -(alquil C₂₋₃)NR^bR^c, -(alquil C₂₋₃)NHCOR^b, fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros, estando el fenilo o el grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos con halógeno, o R¹ representa un grupo X-W, en el que X representa -alqueno C₁₋₃ y W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -COalquilo C₁₋₆, -CO₂alquilo C₁₋₆, fenilo o un

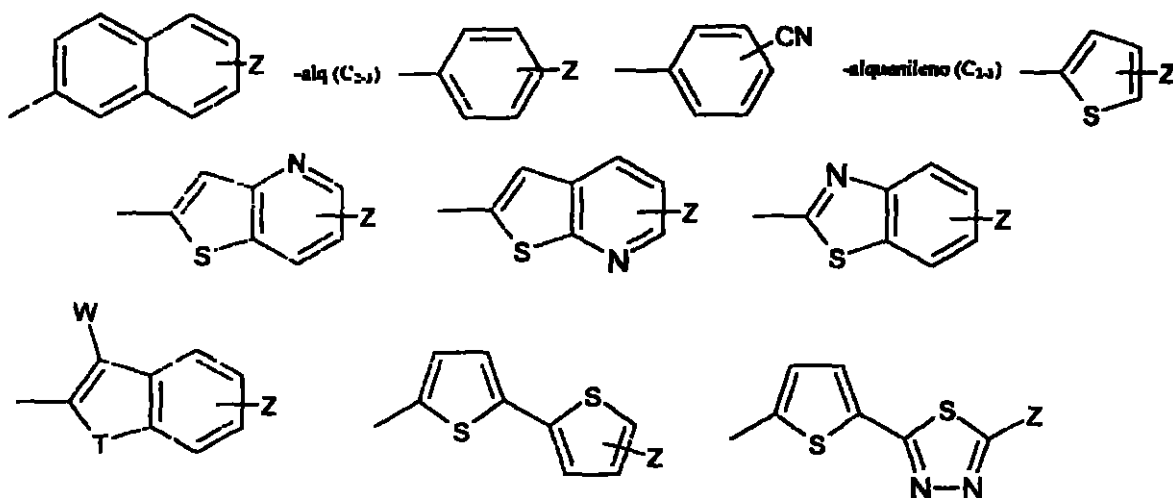
52

grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, estando el fenilo o el grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -(alquil C₁₋₃)OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

R² y R³ representan independientemente hidrógeno, -alquilo C₁₋₃ o -CF₃ con la condición de que uno de R² y R³ es -alquilo C₁₋₃ o -CF₃ y el otro es hidrógeno;

R^b y R^c representan independientemente hidrógeno o -alquilo C₁₋₃;

A representa un grupo seleccionado entre:



10

Z representa uno o dos sustituyentes opcionales seleccionados independientemente entre halógeno y OH,

W representa un sustituyente opcional -alquilo C₁₋₃,

alq representa alquileno C₂₋₃ o alquenileno C₂₋₃,

15 T representa un heteroátomo seleccionado entre O, N o S;

B representa uno o más sustituyentes opcionales sobre los átomos de carbono del anillo seleccionados entre:

(i) uno o más sustituyentes seleccionados entre -CF₃, -F, -CO₂H, -alquilo C₁₋₃, -(alquil C₁₋₃)OH, -(alquil C₁₋₃)NR^bR^c, -(alquil C₀₋₃)CONR^bR^c y -(alquil C₀₋₃)CO₂alquilo C₁₋₃, -CONH(alquil C₂₋₃)OH, -CH₂NH(alquil C₂₋₃)OH, -CH₂Oalquilo C₁₋₃ y -CH₂SO₂alquilo C₁₋₃;

20 (ii) un grupo -Y-R^e,

Y representa -alquileno C₁₋₃, -CO-, -(alquil C₁₋₃)NH-, -(alquil C₁₋₃)NHCO-, -(alquil C₁₋₃)NHSO₂-, -CH₂NHSO₂CH₂- o un enlace directo,

R^e representa fenilo, un cicloalquilo de 5 o 6 miembros o un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -(alquil C₁₋₃)OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y

25

53

-OH; o

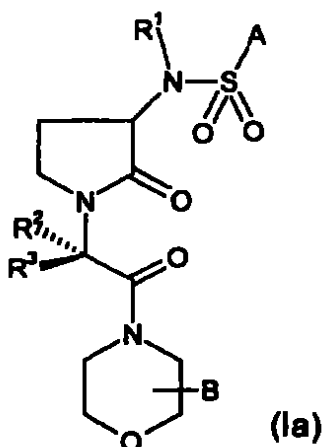
- (iii) un segundo anillo R¹ que está condensado con el anillo heterocíclico, en el que R¹ representa fenilo, un grupo cicloalquilo de 5 o 6 miembros o un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, y el grupo bicíclico condensado está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -(alquil C₁₋₃)OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH; y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Aspectos adicionales de la invención son:

- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención junto con un vehículo y/o excipiente farmacéutico.
- Un compuesto de la invención para uso en farmacoterapia.
- El uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que sufre una enfermedad susceptible de mejorar por medio de un inhibidor del Factor Xa.
- Un método para tratar a un paciente que sufre una enfermedad susceptible de mejorar por medio de un inhibidor del Factor Xa, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona también compuestos de la fórmula (Ia):



en la que:

- R¹ representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆ o un grupo X-W, en el que X representa -alquilenilo C₁₋₃ y W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -COalquilo C₁₋₆, -CO₂alquilo C₁₋₆, fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, estando el fenilo o el grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -(alquil C₁₋₃)OH, halógeno, -CN, -CF₃,

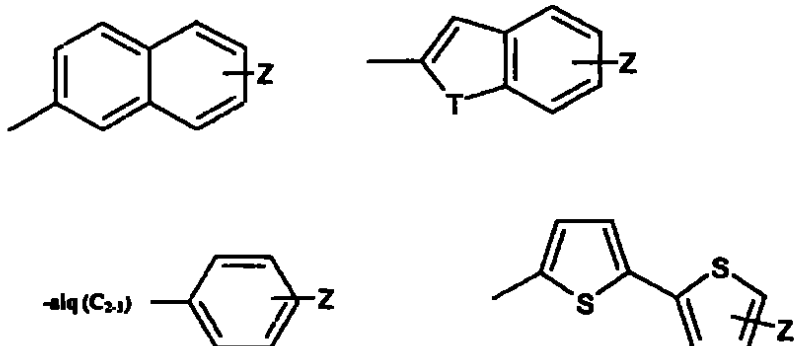
55
54

-NH₂, -CO₂H y -OH;

R² y R³ representan independientemente hidrógeno, -alquilo C₁₋₃ o -CF₃ con la condición de que cuando uno de R² y R³ es -alquilo C₁₋₃ o -CF₃, el otro es hidrógeno;

R^b y R^c representan independientemente hidrógeno o -alquilo C₁₋₃;

- 5 A representa un grupo seleccionado entre:



Z representa un sustituyente halógeno opcional,

alq representa alquileo o alquenileno,

T representa un heteroátomo seleccionado entre S o N;

- 10 B representa uno o más sustituyentes opcionales sobre los átomos de carbono del anillo seleccionados entre:

(i) uno o más sustituyentes seleccionados entre -CF₃, -F, =O, -CO₂H, -alquilo C₁₋₆, -(alquil C₁₋₆)OH, -(alquil C₁₋₃)NR^bR^c, -(alquil C₀₋₃)CONR^bR^c y -(alquil C₀₋₃)CO₂alquilo C₁₋₃;

(ii) un grupo -Y-R^e,

- 15 Y representa -alquileo C₁₋₃-, -CO-, -(alquil C₁₋₃)NH-, -(alquil C₁₋₃)NHCO-, -(alquil C₁₋₃)NHSO₂-, -CH₂NHSO₂CH₂- o un enlace directo,

R^e representa fenilo, un cicloalquilo de 5 o 6 miembros o un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -(alquil C₁₋₃)OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH; o

- 20 (iii) un segundo anillo R^f que está condensado con el anillo heterocíclico, en el que R^f representa fenilo, un grupo cicloalquilo de 5 o 6 miembros o un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, y el grupo bicíclico condensado está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -(alquil C₁₋₃)OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula (I) y (Ia) contienen centros quirales (asimétricos).

- 30 Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereoisómeros) y las mezclas

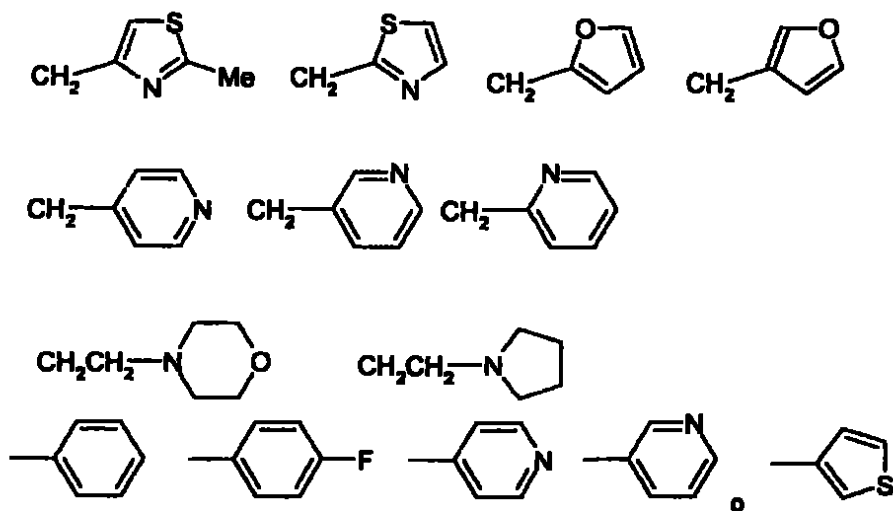
de estos están dentro del alcance de la presente invención.

Cuando R^1 representa un grupo X-W:

Preferiblemente, X representa -alquileo C_{1-3} , más preferiblemente -metileno-.

Preferiblemente, W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -COalquilo C_{1-6} , -CO₂alquilo C_{1-6} o un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S. Preferiblemente, R^1 representa hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{2-6} o un grupo X-W, en el que X representa -alquileo C_{1-3} y W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -COalquilo C_{1-6} , -CO₂alquilo C_{1-6} o un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S. Más preferiblemente, R^1 representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, -CH₂CN, -CH₂CONH₂, -CH₂COalquilo C_{1-6} y -CH₂CO₂alquilo C_{1-6} .

En otro aspecto preferido, R^1 representa hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{2-6} , -(alquil C_{2-3})NR^bR^c, -(alquil C_{2-3})NHCOR^b, fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros, o R^1 representa un grupo X-W, en el que X representa -alquileo C_{1-3} y W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -COalquilo C_{1-6} , -CO₂alquilo C_{1-6} , o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S. Más preferiblemente, R^1 representa hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{2-6} , -(alquil C_{2-3})NR^bR^c, -(alquil C_{2-3})NHCOR^b, o R^1 representa un grupo X-W, en el que X representa -alquileo C_{1-3} y W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -COalquilo C_{1-6} , -CO₂alquilo C_{1-6} , o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S. Aún más preferiblemente, R^1 representa un grupo seleccionado entre: hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NHCOCH₃, -CH₂CN, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CO₂t-butilo, -CH₂CONH₂, -CH₂COCH₂CH₃, -CH₂COt-butilo, -CH₂CO₂CH₂CH₃.



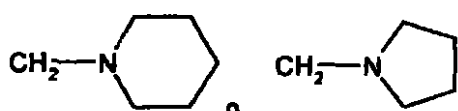
Preferiblemente, R^2 representa -alquilo C_{1-3} o nitrógeno, más preferiblemente

ST
56

metilo o hidrógeno.

Preferiblemente, R^3 representa -alquilo C_{1-3} o hidrógeno, más preferiblemente metilo o hidrógeno.

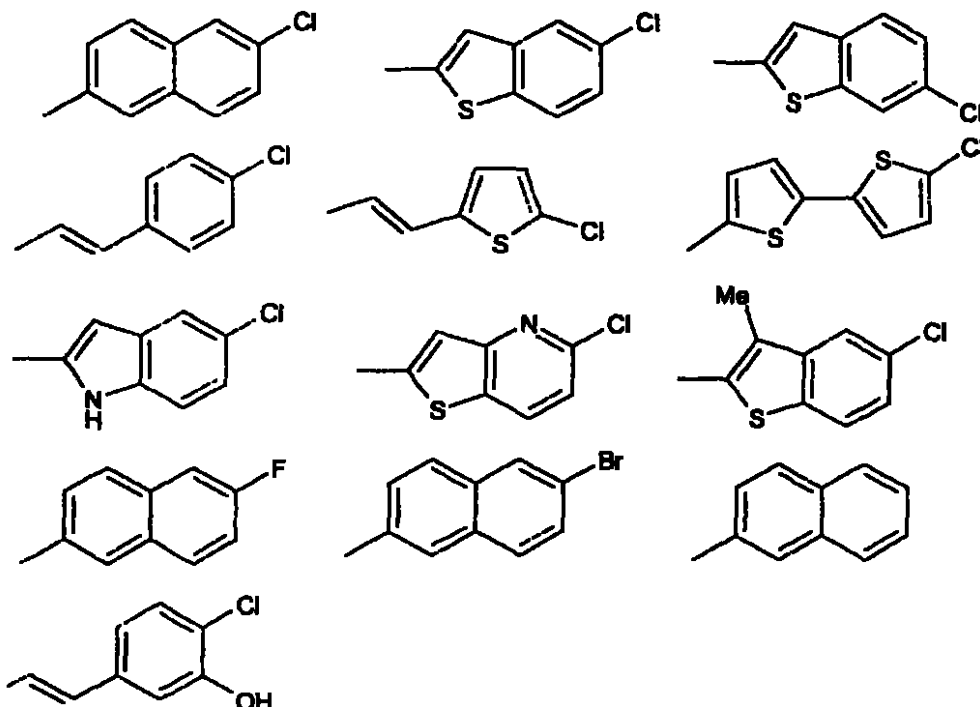
Preferiblemente, B representa hidrógeno o un sustituyente seleccionado entre
5 -alquilo C_{1-6} , -(alquil C_{0-3}) NR^bR^c , -(alquil C_{0-3}) $CONR^bR^c$, -CONH(alquil C_{2-3})OH,
-CH₂NH(alquil C_{2-3})OH, -CH₂Oalquilo C_{1-3} y -CH₂SO₂alquilo C_{1-3} ; o un grupo Y-R^e don-
de Y representa -CO- o -CH₂- y R^e representa un heterociclo de 5 o 6 miembros que
contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S. Preferiblemente, la
10 sustitución está en la posición 2 en relación con el átomo de oxígeno del anillo de
morfolina. Más preferiblemente, B representa hidrógeno o un sustituyente selecciona-
do entre -alquilo C_{1-6} , -CONHCH₃, -CONHCH₂CH(OH)CH₃, -CH₂NH(CH₃)₂, -CH₂OCH₃,
-CH₂SO₂CH₃, -CH₂NHCH₂CH(OH)CH₃,



Aún más preferiblemente, B representa hidrógeno o metilo. Lo más preferible-
15 mente, B representa hidrógeno.

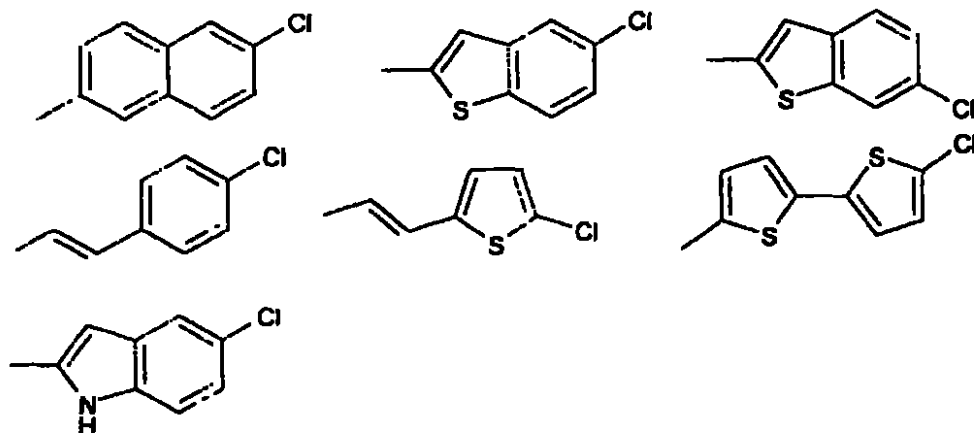
Preferiblemente, Z representa halógeno. Más preferiblemente, Z representa cloro.

Preferiblemente, A representa un sustituyente seleccionado entre:

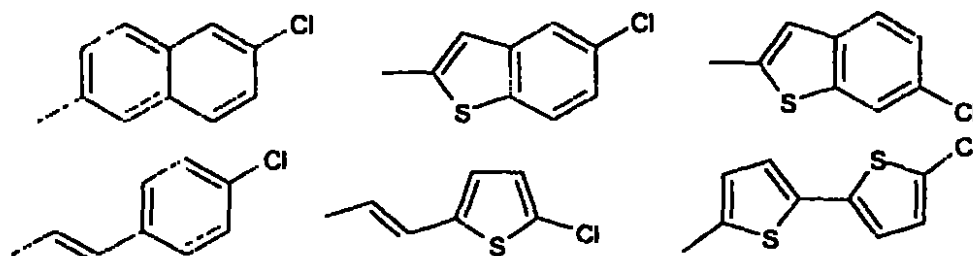


20 Más preferiblemente, A representa un sustituyente seleccionado entre:

58
57



Aún más preferiblemente, A representa un sustituyente seleccionado entre:



5 Lo más preferiblemente, A representa (clorotienil)eteno.

En otro aspecto preferido de la invención, A representa cloronaftileno, clorobenzotiofeno, clorobitiofeno o clorofenileteno. Más preferiblemente, A representa un grupo seleccionado entre: 6-cloronaftilo, 5'-cloro-2,2'-bitiofeno, (4-clorofenil)eteno, 6-cloro-1-benzotiofeno.

10 Se debe entender que la presente invención cubre todas las combinaciones de los grupos preferidos descritos antes.

Por tanto, en un aspecto preferido, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (Ia) en la que:

15 R^1 representa hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{3-6} , -(alquil C_{2-3}) NR^bR^c , -(alquil C_{2-3}) $NHCOR^b$, fenilo o un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros, o un grupo X-W, en el que X representa -alquilenilo C_{1-3} y W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -COalquilo C_{1-6} , -CO₂alquilo C_{1-6} , o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S;

20 R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno o -alquilo C_{1-3} con la condición de que uno de R^2 y R^3 es -alquilo C_{1-3} y el otro es hidrógeno;

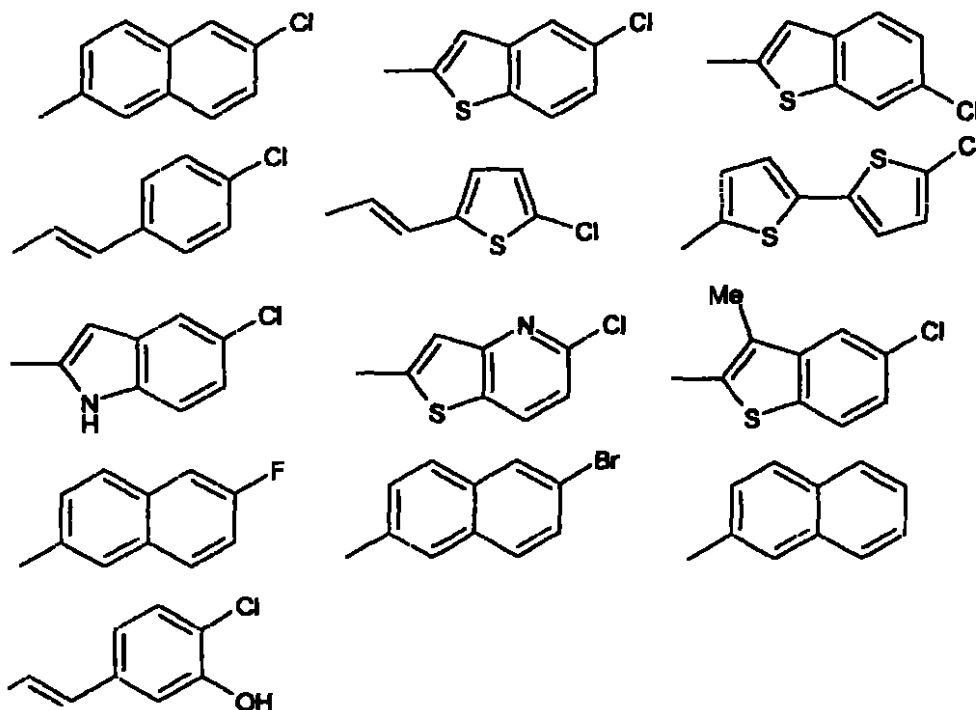
R^b y R^c representan independientemente hidrógeno o -alquilo C_{1-3} ;

B representa hidrógeno o un sustituyente seleccionado entre -alquilo C_{1-6} , -(alquil C_{1-3}) NR^bR^c , -(alquil C_{0-3})CONR^bR^c, -CONH(alquil C_{2-3})OH, -CH₂NH(alquil C_{2-3})OH, -CH₂Oalquilo C_{1-3} y -CH₂SO₂alquilo C_{1-3} ; o un grupo Y-R^a donde Y representa -CO- o

58

$-\text{CH}_2-$ y R^0 representa un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S.

A representa:



5 y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

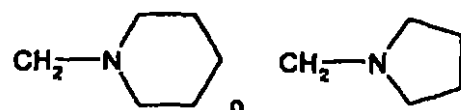
En un aspecto más preferido, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (Ia) en la que:

R^1 representa hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{3-6} , -(alquil C_{2-3}) NR^bR^c , -(alquil C_{2-3}) NHCOR^b , o un grupo X-W, en el que X representa -alquileno C_{1-3} y W representa

10 -CN, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CONR}^b\text{R}^c$, $-\text{COalquilo C}_{1-6}$, $-\text{CO}_2\text{alquilo C}_{1-6}$, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S;

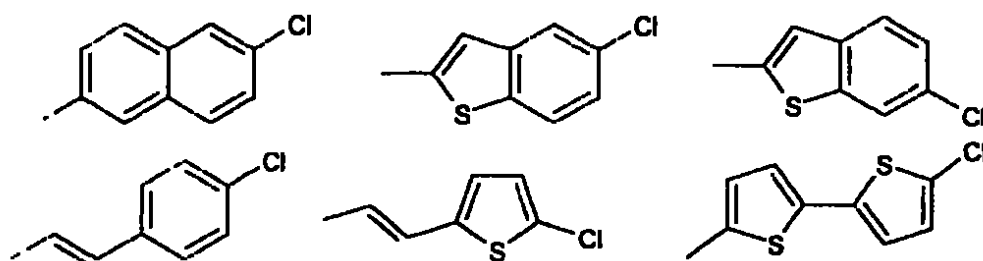
R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno o -alquilo C_{1-3} con la condición de que uno de R^2 y R^3 es -alquilo C_{1-3} y el otro es hidrógeno;

15 B representa hidrógeno o un sustituyente seleccionado entre: -alquilo C_{1-6} , $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$,



A representa un grupo seleccionado entre:

60
59



y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Como se usan aquí, los términos "alquilo" y "alcoxi" significan grupos hidrocarbonados saturados tanto de cadena lineal como de cadena ramificada. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo ($-CH_3$), etilo ($-C_2H_5$), propilo ($-C_3H_7$) y butilo ($-C_4H_9$). Ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi ($-OCH_3$) y etoxi ($-OC_2H_5$).

Como se usa aquí, el término "alquilenos" significa grupos de enlace hidrocarbonados saturados tanto de cadena lineal como de cadena ramificada. Ejemplos de grupos alquilenos incluyen metileno ($-CH_2-$) y etileno ($-CH_2CH_2-$).

Como se usa aquí, el término "alquenilo" significa grupos hidrocarbonados insaturados tanto de cadena lineal como de cadena ramificada, en los que la insaturación se presenta sólo como dobles enlaces. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo ($-CH=CH_2$) y propenilo ($-CH=CHCH_3$ o $-CH_2CH=CH_2$).

Como se usa aquí, el término "alquenileno" significa grupos de enlace hidrocarbonados insaturados tanto de cadena lineal como de cadena ramificada, en los que la insaturación se presenta sólo como dobles enlaces. Ejemplos de grupos alquenileno incluyen etenileno ($-CH=CH-$) y propenileno ($-CH_2CH=CH-$ o $-CH=CH-CH_2-$).

Como se usa aquí, el término "alquinilo" significa grupos hidrocarbonados insaturados tanto de cadena lineal como de cadena ramificada, en los que la insaturación se presenta sólo como triples enlaces. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen propinilo (por ejemplo, $-CH_2C\equiv CH$).

Como se usa aquí, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa aquí, el término "grupo cicloalquilo" significa un anillo alifático (anillo carbocíclico saturado). Ejemplos de grupos cicloalquilos incluyen ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se usa aquí, el término "grupo heterocíclico" significa un anillo que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre: átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno. El heterociclo puede ser aromático o no aromático, esto es, puede ser saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado. Ejemplos de grupos de 5 miembros incluyen tienilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo y furanilo, los grupos de 6 miembros incluyen piridilo, pirazilo y pirimidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, los grupos de

61
60

7 miembros incluyen azepinilo.

Como se usa aquí, el término "farmacéuticamente aceptable" significa un compuesto que es adecuado para uso farmacéutico.

Como se usa aquí, el término "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, solvato, o profármaco, por ejemplo, éster o carbamato, o sal o solvato de tal profármaco, farmacéuticamente aceptables, de un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) que después de administración a un paciente es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la fórmula (I) o (Ia), o uno de sus metabolitos o residuos activos. Los derivados farmacéuticamente aceptables preferidos son sales y solvatos.

Las sales adecuadas según la invención incluyen las formadas con ácidos y bases tanto orgánicos como inorgánicos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas con ácidos minerales tales como: ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico; y ácidos orgánicos tales como: ácidos cítrico, tartárico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, succínico, oxálico, fórmico, fumárico, maleico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, *p*-toluenosulfónico, bencenosulfónico e isetiónico. Las sales básicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalino-térreos tales como las de calcio y magnesio, y sales con bases orgánicas, que incluyen las sales con aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina y N-metil-D-glucamina. Las sales farmacéuticamente aceptables particularmente preferidas incluyen las formadas a partir de los ácidos clorhídrico, trifluoroacético y fórmico.

Los expertos en la técnica podrán apreciar que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con los disolventes, en los que han reaccionado o en los que han precipitado o cristalizado. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los solvatos del compuesto de la fórmula (I) o (Ia) están dentro del alcance de la invención.

Las sales y solvatos de los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) que son adecuados para uso en medicina son aquellos en los que el contraión o disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales y solvatos que tienen contraiones o disolventes asociados no farmacéuticamente aceptables están dentro del alcance de la invención, por ejemplo, para uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de la fórmula (I) o (Ia) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

62
61

Como se usa aquí, el término "profármaco" significa un compuesto que se convierte dentro del cuerpo, por ejemplo por hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene efectos medicinales. Los profármacos farmacéuticamente aceptables están descritos en T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed. Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, que se incorporan aquí ambas como referencia. Los ésteres pueden ser activos por sí mismos y/o ser hidrolizables en condiciones *in vivo* en el cuerpo humano. Los grupos de ésteres adecuados hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables incluyen los que se rompen fácilmente en el cuerpo humano para dar el ácido original o su sal.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

- 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
- 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
- 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-(3-metilmorfolin-4-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
- 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)morfolin-4-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
- 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-[2-((metilsulfonyl)metil)morfolin-4-il]-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
- 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-[2-(metoximetil)morfolin-4-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
- 4-((2S)-2-((3S)-3-((6-cloro-2-naftil)sulfonylamino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)-N-metilmorfolin-2-carboxamida,
- 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)morfolin-4-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
- 4-((2S)-2-((3S)-3-((6-cloro-2-naftil)sulfonylamino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)-N,N-dimetilmorfolin-2-carboxamida,
- 4-((2S)-2-((3S)-3-((6-cloro-2-naftil)sulfonylamino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)-N-(2-hidroxiopropil)morfolin-2-carboxamida,
- 4-((2S)-2-((3S)-3-((6-cloro-2-naftil)sulfonylamino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)-N,N-diisopropilmorfolin-2-carboxamida,
- 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(piperidin-1-ilcarbonil)morfolin-4-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
- formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-[2-((metilamino)metil)morfolin-4-il]-2-oxo-

13
62

- etil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida,
formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)morfolin-4-il]-etil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida,
formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(2-[(2-hidroxiopropil)amino]metil)morfolin-4-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida,
5 formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-[2-[(dimetilamino)metil]morfolin-4-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida,
formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-[2-[(diisopropilamino)metil]morfolin-4-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida,
10 formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(piperidin-1-ilmetil)morfolin-4-il]-etil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-((3R)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida,
15 sulfonamida,
5'-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida,
(E)-2-(4-clorofenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-etenosulfonamida,
20 N2-[(E)-2-(4-clorofenil)etenil]sulfonil]-N2-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida,
N2-[(5'-cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N2-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida,
5'-cloro-N-(cianometil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida,
25 3-il)-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida,
N-[(5'-cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de metilo,
5'-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida,
30 N-[(5'-cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicina,
(E)-2-(4-clorofenil)-N-(cianometil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida,
(E)-2-(4-clorofenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)etenosulfonamida,
35 N-[(E)-2-(4-clorofenil)etenil]sulfonil]-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-


63

- oxopirrolidin-3-il}glicinato de metilo,
N-[(E)-2-(4-clorofenil)etenil}sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicina,
6-cloro-N-(3-furilmetil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-
5 3-il}naftalen-2-sulfonamida,
formato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-
N-(piridin-3-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-etil-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}nafta-
len-2-sulfonamida,
10 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-oxobu-
til)naftalen-2-sulfonamida,
N-2-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-N-2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxo-
pirrolidin-3-il}glicinamida,
6-cloro-N-(2-furilmetil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-
15 3-il}naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(1,3-tia-
zol-2-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida,
N2-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-[(3S)-1-[(1S)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1-me-
til-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida,
20 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-[(2-metil-
1,3-tiazol-4-il)metil]naftalen-2-sulfonamida,
formato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-
N-(piridin-2-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida,
formato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-
25 N-(piridin-4-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-[(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-
sulfonamida,
6-cloro-N-metil-N-[(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naf-
talen-2-sulfonamida,
30 6-cloro-N-(cianometil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-
il}naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-metil-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naf-
talen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-
35 oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-sulfonamida,
N2-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-N1-metil-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-

65
64

- 2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida,
N-all-6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}nafta-
len-2-sulfonamida,
N-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}glicinato de metilo,
5 N-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}glicinato de etilo,
N-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}glicinato de *tert*-butilo,
10 N-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}glicina,
6-cloro-N-((3R)-1-((1R)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-sulfonamida,
5-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-benzofuran-2-sulfonamida,
15 (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}etenosulfonamida,
5-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-benzotiofen-2-sulfonamida,
20 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-benzotiofen-2-sulfonamida,
5-cloro-3-metil-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-benzotiofen-2-sulfonamida,
3-ciano-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}bencenosulfonamida,
25 4-ciano-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}bencenosulfonamida,
5-(5-cloro-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}tiofen-2-sulfonamida,
30 5-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}tieno[2,3-b]piridin-2-sulfonamida,
5-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}tieno[3,2-b]piridin-2-sulfonamida,
6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)-1-benzotiofen-2-sulfonamida,
35 N2-((6-cloro-1-benzotien-2-il)sulfonil)-N2-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-

66
65

- 2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida,
5-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobu-
til)-1-benzotiofen-2-sulfonamida,
N2-((5-cloro-1-benzotien-2-il)sulfonil)-N2-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-
5 2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida,
6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-fenilnafta-
len-2-sulfonamida,
6-cloro-N-(4-fluorofenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-
3-il)naftalen-2-sulfonamida,
10 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-piridin-4-
ilnaftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-piridin-3-
ilnaftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-tien-3-il-
15 naftalen-2-sulfonamida,
N2-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)-N2-((3S)-1-((1S)-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)-1-me-
til-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida,
(E)-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirro-
lidin-3-il)etenosulfonamida,
20 (E)-2-(4-cloro-3-hidroxifenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirro-
lidin-3-il)etenosulfonamida,
forniato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-
N-(2-morfolin-4-iletil)naftalen-2-sulfonamida,
forniato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-
25 N-(2-pirrolidin-1-iletil)naftalen-2-sulfonamida,
forniato de 6-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-
oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
N-[2-(((6-cloro-2-naftil)sulfonil)((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirro-
lidin-3-il)amino)etil]acetamida,
30 5-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1H-indol-2-
sulfonamida,
6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1,3-benzo-
tiazol-2-sulfonamida,
6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-(2-metilmorfolin-4-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naf-
35 talen-2-sulfonamida,
(E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-metil-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopi-

rolidin-3-il]etenosulfonamida, y

(E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-metil-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]etenosulfonamida.

Los compuestos más preferidos de la invención incluyen:

- 5 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-(3-metilmorfolin-4-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida,
10 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-(2-((metilsulfonil)metil)morfolin-4-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(2-(metoximetil)morfolin-4-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida,
15 4-((2S)-2-((3S)-3-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]-N-metilmorfolin-2-carboxamida,
4-((2S)-2-((3S)-3-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]-N-(2-hidroxipropil)morfolin-2-carboxamida,
formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)morfolin-4-il]-etil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida,
20 formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(2-((2-hidroxipropil)amino)metil)morfolin-4-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida,
formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(2-((dimetilamino)metil)morfolin-4-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida,
25 formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(piperidin-1-ilmetil)morfolin-4-il]-etil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-((3R)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida,
30 5'-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida,
(E)-2-(4-clorofenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]etenosulfonamida,
35 N2-(((E)-2-(4-clorofenil)etenil)sulfonil)-N2-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida,

18
67

- N2-[(5'-cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida,
5'-cloro-N-(cianometil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida,
- 5 N-[(5'-cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinato de metilo,
5'-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-oxobutil)-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida,
N-[(5'-cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-
- 10 oxopirrolidin-3-il]glicina,
(E)-2-(4-clorofenil)-N-(cianometil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]etenosulfonamida,
(E)-2-(4-clorofenil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-oxobutil)etenosulfonamida,
- 15 N-[(E)-2-(4-clorofenil)etenil]sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinato de metilo,
N-[(E)-2-(4-clorofenil)etenil]sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicina,
6-cloro-N-(3-furilmetil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-
- 20 3-il]naftalen-2-sulfonamida,
formato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(piridin-3-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-etil-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida,
- 25 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-oxobutil)naftalen-2-sulfonamida,
N-2-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-N-2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida,
6-cloro-N-(2-furilmetil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-
- 30 3-il]naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida,
N2-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-[(3S)-1-[(1S)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida,
- 35 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]naftalen-2-sulfonamida,

69
68

- formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(piridin-2-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida,
formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(piridin-4-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida,
- 5 6-cloro-N-((3S)-1-((1R)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-metil-N-((3S)-1-((1R)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-(cianometil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
- 10 6-cloro-N-metil-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida.
6-cloro-N-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
- 15 N2-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)-N1-metil-N2-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida,
N-alil-6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
N-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de metilo,
- 20 N-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de etilo,
N-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de *terc*-butilo,
- 25 N-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicina,
6-cloro-N-((3R)-1-((1R)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
(E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida,
- 30 5-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-benzotiofen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-benzotiofen-2-sulfonamida,
- 35 5-cloro-3-metil-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-benzotiofen-2-sulfonamida,

22
69

- 5-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)tieno[3,2-b]-
piridin-2-sulfonamida,
6-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobu-
til)-1-benzotiofen-2-sulfonamida,
5 N2-[(6-cloro-1-benzotien-2-il)sulfonil]-N2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-
2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida,
5-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobu-
til)-1-benzotiofen-2-sulfonamida,
N2-[(5-cloro-1-benzotien-2-il)sulfonil]-N2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-
10 2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida,
6-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-fenilnafta-
len-2-sulfonamida
6-cloro-N-(4-fluorofenil)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-
3-il)naftalen-2-sulfonamida,
15 6-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-piridin-4-
ilnaftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-piridin-3-
ilnaftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-tien-3-il-
20 naftalen-2-sulfonamida,
N2-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-((3S)-1-[(1S)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1-me-
til-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida,
(E)-2-(4-cloro-3-hidroxifenil)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirro-
lidin-3-il)etenosulfonamida,
25 formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-
N-(2-morfolin-4-iletil)naftalen-2-sulfonamida,
formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-
N-(2-pirrolidin-1-iletil)naftalen-2-sulfonamida,
formiato de 6-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-
30 oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
N-[2-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirro-
lidin-3-il)amino)etil]acetamida,
5-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-1H-indol-2-
sulfonamida,
35 6-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(2-metilmorfolin-4-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naf-
talen-2-sulfonamida, y

21
20

(E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-metil-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida.

Los compuestos aún más preferidos de la invención incluyen:

- (E)-2-(4-clorofenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida,
- 5 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
- 5'-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida,
- 10 N2-[(E)-2-(4-clorofenil)etenil]sulfonil]-N2-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida,
- N2-[(5'-cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N2-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida,
- 5'-cloro-N-(cianometil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida,
- 15 N-[(5'-cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de metilo,
- 5'-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida,
- 20 N-[(5'-cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicina,
- (E)-2-(4-clorofenil)-N-(cianometil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida,
- (E)-2-(4-clorofenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)etenosulfonamida,
- 25 N-[(E)-2-(4-clorofenil)etenil]sulfonil]-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de metilo,
- 6-cloro-N-(3-furilmetil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
- 30 formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(piridin-3-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida,
- 6-cloro-N-etil-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
- 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)naftalen-2-sulfonamida,
- 35 N-2-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-N-2-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxo-

72
71

- pirrolidin-3-il}glicinamida,
6-cloro-N-(2-furilmetil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida,
5 N2-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)-N2-((3S)-1-((1S)-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida,
6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-((2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil)naftalen-2-sulfonamida,
10 formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(piridin-2-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida,
formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(piridin-4-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-(cianometil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-sulfonamida,
15 6-cloro-N-metil-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-sulfonamida,
20 N-alil-6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-sulfonamida,
N-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}glicinato de metilo,
N-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}glicinato de *tert*-butilo,
25 N-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}glicina,
(E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}etenosulfonamida,
30 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)-1-benzotiofen-2-sulfonamida,
N2-((6-cloro-1-benzotien-2-il)sulfonil)-N2-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida,
N2-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)-N2-((3S)-1-((1S)-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida,
35 formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-

23
72

N-(2-morfolin-4-iletíl)naftalen-2-sulfonamida,
formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-
N-(2-pirrolidin-1-iletíl)naftalen-2-sulfonamida,
formiato de 6-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-
5 oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida, y
N-[2-(((6-cloro-2-naftil)sulfonil)((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirro-
lidin-3-il)amino)etil]acetamida.

En otro aspecto preferido los compuestos de la invención incluyen también:
6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-
10 sulfonamida,
5'-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2,2'-bitio-
fen-5-sulfonamida,
(E)-2-(4-clorofenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-
etenosulfonamida,
15 5'-cloro-N-(cianometil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-
3-il)-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida,
N-((5'-cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-
oxopirrolidin-3-il)glicinato de metilo,
5'-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxo-
20 butil)-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida,
6-cloro-N-(3-furilmetil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-
3-il)naftalen-2-sulfonamida,
formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-
N-(piridin-3-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida,
25 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobu-
til)naftalen-2-sulfonamida,
N-2-(((6-cloro-2-naftil)sulfonil)-N-2-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxo-
pirrolidin-3-il)glicinamida,
6-cloro-N-(2-furilmetil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-
30 3-il)naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(1,3-tia-
zol-2-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-(cianometil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-
il)naftalen-2-sulfonamida,
35 6-cloro-N-metil-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naf-
talen-2-sulfonamida,

74
73

N-alil-6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,

N-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de metilo, y

- 5 N-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicina.

Los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) son inhibidores del Factor Xa y como tales son útiles en el tratamiento de estados patológicos susceptibles de mejorar por la administración de un inhibidor del Factor Xa. Tales estados patológicos incluyen las

10 enfermedades vasculares agudas tales como trombosis coronaria (por ejemplo, infarto de miocardio y angina inestable), tromboembolia, oclusión aguda de los vasos sanguíneos asociada con la terapia trombolítica y la angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), accidentes isquémicos transitorios, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, oclusión arterial periférica, prevención del estrechamiento luminal de

15 los vasos sanguíneos (reestenosis), y la prevención de sucesos tromboembólicos asociados con la fibrilación auricular, por ejemplo, ictus; en el edema y enfermedades inflamatorias mediadas por PAF tales como el síndrome del shock respiratorio del adulto, shock séptico y lesiones por reperfusión; el tratamiento de la fibrosis pulmonar; el tratamiento de la metástasis tumoral; enfermedades neurodegenerativas tales como la

20 enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, infección vírica; síndrome de Kasabach Merritt; síndrome urémico hemolítico; artritis; osteoporosis; como anticoagulantes para circulación extracorpórea, por ejemplo, en diálisis, filtración sanguínea, derivación vascular, y conservación de los productos sanguíneos; y en el recubrimiento de dispositivos invasivos tales como prótesis, válvulas artificiales y catéteres

25 para reducir el riesgo de formación de trombos.

Por consiguiente, un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o una de sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables para uso en la terapia médica, particularmente para mejorar un estado patológico en un mamífero, incluyendo un humano, para el cual está indicado un inhibidor del

30 Factor Xa.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento y/o profilaxis de un mamífero, incluyendo un humano, que padece un trastorno susceptible de mejorar por un inhibidor del Factor Xa, cuyo método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o una de sus sales o

35 solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de

75
74

la fórmula (I) o (Ia) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno susceptible de mejorar por un inhibidor del Factor Xa.

5 Preferiblemente, el trastorno susceptible de mejorar por un inhibidor del Factor Xa, se selecciona de trombosis coronaria (por ejemplo, infarto de miocardio y angina inestable), embolia pulmonar, trombosis venosa profunda y la prevención de sucesos tromboembólicos asociados con la fibrilación auricular, por ejemplo, ictus.

Se podrá apreciar que la referencia al tratamiento incluye el tratamiento agudo o la profilaxis así como el alivio de los síntomas establecidos.

10 Aunque es posible que, para uso en farmacoterapia, un compuesto de la presente invención pueda ser administrado como la propia materia prima, es preferible presentar el ingrediente activo como una formulación farmacéutica.

15 En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables en asociación con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. El vehículo y/o excipiente deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el que los recibe.

20 Por consiguiente, la presente invención proporciona además una formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables en asociación con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. El vehículo y/o excipiente deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el que los recibe.

25 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, al menos un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables en asociación con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en farmacoterapia, y en particular en el tratamiento de sujetos humanos o animales que padecen un trastorno susceptible de mejorar por un inhibidor del Factor Xa.

30 Adicionalmente, se proporciona por la presente invención un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, cuyo procedimiento comprende mezclar al menos un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, junto con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 Los compuestos para uso según la presente invención pueden ser formulados

76
75

para administración oral, bucal, parenteral, tópica, rectal o transdérmica o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación (o por la boca o por la nariz).

Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma, por ejemplo, de comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes, (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); agentes de carga (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno-fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos se pueden recubrir por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma, por ejemplo, de soluciones, jarabes o suspensiones o se pueden presentar como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, *p*-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones puede contener también sales tampón, y agentes aromatizantes, colorantes y edulcorantes, como sea apropiado

Las preparaciones para administración oral se pueden formular de forma adecuada para dar una liberación controlada del compuesto activo.

Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o comprimidos para chupar formulados de una manera convencional.

Los compuestos según la presente invención pueden ser formulados para administración parenteral por inyección, por ejemplo inyección de una sola embolada o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo en ampollas o en envase de multidosis con la adición de un conservante. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos,

27
76

antes de su uso.

Los compuestos según la presente invención pueden ser formulados para administración tópica por insuflación e inhalación. Ejemplos de tipos de preparación para administración tópica incluyen pulverizaciones y aerosoles para uso en un inhalador o insuflador.

Los polvos para aplicación externa se pueden preparar con la ayuda de cualquier base de polvos adecuada, por ejemplo, lactosa, talco o almidón. Las composiciones para pulverización se pueden formular como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles dispensados en envases presurizados, tales como inhaladores de dosis medidas, con el uso de un propelente adecuado.

Los compuestos según la presente invención se pueden formular también en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases convencionales de supositorios tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos se pueden formular también como una preparación de liberación prolongada. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo, subcutáneamente, transcutáneamente o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos según invención se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de cambio iónico o como derivados ligeramente solubles, por ejemplo como una sal ligeramente soluble.

Una dosis propuesta de los compuestos según invención para administración a un humano (de aproximadamente 70 kg de peso corporal) es de 0,1 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 500 mg del ingrediente activo por dosis unitaria, expresado como el peso de la base libre. La dosis unitaria se puede administrar, por ejemplo, 1 a 4 veces al día. La dosis dependerá de la vía de administración. Se debe apreciar que puede ser necesario hacer variaciones sistemáticas de la dosis dependiendo de la edad y peso del paciente así como de la gravedad del trastorno a ser tratado. La posología dependerá también de la vía de administración. La dosis precisa y la vía de administración quedarán finalmente a la discreción del médico o veterinario que atiende al paciente.

Los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) se pueden usar también en combinación con otros agentes terapéuticos. La invención proporciona por tanto, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables junto con otro agente terapéuti-

28
27

co.

Cuando un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo frente a la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede ser diferente que cuando se usa el compuesto solo. Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros agentes antitrombóticos tales como los inhibidores de la trombina, antagonistas del receptor de tromboxano, miméticos de prostaciclina, inhibidores de la fosfodiesterasa, antagonistas del fibrinógeno, fármacos trombolíticos tales como los activadores del plasminógeno tisular y estreptoquinasa, fármacos anti-inflamatorios no esteroides tales como aspirina, y similares.

Las combinaciones mencionadas antes se pueden presentar de forma conveniente para uso en forma de una formulación farmacéutica y así las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido antes junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, constituyen un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones se pueden administrar o secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas por cualquier vía conveniente.

Cuando la administración es secuencial, se puede administrar en primer lugar o bien el inhibidor del Factor Xa o bien el segundo agente terapéutico. Cuando la administración es simultánea, se puede administrar la combinación en la misma composición farmacéutica o en diferente.

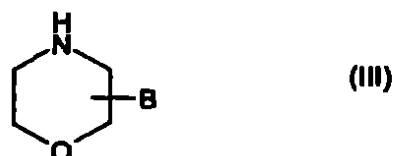
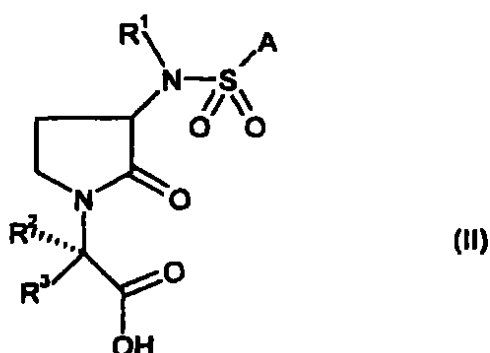
Cuando se combinan en la misma formulación, se podrá apreciar que los dos compuestos deben ser estables y compatibles uno con otro y con los otros componentes de la formulación. Cuando se formulan separadamente se pueden proporcionar en cualquier formulación adecuada, convenientemente de una manera tal como las conocidas para tales compuestos en la técnica.

Cuando un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo frente a la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede ser diferente que cuando se usa el compuesto solo. Las dosis apropiadas serán apreciadas fácilmente por los expertos en la técnica. Se podrá apreciar que la cantidad de un compuesto de la invención requerida para uso en el tratamiento variará con la naturaleza del trastorno a ser tratado y con la edad y estado del paciente y finalmente quedará a la discreción del médico o veterinario que le atiende.

Los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) y sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables se pueden preparar por los procedimientos descritos más adelante, cons-

tituyendo dichos procedimientos un aspecto adicional de la invención. En la siguiente descripción, los grupos son como se han definido antes para los compuestos de la fórmula (I) o (Ia), a menos que se indique otra cosa.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento (A) para preparar un compuesto de la fórmula (I) o (Ia), cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III).

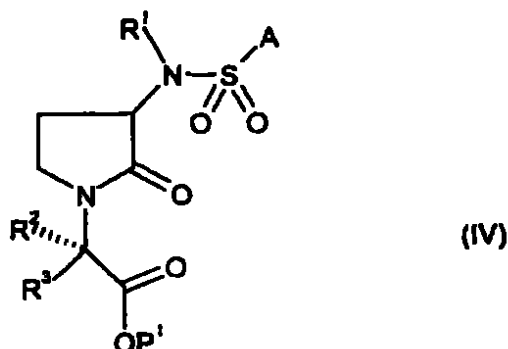


De forma adecuada, se puede llevar a cabo la reacción en presencia de un agente de acoplamiento, por ejemplo, hidrocloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, HOBt (1-hidroxibenzotriazol), una base, por ejemplo, Et₃N (triethylamina), y un disolvente orgánico, por ejemplo, DCM (diclorometano), adecuadamente a temperatura ambiente.

Los expertos en la técnica podrán apreciar que los compuestos de la fórmula (I) o (Ia), se pueden preparar por interconversión, utilizando como precursores otros compuestos de la fórmula (I) o (Ia) que están opcionalmente protegidos por grupos protectores estándar. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) donde B representa -(alquil C₁₋₃)NH₂ se pueden convertir en compuestos de la fórmula (I) o (Ia) que tienen sustituyentes alternativos sobre el anillo heterocíclico, por ejemplo, -(alquil C₁₋₃)NR^bR^c, por métodos bien conocidos en la técnica (véase por ejemplo, March, J., Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons).

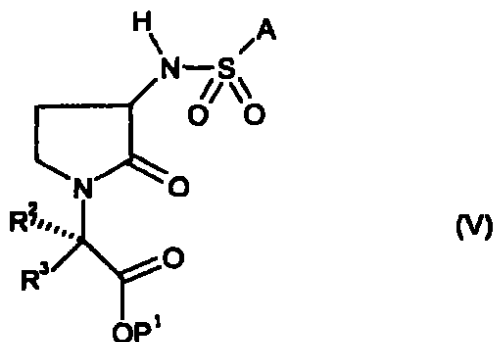
Los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (IV):

80
79



en la que P¹ es un grupo protector adecuado del ácido carboxílico, por ejemplo, *t*-butilo, por separación del grupo protector en condiciones estándar. Por ejemplo, cuando P¹ representa *t*-butilo, la separación del grupo protector se puede efectuar en condiciones ácidas, usando por ejemplo TFA (ácido trifluoroacético) en un disolvente tal como DCM.

Un compuesto de la fórmula (IV) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (V) con un compuesto de la fórmula (VI) donde P¹ es como se ha descrito antes:



10



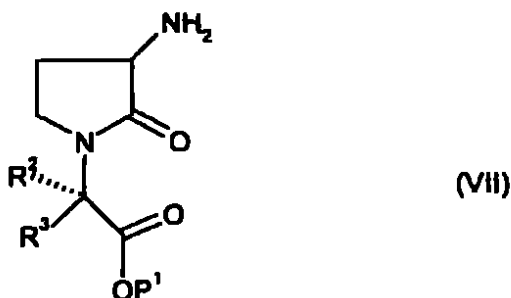
De forma adecuada, cuando X es un grupo lábil tal como un átomo de halógeno, por ejemplo, bromo, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, por ejemplo, LHMDS (hexametildisililamido de litio), carbonato de potasio o carbonato de sodio. Preferiblemente, se efectúa la reacción en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, THF, DMF, a una temperatura desde -78 °C a +50 °C, preferiblemente de -78 °C a +20 °C.

Alternativamente, cuando X es hidroxilo, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo usando reactivos estándar tales como DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo) y *n*-Bu₃P (tri-*n*-butil-fosfina) en un disolvente tal como tetrahidrofurano, de forma adecuada, a temperatura ambiente.

Un compuesto de la fórmula (V) se puede preparar haciendo reaccionar un

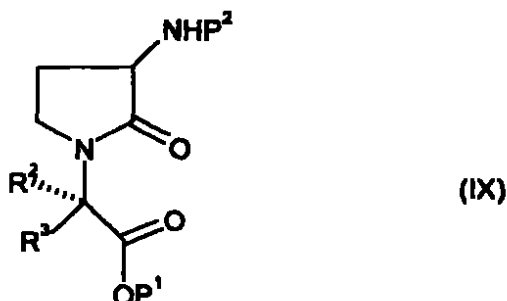
81
40

compuesto de la fórmula (VII) con un compuesto de la fórmula (VIII):



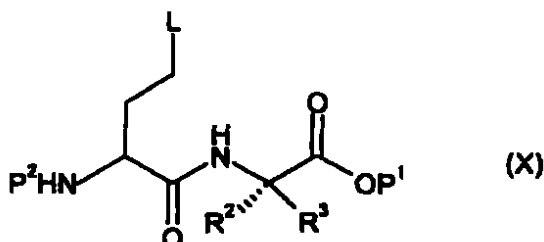
5 en la que T es un grupo reactivo, tal como un haluro, preferiblemente cloruro, y P¹ es como se ha descrito antes. La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base, por ejemplo, piridina, y en un disolvente adecuado, por ejemplo, DCM, de forma adecuada, a temperatura ambiente.

Un compuesto de la fórmula (VII) se puede preparar a partir de un compuesto de la fórmula (IX)



10 donde P¹ es como se ha descrito antes y P² representa un grupo protector adecuado de amina, por ejemplo, Cbz (benciloxycarbonilo), por separación del grupo protector en condiciones estándar. Por ejemplo, se puede separar el grupo protector por reacción con hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo, paladio/carbón a presión atmosférica. De forma adecuada, la reacción se lleva a cabo en un disolvente
15 alcohólico, por ejemplo, etanol, de forma adecuada, a temperatura ambiente.

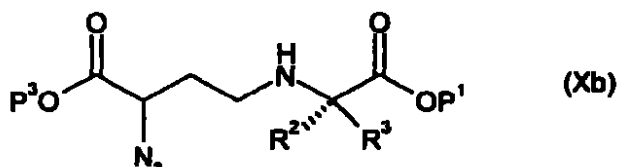
Un compuesto de la fórmula (IX) se puede preparar a partir de un compuesto de la fórmula (X)



82
81

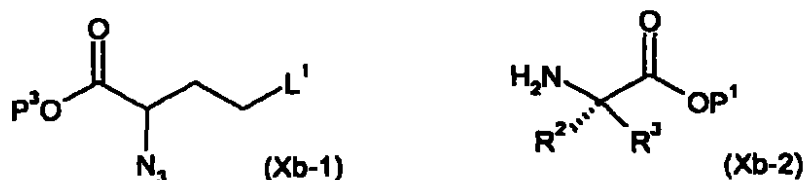
por ciclación, donde P^1 y P^2 son como se han descrito antes y L representa un grupo lábil, por ejemplo, SMeRX. El cierre del anillo se puede realizar por tratamiento con resina OH^- Dowex 2 x 8 de 400 mallas en un disolvente adecuado, por ejemplo, MeCN (acetonitrilo). Alternativamente, el cierre del anillo se puede realizar por tratamiento con carbonato de potasio en un disolvente adecuado, por ejemplo, MeCN. Generalmente R representará alquilo o aralquilo y X representa haluro, especialmente yoduro o sulfato.

Alternativamente, un compuesto de la fórmula (IX) se puede preparar a partir de un compuesto de la fórmula (Xb):



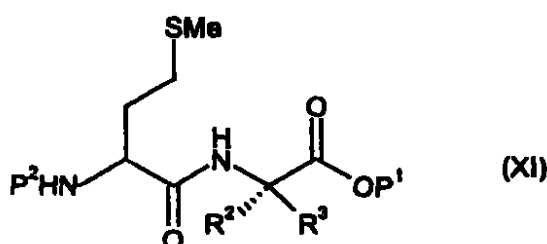
donde P^1 y P^2 son grupos protectores, por reacción con LiOH en un disolvente adecuado, por ejemplo, THF, seguido por reacción con DPPA (difenilfosforil-azida), una base, por ejemplo, Et_3N (triethylamina) en un disolvente adecuado, por ejemplo, DMF, de forma adecuada, desde temperatura ambiente hasta 70 °C.

Un compuesto de la fórmula (IXb) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (Xb-1) con un compuesto de la fórmula (Xb-2)



donde L^1 es un grupo lábil, por ejemplo, bromo, en presencia de una base, por ejemplo, Et_3N en un disolvente adecuado, por ejemplo, MeCN.

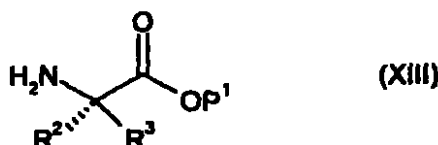
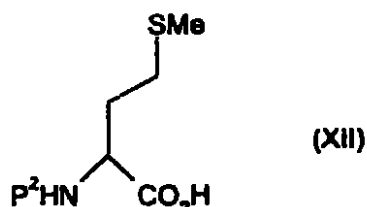
Un compuesto de la fórmula (X) en la que L representa SMeRX se puede formar a partir de un compuesto de la fórmula (XI)



por tratamiento con RX, donde P^1 y P^2 son como se han descrito antes y RX es un compuesto (por ejemplo, MeI, yoduro de bencilo o Me_2SO_4) capaz de convertir el azufre del resto SMe en una sal de sulfonio, en un disolvente adecuado, por ejemplo, propanona o acetonitrilo.

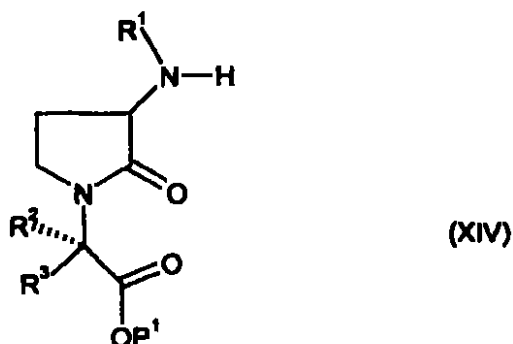
83
82

Un compuesto de la fórmula (XI) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XII) con un compuesto de la fórmula (XIII):



De forma adecuada, se puede llevar a cabo la reacción en presencia de un agente de acoplamiento, por ejemplo, hidrocioruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etil-carbodiimida, HOBT, una base, por ejemplo, Et₃N y un disolvente orgánico, por ejemplo, DCM, adecuadamente a temperatura ambiente.

Se proporciona un procedimiento adicional (B) para preparar los compuestos de la fórmula (IV) a partir de los compuestos de la fórmula (VII). Según el procedimiento (B), se puede preparar un compuesto de la fórmula (IV) por aminación reductora de un compuesto de la fórmula (VII) con R¹CHO (donde R¹ es R¹ sin un enlace CH₂, unido directamente al N) usando un agente reductor selectivo adecuado para producir un compuesto de la fórmula (XIV), seguido por la reacción con un compuesto de la fórmula (VIII) en presencia de una base, por ejemplo, piridina, y en un disolvente adecuado, por ejemplo, DCM, de forma adecuada, a temperatura ambiente.



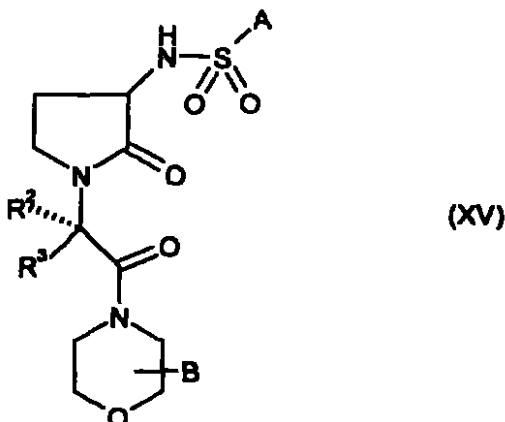
La aminación reductora se realiza convenientemente por tratamiento con triacetoxiborohidruro de sodio en presencia de un ácido tal como ácido acético, en un disolvente tal como DCM, de forma adecuada, a temperatura ambiente.

Los compuestos de las fórmulas (III), (VI), (VIII), (Xb-1), (Xb-2), (C), (XI), (XII) y (XIII) son compuestos conocidos y/o se pueden preparar por procedimientos bien co-

84
83

nocidos en la técnica.

Los diferentes métodos generales descritos antes pueden ser útiles para la introducción de los grupos deseados en cualquier etapa en la formación por etapas del compuesto requerido, y se podrá apreciar que estos métodos generales se pueden combinar de diferentes modos en tales procedimientos de multi-etapas. Naturalmente, la secuencia de las reacciones en los procedimientos de multi-etapas debe ser elegida, de forma que las condiciones de reacción usadas no afecten a los grupos de la molécula que se desean en el producto final. Por ejemplo, los expertos en la técnica apreciarán que con el uso de grupos protectores adecuados, el acoplamiento a cualquiera de los grupos $-R^1$, $-SO_2A$ o la fórmula (III) puede ser la etapa final de la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o (Ia). Por tanto, en otro aspecto de la invención, la etapa final de la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) puede comprender el acoplamiento al grupo $-R^1$ haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XV) con un compuesto de la fórmula (VI)



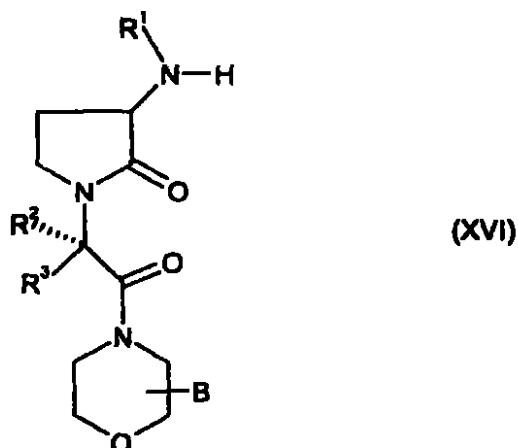
15

De forma adecuada, cuando X es un grupo lábil tal como un átomo de halógeno, por ejemplo, bromo, se lleva a cabo la reacción en presencia de una base, por ejemplo, LHMDS (hexametildisililamido de litio), carbonato de potasio o carbonato de sodio. Preferiblemente, se efectúa la reacción en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, THF, DMF, a una temperatura desde -78°C a $+50^\circ\text{C}$, preferiblemente de -78°C a $+20^\circ\text{C}$.

En otro aspecto de la presente invención, la etapa final de la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o (Ia) puede comprender el acoplamiento al grupo $-SO_2A$ haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (XVI) con un compuesto de la fórmula (VIII)

25

~~88~~
84



La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base, por ejemplo, piridina, y en un disolvente adecuado, por ejemplo, DCM, de forma adecuada, a temperatura ambiente.

5 En un aspecto adicional de la presente invención, un compuesto de la fórmula (I) donde R¹ es un grupo arilo o heteroarilo se puede preparar a partir de un compuesto de la fórmula (XV) por reacción con un compuesto de la fórmula (XVII):



10 donde C¹ es un grupo de acoplamiento adecuado, por ejemplo, boronato [B(OH)₂] con un catalizador metálico, por ejemplo, con una sal de cobre tal como acetato de cobre(II), en presencia de un disolvente orgánico, por ejemplo, DCM, y una base, por ejemplo, piridina y opcionalmente en presencia de tamices moleculares.

En un aspecto adicional de la presente invención, un compuesto de la fórmula (I) donde A es -SO₂-CH=CH-arilo, SO₂-CH=CH-heteroarilo, SO₂-C(CH₃)=CH-arilo o
15 SO₂-C(CH₃)=CH-heteroarilo, se puede preparar a partir de un compuesto de la fórmula (XV) donde R¹ es hidrógeno, por reacción con un compuesto de la fórmula (XVIII) o alternativamente con un compuesto de la fórmula (XIX):



donde T¹ y T² son independientemente grupos reactivos, tales como un haluro, preferiblemente cloruro, en presencia de una base, por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina y un disolvente adecuado por ejemplo, MeCN, de forma adecuada a temperatura ambiente, para proporcionar un compuesto de la fórmula (XV), donde A es C(R)=CH₂,
25 seguido por reacción con un compuesto de la fórmula (XX):



donde R^h es arilo o heteroarilo y L es un grupo lábil, por ejemplo, bromo, en presencia de una base, por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina y un disolvente adecuado por

86
45

ejemplo, dioxano y un catalizador de un metal de transición, por ejemplo, di(paladio)tris(dibencilidenacetona) y un ligando adecuado, por ejemplo, 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo en una atmósfera inerte por ejemplo, nitrógeno, a una temperatura de 20-100 °C, preferiblemente 40 °C.

5 En un aspecto adicional de la presente invención, un compuesto de la fórmula (I) donde A es un grupo biarilo, se puede preparar a partir de un compuesto de la fórmula (XVI) donde R¹ es hidrógeno y el grupo amino está opcionalmente protegido, por ejemplo, como un derivado de soporte sólido derivado de la aminación reductora en condiciones estándar, por reacción con un compuesto de la fórmula (XXI):



donde T es un grupo reactivo, tal como un haluro, preferiblemente cloruro, y M¹ es un grupo arilo o heteroarilo con un grupo de acoplamiento adecuado, por ejemplo halógeno, preferiblemente bromuro o yoduro, en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo, DMF, y una base adecuada, por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina, seguido por reacción con un compuesto de la fórmula (XXII):



donde M² es un grupo arilo o heteroarilo y C² es un grupo de acoplamiento adecuado, por ejemplo, boronato [B(OH)₂], en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), de una base, por ejemplo, carbonato de sodio, de un disolvente adecuado, por ejemplo, THF, y opcionalmente en presencia de un codisolvente, por ejemplo, H₂O, seguido por la separación de todos los grupos protectores en condiciones estándar, por ejemplo, en condiciones estándar.

Los expertos en la técnica podrán apreciar que en la preparación del compuesto de la fórmula (I) o (Ia) o de uno de sus solvatos, puede ser necesario y/o deseable proteger uno o más grupos sensibles en la molécula para evitar reacciones secundarias no deseables. Los grupos protectores adecuados para uso según la presente invención son bien conocidos por los expertos en la técnica y se pueden usar de manera convencional. Véase, por ejemplo, "Protective groups in organic synthesis" by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, (John Wiley & Sons, 1991) o "Protecting groups" by Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994). Ejemplos de los grupos protectores de amino adecuados incluyen grupos protectores tipo acilo (por ejemplo, formilo, trifluoroacetilo, acetilo), grupos protectores aromáticos tipo uretano (por ejemplo, benciloxycarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido), grupos protectores alifáticos tipo uretano (por ejemplo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), *t*-butiloxycarbonilo (Boc), isopropiloxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo) y grupos protectores tipo alquilo (por ejemplo, bencilo, tritilo, clo-

84
86

rottrito). Ejemplos de los grupos protectores de oxígeno adecuados incluyen por ejemplo, grupos alquil-sililo, tales como trimetilsililo o *terc*-butildimetilsililo; éteres alquílicos tales como tetrahidropiraniilo o *terc*-butilo; o ésteres tales como acetato.

Diferentes compuestos intermedios usados en el procedimiento mencionado antes, que incluyen pero sin limitarse a ellos, ciertos compuestos de las fórmulas (II), (IV), (V), (VII), (IX), (XIV), (XV) y (XVI) son nuevos y por tanto constituyen otro aspecto de la presente invención.

La presente invención se ilustra ahora además por los siguientes ejemplos que no se deben considerar limitantes en ningún modo del alcance de la invención.

10

Ejemplos

Abreviaturas

	Boc	<i>t</i> -Butiloxicarbonilo
	Cbz	Benciloxicarbonilo
	THF	Tetrahidrofurano
15	DCM	Diclorometano
	DMF	N,N-Dimetilformamida
	HOBT	1-Hidroxibenzotriazol
	br	ancho
	m	multiplete
20	q	cuartete
	s	singlete
	t	tríplete
	d	doblete

20

Intermedio 1

25

N-[(Benciloxi)carbonil]-L-metionil-L-alaninato de *terc*-butilo

Se disolvió L-metionina Z-prottegida (10 g) en DMF (200 ml) y se añadió hidrocioruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodilimida (8,13 g) seguido por HOBT (5,72 g) y trietilamina (19,7 ml). Se agitó la mezcla durante 1 h, se añadió después éster *terc*-butílico de L-alanina (7,7 g) y se continuó la agitación durante 18 h. Se concentró la mezcla a presión reducida y se sometió a reparto entre éter dietílico y agua. La fase orgánica separada se lavó con ácido clorhídrico (1 M), solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (11,9 g) como un aceite naranja que cristalizó en reposo.

30

35

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 411

88
87

Intermedio 2

N-[(Benciloxi)carbonil]-D-metionil-L-alaninato de *terc*-butilo

Usando D-metionina Z-protégida, éster *terc*-butilico de L-alanina, y el procedimiento descrito para el intermedio 1, se preparó el compuesto del epígrafe.

5 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 411

Intermedio 3

N-[(Benciloxi)carbonil]-D-metionil-D-alaninato de *terc*-butilo

Usando D-metionina Z-protégida, éster *terc*-butilico de D-alanina y el procedimiento descrito para el intermedio 1, se preparó el compuesto del epígrafe.

10 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 411

Intermedio 4

N-[(Benciloxi)carbonil]-L-metionil-D-alaninato de *terc*-butilo

Usando L-metionina Z-protégida, éster *terc*-butilico de D-alanina y el procedimiento descrito para el intermedio 1, se preparó el compuesto del epígrafe.

15 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 411

Intermedio 5

(2S)-2-((3S)-3-[(Benciloxi)carbonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo

Se trató una solución del intermedio 1 (11,9 g) en acetona (75 ml) con yoduro de metilo (18 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró después a presión reducida para dar un sólido naranja que se disolvió en acetonitrilo (200 ml). Se añadió resina Dowex (forma OH^-) (19,42 g) y se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla y se lavó la resina con acetato de etilo. Se concentró el filtrado a presión reducida para dar un aceite amarillo que se purificó por cromatografía Biotage™ (eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 3:2) para dar el compuesto del epígrafe (2,92 g) como un aceite incoloro.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 363

Intermedio 6

30 (2S)-2-((3R)-3-[(Benciloxi)carbonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo

Usando el intermedio 2 y el procedimiento descrito para el intermedio 5, se preparó el compuesto del epígrafe.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 363

Intermedio 7

35 (2R)-2-((3R)-3-[(Benciloxi)carbonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo

SA
98

Usando el intermedio 3 y el procedimiento descrito para el intermedio 5, se preparó el compuesto del epígrafe.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 363

Intermedio 8

5 (2R)-2-[(3S)-3-[(Benciloxi)carbonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de *tert*-butilo

Usando el intermedio 4 y el procedimiento descrito para el intermedio 5, se preparó el compuesto del epígrafe.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 363

10 Intermedio 9

(2S)-2-[(3S)-3-Amino-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de *tert*-butilo

Se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 h, una mezcla de (2S)-2-
((3S)-3-[(benciloxi)carbonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de *tert*-butilo (2,82
g), paladio al 10 % sobre carbón (0,3 g) y etanol (150 ml). Se filtró la mezcla de reac-
15 ción a través de Harbolite™ y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el
compuesto del epígrafe (1.8 g) como un aceite amarillo pálido.

1H NMR (D_4MeOH): δ 4,56 (1H, q), 3,57 (1H, dd), 3,49-3,35 (2H, 2 x m), 2,48-2,39 (1H, m), 1,88-1,77 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,40 (3H, d) ppm.

Intermedio 10

20 (2S)-2-[(3R)-3-Amino-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de *tert*-butilo

Usando el intermedio 6 y el procedimiento descrito para el intermedio 9, se preparó el compuesto del epígrafe.

1H NMR (D_4MeOH): δ 4,60 (1H, q), 3,58 (1H, dd), 3,48 (1H, dt), 3,41-3,33 (1H, m), 2,48-2,40 (1H, m), 1,82-1,70 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,40 (3H, d) ppm.

25 Intermedio 11

(2R)-2-[(3R)-3-Amino-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de *tert*-butilo

Usando el intermedio 7 y el procedimiento descrito para el intermedio 9, se preparó el compuesto del epígrafe.

30 1H NMR (D_4MeOH): δ 4,58 (1H, q), 3,75 (1H, dd), 3,55-3,41 (2H, 2 x m), 2,50 (1H, m), 1,90 (1H, m), 1,49 (9H, s), 1,42 (3H, d) ppm.

Intermedio 12

(2R)-2-[(3S)-3-Amino-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de *tert*-butilo

Usando el intermedio 8 y el procedimiento descrito para el intermedio 9, se preparó el compuesto del epígrafe.

35 1H NMR (D_4MeOH): δ 4,68 (1H, q), 3,78 (1H, t), 3,58-3,40 (2H, 2 x m), 2,52 (1H, m), 1,89 (1H, m), 1,48 (9H, s), 1,42 (3H, d) ppm.

90
89

Intermedio 13

Ácido (2S)-2-((3S)-3-[(benciloxi)carbonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

Se disolvió (2S)-2-((3S)-3-[(benciloxi)carbonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo (0,5 g) en DCM (7 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (4,7 ml).

5 Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h y después se concentró a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (0,423 g) como un aceite incoloro, que después de destilación azeotrópica con tolueno, cristalizó.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 307

Intermedio 14

10 (2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo

una solución de (2S)-2-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de *terc*-butilo (1,8 g) en DCM (75 ml) se trató con cloruro de 6-cloronaftilsulfonilo¹ (2,28 g) y piridina (0,705 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se lavó la mezcla
15 con agua y se concentró a presión reducida para dar un aceite que se purificó por cromatografía Biotage™ (eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 3:1) para dar el compuesto del epígrafe (2,31 g), como un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 453

Intermedio 15

20 (2S)-2-((3R)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo

Usando el intermedio 10 y el procedimiento descrito para el intermedio 14, se preparó el compuesto del epígrafe.

¹H NMR (CDCl₃): δ 8,45 (1H, br,s), 7,96-7,83 (4H, m), 7,56 (1H, dd), 5,41 (1H, br,s),
25 4,66 (1H, q), 3,73 (1H, dt), 3,42-3,34 (2H, m), 2,62 (1H, m), 2,01 (1H, m), 1,38-1,32 (12H, s+d) ppm.

Intermedio 16

(2R)-2-((3R)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo

30 Usando el intermedio 11 y el procedimiento descrito para el intermedio 14, se preparó el compuesto del epígrafe.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 453

Intermedio 17

35 Ácido (2S)-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

Se disolvió (2S)-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-

9/90

propanoato de *terc*-butilo (0,643 g) en DCM (19 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (19 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 h y se concentró después a presión reducida. Se añadió DCM anhidro (4 ml) y se concentró la solución a presión reducida. Por adición repetitiva de DCM y concentración a presión reducida se

5 obtuvo el compuesto del epígrafe (0,56 g) como una espuma blanca.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 397

Intermedio 18

Ácido (2S)-2-((3R)-3-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

10 Usando el intermedio 15 y el procedimiento descrito para el intermedio 17, se preparó el compuesto del epígrafe.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 397

Intermedio 19

Ácido (2R)-2-((3R)-3-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

15 Usando el intermedio 16 y el procedimiento descrito para el intermedio 17, se preparó el compuesto del epígrafe.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 397

Intermedio 20

20 (2R)-2-(3-Azido-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo

A una solución de *terc*-butil-éster de D-alanina (1,28 g) y N,N-diisopropiletilamina (1,22 ml) en acetonitrilo (15 ml), se añadió una solución de 2-azido-4-bromobutanato de etilo (1 g) y yoduro de sodio (0,02 g) en acetonitrilo (5 ml). Se calentó la mezcla a 60 °C durante 60 h y después se concentró a presión reducida para dar un aceite pardo. Este aceite se sometió a reparto entre DCM y agua. La capa orgánica separada se lavó además con agua y se secó (sobre sulfato de magnesio), y se concentró a presión reducida. El aceite pardo residual se purificó usando cromatografía Biotage™ (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 3:1) para dar el compuesto del epígrafe (0,204 g) como una mezcla de dos diastereoisómeros.

30 TLC (ciclohexano:acetato de etilo, 2:1) R_f 0,20

Intermedios 16 y 21

(2R)-2-((3R)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo (1)

35 (2R)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo (2)

Una mezcla de (2R)-2-(3-azido-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo

92
91

(0,204 g), paladio al 10 % sobre carbón (0,02 g) y etanol (10 ml), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 5 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Harbolite™ y se concentró el filtrado a presión reducida para dar un aceite amarillo. Se trató el aceite (0,150 g) en DCM (10 ml) con cloruro de 6-cloronaftilsulfonilo¹ (0,188 g) y piridina (0,058 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se lavó la mezcla con agua y se concentró a presión reducida para dar un aceite que se purificó por cromatografía Biotage™ (eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 2:1) para dar los compuestos de los epígrafes [(1) – 0,067 g y (2) – 0,080 g], ambos como sólidos blancos.

10 (1) Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 453

(2) Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 453

Intermedio 22

(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil](2-oxobutil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-propanoato de *terc*-butilo

15 Una solución de (2S)-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo (0,07 g) en THF (2 ml) se enfrió a –78 °C bajo nitrógeno, y se trató con bis(trimetilsilil)amiduro de litio (solución 1,0 M en THF; 0,188 ml), seguido por 1-bromo-2-butanona (0,08 ml). Se dejó que la solución resultante alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 72 h más. Se añadió metanol (1 ml) y la solución resultante se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo usando SPE (sílica, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 10:1, 5:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:5, acetato de etilo y metanol:acetato de etilo 1:9) para dar el compuesto del epígrafe (0,07 g) como una goma.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 523

25 Se preparó similarmente usando otros haluros de alquilo comercialmente disponibles, el siguiente:

Intermedio 23

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo

30 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 510

Intermedio 24

(2R)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil](metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo

35 El compuesto del epígrafe se preparó usando el intermedio 21 y tosilato de metilo, y el procedimiento de síntesis descrito para el intermedio 22.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 467

43
92

Intermedio 25

Ácido (2S)-2-((3S)-3-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)(2-oxobutil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

Se disolvió (2S)-2-((3S)-3-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)(2-oxobutil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *tert*-butilo (0,07 g) en DCM (2 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h y después se sometió a reparto entre agua y DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (0,063 g) como una goma naranja.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 467

Intermedio 26

Ácido (2S)-2-((3S)-3-((2-amino-2-oxoetil)((6-cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

Usando el intermedio 23 y un método químico similar al descrito para el intermedio 25, se preparó el compuesto del epígrafe.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 454

Intermedio 27

Ácido (2R)-2-((3S)-3-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)(metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

Usando el intermedio 24 y un método químico similar al descrito para el intermedio 25, se preparó el compuesto del epígrafe.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 411

Intermedio 28

Ácido (2R)-2-((3S)-3-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

Usando el intermedio 21 y el procedimiento descrito para el intermedio 13, se preparó de forma similar el compuesto del epígrafe.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 397

Intermedio 29

(2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)(2-furilmetil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *tert*-butilo

Una solución de (2S)-2-((3S)-3-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *tert*-butilo (0,07 g) en THF (0,5 ml) se trató con azodicarboxilato de diisopropilo (0,06 ml), alcohol 3-furfurílico (0,030 g) y tributilfosfina (0,075 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía Biotage™ (eluyendo con ciclohexano:acetato de

94
93

etilo 3:1) para dar el compuesto del epígrafe (0,015 g) como una goma incolora.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 533

Usando métodos químicos similares pero seleccionando los apropiados materiales de partida, se prepararon los siguientes:

5 Intermedio 30

(2S)-2-((3S)-3-(((6-cloro-2-naftil)sulfonil)(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *tert*-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 550

Intermedio 31

10 Ácido (2S)-2-((3S)-3-(((6-cloro-2-naftil)sulfonil)(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

Una solución de (2S)-2-((3S)-3-(((6-cloro-2-naftil)sulfonil)(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *tert*-butilo (0,03 g) en DCM (1 ml), se trató con ácido trifluoroacético (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró después la solución a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (0,019 g) como un sólido incoloro.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 494

Usando métodos químicos similares pero seleccionando los apropiados materiales de partida, se prepararon los siguientes:

20 Intermedio 32

Mezcla del ácido (2S)-2-((3S)-3-(((6-cloro-2-naftil)sulfonil)(2-furilmetil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico con el ácido (2S)-2-((3S)-3-(((6-cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico (56:44)

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 478

25 Intermedio 33

5-Cloro-2-(((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)sulfonil]-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió 1-*tert*-butoxicarbonil-5-cloroindol (0,1 g) en THF anhidro (2 ml) bajo nitrógeno y se enfrió a -78°C . Se añadió gota a gota *n*-butil-litio (1,6 M en hexano, 0,273 ml) a lo largo de 10 min. Después de agitar a -78°C durante 45 min, se burbujeó dióxido de azufre a través de la reacción durante 5 min. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente a lo largo de 2 h y se concentró a presión reducida para dar un sólido casi blanco. Se resuspendió el sólido en DCM anhidro (2 ml) y se trató con N-clorosuccinimida (0,0584 g). Se agitó después la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente y se separó por filtración cualquier sólido blanco remanente. La mitad de este filtrado se trató con piridina (0,017 ml) y el intermedio 40 (0,022 g). La

95
94

mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 5 h y después 72 h a 30 °C en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se lavó con agua, se separó la fase orgánica y se secó (sobre sulfato de magnesio), y se evaporó bajo una corriente de nitrógeno para dar un residuo que se purificó por HPLC preparativa con detector de masas para dar el compuesto del epígrafe (0,011 g) como un material vítreo incoloro.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 555

Intermedio 34

N-[(3S)-1-[(1S)-1-Metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]etenosulfonamida

Se añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,284 ml) gota a gota a una mezcla del intermedio 40 (0,436 g) y N,N-di-isopropiletilamina (0,938 ml) en acetonitrilo seco (6 ml) a 0 °C a lo largo de 2 min. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 3 días, tras lo cual se sofocó la reacción con agua y se concentró a presión reducida para dar un residuo pardo. Este residuo se sometió a reparto entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos reunidos se secaron (sobre sulfato de magnesio) y se concentraron a presión reducida para dar una espuma parda que se purificó por SPE (sílice, eluyendo con acetato de etilo:ciclohexano 1:1, acetato de etilo y después acetato de etilo:metanol 19:1) para dar el compuesto del epígrafe (0,227 g) como una película transparente.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 332

Intermedio 35

(2S)-2-[(3S)-3-[(5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de *tert*-butilo

Una solución de (2S)-2-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de *tert*-butilo (0,337 g) en acetonitrilo (20 ml), se trató con trietilamina (0,41 ml) y cloruro de 5'-cloro-2,2'-bitiofen-5-sulfonilo² (0,372 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó el residuo usando SPE (aminopropilo, eluyendo con metanol) para dar el compuesto del epígrafe (0,651 g) como un aceite pardo.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 491

Usando un método químico similar y el intermedio 9, se prepararon los siguientes:

Intermedio 36

(2S)-2-[(3S)-3-[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de *tert*-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 429

96
95

Intermedio 37

(2S)-2-[(3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetil)](E)-2-(4-clorofenil)etenil]sulfonilamino}-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de terc-butilo

Usando el intermedio 36, y el procedimiento de síntesis descrito para el intermedio 22, se preparó el compuesto del epígrafe de forma similar.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 487

Intermedio 38

(2S)-2-[(3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetil)](5'-cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonilamino}-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de terc-butilo

Usando el intermedio 35, y el procedimiento de síntesis descrito para el intermedio 22, se preparó el compuesto del epígrafe de forma similar.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 548

Intermedio 39

(3S)-1-[(1S)-1-Metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo

Se disolvió ácido (2S)-2-[(3S)-3-[(benciloxi)carbonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il]-propanoico (84,5 g) en DMF (2 l) y se añadió tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (161 g), seguido por N,N-diisopropiletilamina (92 ml) y morfolina (46 ml). Se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante 2,5 h, y se añadió cloruro de amonio acuoso saturado. Se agitó la mezcla durante 15 min y después se sometió a reparto entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con cloruro de litio (10 % en peso), seguido por bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Se secó (sobre sulfato de sodio) la capa orgánica y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (65 g) como un sólido amarillo.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 376

Intermedio 40

(3S)-3-Amino-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]pirrolidin-2-ona

Una mezcla de (3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (20 g), paladio al 10 % sobre carbón (2 g) y etanol (1,3 l), se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de CeliteTM y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (12,3 g) como un aceite blanco pálido.

¹H NMR (D₄MeOH): δ 5,05 (1H, dd), 3,59 (9H, m), 3,37 (2H, m), 2,42 (1H, m), 1,75 (1H, m), 1,30 (3H, d) ppm.

Intermedio 41

(2S)-2-[(3S)-3-[(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)metil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il]prope-

97
96

noato de *terc*-butilo

Una solución de 2-metil-1,3-tiazol-4-carbaldehído (0,028 g) en DCM (2 ml) se trató con el intermedio 9 (0,05 g) seguido por ácido acético (0,013 ml) y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (0,118 g), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 68 h. Se sometió a reparto la mezcla de reacción entre agua y DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (0,07 g) como un aceite.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 340

Usando métodos químicos similares pero seleccionando los apropiados materiales de partida, se prepararon los siguientes:

Intermedio 42

(2S)-2-((3S)-2-Oxo-3-((piridin-4-ilmetil)amino)pirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 320

Intermedio 43

(2S)-2-((3S)-2-Oxo-3-((piridin-2-ilmetil)amino)pirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 320

Intermedio 44

(2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonyl)((2-metil-1,3-tiazol-4-il)metilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo

Usando el intermedio 41, y el procedimiento de síntesis descrito para el intermedio 14, se preparó el compuesto del epígrafe de forma similar.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 564

Intermedio 45

(2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonyl)(piridin-4-ilmetil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo

Usando el intermedio 42, y el procedimiento de síntesis descrito para el intermedio 14, se preparó el compuesto del epígrafe de forma similar.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 544

Intermedio 46

(2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonyl)(piridin-2-ilmetil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo

Usando el intermedio 43, y el procedimiento de síntesis descrito para el intermedio 14, se preparó el compuesto del epígrafe de forma similar.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 544

98
97

Intermedio 47

Ácido (2S)-2-((3S)-3-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)((2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

Usando el intermedio 44, y el procedimiento de síntesis descrito para el intermedio 13, se preparó el compuesto del epígrafe de forma similar.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 508

Intermedio 48

Hidrocioruro del ácido (2S)-2-((3S)-3-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)(piridin-4-ilmetil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

Usando el intermedio 45, y el procedimiento de síntesis descrito para el intermedio 13, se preparó el compuesto del epígrafe de forma similar.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 488

Intermedio 49

Hidrocioruro del ácido (2S)-2-((3S)-3-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)(piridin-2-ilmetil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

Usando el intermedio 46, y el procedimiento de síntesis descrito para el intermedio 13, se preparó el compuesto del epígrafe de forma similar.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 488

Intermedio 50

5-Cloro-1-benzofurano

A una solución de ácido 5-cloro-1-benzofuran-2-carboxílico (0,2 g) en 1-metil-2-pirrolidinona (2 ml) se añadieron gránulos de cobre (0,2 g). Se calentó la mezcla de reacción a 250 °C durante 3,5 min en un horno de microondas. El recipiente de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se reunió con otras cuatro mezclas similares y las mezclas reunidas se sometieron a reparto entre agua y éter dietílico. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (0,65g) como un aceite amarillo.

Espectro de cromatografía de gases con ionización de electrones: Encontrado: M^+ 152, Tiempo de retención 5,72 min

Intermedio 51

Cloruro de 5-cloro-1-benzofuran-2-sulfonilo

Se añadió *n*-butil-litio (1,6 M en hexano, 0,045 ml) a una solución enfriada (-78 °C) del intermedio 50 (0,11 g) en THF anhidro (5 ml) a lo largo de 5 min. Se agitó la reacción durante 5 min más, se calentó a -45 °C y se agitó durante 40 min. La mezcla se enfrió a -70 °C y se burbujeó dióxido de azufre gas en el recipiente durante 7 min.

97
98

Se dejó que la solución se calentara a temperatura ambiente durante 45 min, y después se concentró a presión reducida para dar una goma amarilla. A una suspensión de la goma en DCM anhidro (4 ml) se añadió N-clorosuccinimida (0,118 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 75 min. Se filtró la solución, y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (0,093 g) como un sólido amarillo.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 260

Intermedio 52

2-Cloro-4-etenilfenol

10 A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (0,23 g) en THF seco (5 ml) bajo nitrógeno a -78 °C, se añadió gota a gota *n*-butil-litio (1,6 M en hexano, 0,37 ml) a lo largo de 2 min. Se dejó que la mezcla se calentara a 0 °C, se agitó durante 20 min, se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de 3-cloro-4-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]benzaldehído* (0,134 g) en THF seco (5 ml). Se dejó que la
15 mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante la noche y se sofocó con cloruro de amonio acuoso saturado. Se extrajo la mezcla resultante con éter dietílico y los extractos orgánicos reunidos se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo usando SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano, seguido por 5 % a 25 de % acetato de etilo:ciclohexano) para dar el compuesto del epígrafe (0,049 g) como un
20 aceite.

HPLC (1) Tiempo de retención 3,26 min

*Boukouvalas, J; Maltais, F; Lachance, N., Tetrahedron Lett. (1994), 35(43); 7897-900.

Intermedio 53

terc-Butil-(2-cloro-4-vinilfenoxi)difenilsilano

25 Una mezcla del intermedio 52 (0,038 g), imidazol (0,042 g) y cloruro de terc-butildifenilsililo (0,083 ml), se agitó en DMF seco (0,5 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 20 h. Se sofocó la mezcla con agua, se extrajo con éter dietílico, se secó (sobre sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se purificó usando SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano seguido por 5 % a
30 20 % de acetato de etilo:ciclohexano) para dar el compuesto del epígrafe (0,102 g) como un aceite.

HPLC (1) Tiempo de retención 4,71 min

Intermedio 54

3-[(terc-Butil(dimetil)silil]oxi)-4-clorobenzaldehído

35 Una mezcla de 4-cloro-3-hidroxi-benzaldehído* (0,354 g), 4-N,N-dimetilaminopiridina (0,028 g), cloruro de terc-butildimetilsililo (0,409 g) y trietilamina (0,473 ml) en

110
99

DCM (15 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 19 h. Se sofocó la mezcla con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos reunidos se concentraron a presión reducida para dar un aceite que se purificó usando SPE (sílica, eluyendo con ciclohexano seguido por 10 % a 30 % de acetato de etilo:ciclohexano) para dar el compuesto del epígrafe (0,42 g) como un aceite.

HPLC (1) Tiempo de retención 4,11 min

*Kelley, J; Linn, J; Selway, J. W. T., J. Med. Chem. (1989), 32(8), 1757-63.

Intermedio 55

(E)-2-(3-((*tert*-Butil(difenil)silililoxi)-4-clorofenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopimolidin-3-il)etenosulfonamida

Se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (0,103 ml) a DMF (0,116 ml) a 0 °C bajo nitrógeno, a lo largo de 5 min. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se añadió el intermedio 57 (0,293 g) en ciclohexano (0,2 ml) en una porción y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla enfriada se vertió sobre hielo troceado, se extrajo con éter dietílico, se secó (sobre sulfato de sodio) y se concentró a presión reducida. Este cloruro de sulfonilo crudo se trató con el intermedio 40 (0,134 g), 4-dimetilaminopiridina (0,0068 g), N,N'-di-isopropiletilamina (0,192 ml) en DCM seco (5 ml), y después de agitar durante 3 días a temperatura ambiente bajo nitrógeno, se concentró la mezcla a presión reducida. Se lavó con agua la solución resultante y se filtró a través de un *frit* hidrófobo. Se concentró el filtrado a presión reducida para dar un aceite, que se purificó por SPE (sílica, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 19:1 y después 10:1) seguido por HPLC preparativa con detector de masas para dar el compuesto del epígrafe (0,0078 g) como una goma incolora.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 696

Intermedio 56

2-Cloro-5-vinilfenol

El compuesto del epígrafe se preparó usando el intermedio 54 y el procedimiento de síntesis descrito para el intermedio 52.

HPLC (1) Tiempo de retención 3,22 min

Intermedio 57

tert-Butil(2-cloro-5-vinilfenoxi)difenilsilano

El compuesto del epígrafe se preparó usando el intermedio 56 y el procedimiento de síntesis descrito para el intermedio 53.

HPLC (1) Tiempo de retención 4,68 min

107
100

Intermedio 58

(3S)-3-[(6-Cloro-1,3-benzotiazol-2-il)tio]amino)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]pirrolidin-2-ona

Se añadió N-clorosuccinimida (0,37 g) a 4-cloro-2-mercaptobenzotiazol (0,5 g) en DCM (15 ml) bajo nitrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió una solución del intermedio 40 (0,589 g) y trietilamina (1.04 ml) en DCM anhidro (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2 h. Se filtró la solución y se diluyó el filtrado con DCM. Se lavó la solución orgánica con agua y salmuera, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por SPE (sílica, eluyendo con ciclohexano: acetato de etilo 1:1 aumentando la polaridad a acetato de etilo:metanol 19:1) para dar el compuesto del epígrafe (0,3 g) como un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 441

Intermedio 59

Cloruro de 5-clorotieno[2,3-b]piridin-2-sulfonilo

Se añadió *n*-butil-litio (1,6 M en hexano, 0,37 ml) a una solución enfriada (-78 °C) de 5-clorotieno[2,3-b]piridina* (0,100 g) en THF anhidro (5 ml) a lo largo de 15 min. Se agitó la reacción durante 5 min más, se calentó a -45 °C y se agitó durante 40 min. Se enfrió la mezcla a -70 °C y se burbujeó dióxido de azufre en el recipiente durante 10 min. Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente a lo largo de 45 min, y después se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM anhidro (5 ml), se trató con N-clorosuccinimida (0,097 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 75 min. Se filtró la solución, y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (0,198 g) como un sólido amarillo.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 277 para la muestra del espectro de masas enfocada por dimetilamina

*Klemm. L.H. et.al., J. Heterocycl. Chem. (1968), 5(6), 773-8.

Intermedio 60

Cloruro de 5-clorotieno[3,2-b]piridin-2-sulfonilo

Se disolvió 5-clorotieno[3,2-b]piridina* (0,2 g) en THF anhidro (10 ml) bajo nitrógeno y se enfrió a -70 °C. Se añadió *n*-butil-litio (1,6 M en hexano, 0,780 ml) gota a gota a lo largo de 10 min y se agitó la mezcla durante 5 min más. Se calentó la mezcla a -50 °C y se agitó durante 55 min. Se enfrió la reacción a -70 °C, y se burbujeó dióxido de azufre gas a través de la reacción durante 10 min. Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar un residuo amarillo que se resuspendió en DCM anhidro (6 ml) y se trató con N-

102
101

clorosuccinimida (0,189 g). Se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente y se separó por filtración cualquier sólido remanente. Se concentró el filtrado a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (0,153 g) como un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 277 para la muestra del espectro de masas so-

5 focada por dimetilamina

*Barker. J.N, et.al., J. Chem. Res. (1984), (3), 771-795.

Ejemplo 1

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

10 A una solución de ácido (2S)-2-[(3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonylamino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoico [intermedio 17] (0,105 g) en DCM (10 ml), se añadieron hidrocioruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,152 g), HOBT (0,107 g) y trietilamina (0,222 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se

añadió morfolina (0,07 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente du-

15 rante 16 h. La mezcla se sometió a reparto entre DCM y agua. Se volvió a extraer la capa acuosa con DCM y los extractos orgánicos reunidos, secos (sobre sulfato de magnesio), se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo usando SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 5:1, y acetato de etilo) para dar el compuesto del epígrafe (0,1 g) como un sólido blanco.

20 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 466

HPLC (1) Tiempo de retención 3,13 min

1H NMR (D_4 MeOH): δ 8,54 (1H, br.s), 8,08-7,96 (4H, m), 7,63 (1H, dd), 5,00 (1H, q), 4,18 (1H, dd), 3,63-3,46 (9H, m), 3,31-3,29 (1H, m), 2,27 (1H, m), 1,26 (3H, d) ppm.

Usando métodos químicos similares pero seleccionando los apropiados mate-

25 riales de partida, se prepararon los siguientes:

Ejemplo 2

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 494

30 HPLC (1) Tiempo de retención 3,16 min

Ejemplo 3

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(3-metilmorfolin-4-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 480

35 HPLC (1) Tiempo de retención 3,23 min

763
102

Ejemplo 4

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)morfolin-4-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 563

5 HPLC (1) Tiempo de retención 3,08 min

Ejemplo 5

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-[2-[(metilsulfonil)metil]morfolin-4-il]-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 558

10 HPLC (1) Tiempo de retención 3,17 min

Ejemplo 6

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-[2-(metoximetil)morfolin-4-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 510

15 HPLC (1) Tiempo de retención 3,02 min

Ejemplo 7 y Ejemplo 8

4-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]-N-metilmorfolin-2-carboxamida [Isómero 1 e Isómero 2]

Isómero 1

20 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 523

HPLC (1) Tiempo de retención 2,93 min

Isómero 2

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 523

HPLC (1) Tiempo de retención 2,96 min

25 Ejemplo 9

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)morfolin-4-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 563

HPLC (1) Tiempo de retención 3,04 min

30 Ejemplo 10

4-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]-N,N-dimetilmorfolin-2-carboxamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 537

HPLC (1) Tiempo de retención 2,96 min

35 Ejemplo 11, Ejemplo 12 y Ejemplo 13

4-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]-

104
103

N-(2-hidroxipropil)morfolin-2-carboxamida [Isómero 1, Isómero 2 e Isómero 3]

Isómero 1

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 567

HPLC (1) Tiempo de retención 2,92 min

5 Isómero 2

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 567

HPLC (1) Tiempo de retención 2,91 min

Isómero 3

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 567

10 HPLC (1) Tiempo de retención 2,92 min

Ejemplo 14

4-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]-

N,N-diisopropilmorfolin-2-carboxamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 593

15 HPLC (1) Tiempo de retención 3,4 min

Ejemplo 15

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(piperidin-1-ilcarbonil)morfolin-4-

il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 577

20 HPLC (1) Tiempo de retención 3,21 min

Ejemplo 16

Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(metilamino)metil]morfolin-4-

il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 509

25 HPLC (1) Tiempo de retención 2,58 min

Ejemplo 17

Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)morfo-

lin-4-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 549

30 HPLC (1) Tiempo de retención 2,58 min

Ejemplo 18

Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-((1S)-2-(2-[(2-hidroxipropil)amino]metil)morfolin-

4-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 553

35 HPLC (1) Tiempo de retención 2,55 min

105
104

Ejemplo 19 y Ejemplo 20

Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-((1S)-2-[2-[(dimetilamino)metil]morfolin-4-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida [Isómero 1 e Isómero 2]

Isómero 1

5 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 523

HPLC (1) Tiempo de retención 2,54 min

Isómero 2

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 523

HPLC (1) Tiempo de retención 2,55 min

10 Ejemplo 21

Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-((1S)-2-[2-[(diisopropilamino)metil]morfolin-4-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 579

HPLC (1) Tiempo de retención 2,67 min

15 Ejemplo 22

Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(piperidin-1-ilmetil)morfolin-4-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 563

HPLC (1) Tiempo de retención 2,62 min

20 Ejemplo 23

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 494

HPLC (1) Tiempo de retención 3,15 min

25 Ejemplo 24

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 466

HPLC (1) Tiempo de retención 2,96 min

30 Ejemplo 25

5'-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida

35 Se disolvió (2S)-2-((3S)-3-[(5'-cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *tert*-butilo [intermedio 35] (0,217 g) en DCM (2 ml), y se trató con ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró después la mezcla a presión reducida para dar un aceite que seguidamente

106
105

- se disolvió en DCM (5 ml), y se trató con hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,256 g), HOBT (0,184 g) y trietilamina (0,375 ml). Una vez que la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió morfolina (0,117 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 20 h más. Se concentró la mezcla a presión reducida y el residuo se sometió a reparto entre DCM y agua. Se lavó el componente orgánico con agua y salmuera, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo usando SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano; ciclohexano:acetato de etilo 4:1, 1:1, 1:4; acetato de etilo; metanol:acetato de etilo 1:10; metanol) para dar el compuesto del epígrafe (0,078 g) como un sólido blanco.
- 10 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 504
HPLC (1) Tiempo de retención 3,17 min
 1H NMR (D_4MeOH): δ 7,61 (1H, d), 7,23 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,03 (1H, d), 5,04 (1H, q), 4,21 (1H, dd), 3,69-3,46 (9H, m), 3,39-3,35 (1H, m), 2,39 (1H, m), 1,88 (1H, m), 1,30 (3H, d) ppm.
- 15 Ejemplo 26
(E)-2-(4-Clorofenil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]etenosulfonamida
Usando el intermedio 36 y el procedimiento de síntesis descrito para el ejemplo 25, se preparó el compuesto del epígrafe.
- 20 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 442
HPLC (1) Tiempo de retención 2,86 min
 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,46 (1H, d), 7,44 (2H, d), 7,38 (2H, d), 6,89 (1H, d), 5,35 (1H, br.d), 5,05 (1H, q), 4,00 (1H, m), 3,69-3,48 (9H, m), 3,35 (1H, m), 2,62 (1H, m), 2,08 (1H, m), 1,33 (3H, d) ppm.
- 25 Ejemplo 27
N2-[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]sulfonil]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida
Usando el intermedio 37 y el procedimiento de síntesis descrito para el ejemplo 25, se preparó el compuesto del epígrafe.
- 30 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 499
HPLC (1) Tiempo de retención 2,81 min
Ejemplo 28
N2-[(5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida
Usando el intermedio 38 y el procedimiento de síntesis descrito para el ejemplo 25, se preparó el compuesto del epígrafe.
- 35

107
106

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 581

HPLC (1) Tiempo de retención 2,96 min

Ejemplo 29

5 5'-Cloro-N-(cianometil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida

Usando el ejemplo 25 y el procedimiento de síntesis descrito para el ejemplo 50, se preparó el compuesto del epígrafe.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 543

HPLC (1) Tiempo de retención 3,34 min

10 Usando métodos químicos similares pero seleccionando los apropiados materiales de partida, se prepararon los siguientes:

Ejemplo 30

15 N-[(5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinato de metilo

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 578

HPLC (1) Tiempo de retención 3,34 min

Ejemplo 31

5'-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-oxobutil)-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida

20 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 574

HPLC (1) Tiempo de retención 3,4 min

Ejemplo 32

N-[(5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicina

25 Usando condiciones estándar de hidrólisis alcalina, se preparó el compuesto del epígrafe a partir del ejemplo 30.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 582

HPLC (1) Tiempo de retención 3,21 min

Ejemplo 33

30 (E)-2-(4-Clorofenil)-N-(cianometil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]etenosulfonamida

Usando el ejemplo 26 y bromoacetónitrilo, y el procedimiento de síntesis descrito para el ejemplo 50, se preparó el compuesto del epígrafe.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 481

35 HPLC (1) Tiempo de retención 3,05 min

Usando métodos químicos similares pero seleccionando los apropiados mate-

108
107

riales de partida, se prepararon los siguientes:

Ejemplo 34

(E)-2-(4-Clorofenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)etanosulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 512

HPLC (1) Tiempo de retención 3,13 min

Ejemplo 35

N-((E)-2-(4-Clorofenil)etenil)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de metilo

10 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 514

HPLC (1) Tiempo de retención 3,05 min

Ejemplo 36

N-((E)-2-(4-Clorofenil)etenil)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicina

15 Usando condiciones estándar de hidrólisis alcalina, se preparó el compuesto del epígrafe a partir del ejemplo 35.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 500

HPLC (1) Tiempo de retención 2,9 min

Ejemplo 37

20 **6-Cloro-N-(3-furilmetil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida**

Una solución de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida [ejemplo 1] (0,015 g) en THF (0,5 ml), se trató con azodicarboxilato de diisopropilo (0,01 ml), 3-furanmetanol (0,004 ml) y tri-*n*-butilfosfina (0,008 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. Se concentró la mezcla a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa con detector de masas para dar el compuesto del epígrafe (0,015 g) como una goma incolora.

25 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 546

HPLC (1) Tiempo de retención 3,33 min

30 Usando métodos químicos similares pero seleccionando los apropiados materiales de partida, se prepararon los siguientes:

Ejemplo 38

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(piridin-3-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida

35 El compuesto del epígrafe se aisló de una mezcla de reacción cruda usando HPLC preparativa con detector de masas

104
108

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 557

HPLC (1) Tiempo de retención 2,9 min

Ejemplo 39

6-Cloro-N-etil-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-

5 il)naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 494

HPLC (1) Tiempo de retención 3,32 min

Ejemplo 40

6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-

10 (2-oxobutil)naftalen-2-sulfonamida

A una solución de ácido (2S)-2-((3S)-3-(((6-cloro-2-naftil)sulfonil)(2-oxobutil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico [intermedio 25] (0,035 g) en DCM (2 ml), se añadieron hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,044 g), HOBT (0,031 g) y trietilamina (0,064 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió morfolina (0,02 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se sometió la mezcla a reparto entre DCM y agua. Se volvió a extraer la capa acuosa con DCM y los extractos orgánicos reunidos, secos (sobre sulfato de magnesio), se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo usando HPLC preparativa con detector de masas para dar el compuesto del epígrafe (0,008 g) como un sólido blanco.

20 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 536

HPLC (1) Tiempo de retención 3,20 min

Usando métodos químicos similares pero seleccionando los apropiados materiales de partida, se prepararon los siguientes:

25 Ejemplo 41

N-2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida

Se preparó el compuesto del epígrafe a partir del intermedio 26.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 523

30 HPLC (1) Tiempo de retención 2,87 min

Ejemplo 42

6-Cloro-N-(2-furilmetil)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

Se preparó el compuesto del epígrafe a partir del intermedio 32.

35 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 546

HPLC (1) Tiempo de retención 3,33 min

100
109

Ejemplo 43

6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida

Se preparó el compuesto del epígrafe a partir del intermedio 31.

5 **Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 563**

HPLC (1) Tiempo de retención 3,18 min

Ejemplo 44

N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-((3S)-1-[(1S)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida

10 **Se preparó el compuesto del epígrafe a partir del intermedio 26.**

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 551

HPLC (1) Tiempo de retención 13,4 min

Ejemplo 45

15 **6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]naftalen-2-sulfonamida**

Se preparó el compuesto del epígrafe a partir del intermedio 47.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 577

HPLC (1) Tiempo de retención 3,24 min

Ejemplo 46

20 **Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(piridin-2-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida**

Se preparó el compuesto del epígrafe a partir del intermedio 49.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 563

HPLC (1) Tiempo de retención 3,62 min

25 **Ejemplo 47**

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(piridin-4-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida

Se preparó el compuesto del epígrafe a partir del intermedio 48.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 557

30 **HPLC (1) Tiempo de retención 2,83 min**

Ejemplo 48

6-Cloro-N-((3S)-1-[(1R)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

35 **A una solución de ácido (2R)-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonylamino]-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico [intermedio 28] (0,037 g) en DCM (1,0 ml), se añadieron hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,036 g), HOBT (0,025 g) y**

trietilamina (0,026 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió morfina (0,012 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15,5 h. Se sometió la mezcla a reparto entre DCM y solución saturada de bicarbonato de sodio y después se pasó a través de un *frit* hidrófobo. Se concentró el extracto orgánico a presión reducida y el residuo se purificó parcialmente usando cromatografía en capa fina preparativa (placa de SiO₂ Whatman PKF₂₅₀ de 20 cm x 20 cm con 1 mm de espesor, eluyendo con hexano:acetato de etilo 1:5) para dar una muestra impura del compuesto del epígrafe. Se volvió a purificar esta muestra usando cromatografía en capa fina preparativa (placa de SiO₂ Whatman PKF₂₅₀ de 20 cm x 20 cm con 1 mm de espesor, eluyendo con hexano:acetato de etilo 1:8) para dar el compuesto del epígrafe (0,036 g) como un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 466

HPLC (1) Tiempo de retención 2,95 min

Ejemplo 49

6-Cloro-N-metil-N-[(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

El compuesto del epígrafe se preparó usando el intermedio 27 y el procedimiento de síntesis descrito para el ejemplo 1.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 479

HPLC (1) Tiempo de retención 3,18 min

Ejemplo 50

6-Cloro-N-(cianometil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

Una solución de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida [ejemplo 1] (0,01 g) en THF (2 ml) se enfrió a -78 °C bajo nitrógeno, y se trató con bis(trimetilsilil)amiduro de litio (solución 1,0 M en THF; 0,026 ml), seguido por bromoacetónitrilo (0,013 g). Se dejó que la solución resultante alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h más. Se enfrió después la mezcla a -78 °C y se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio adicional (0,026 l). Una vez alcanzada la temperatura ambiente, se agitó la mezcla de reacción durante 18 h más y después se sofocó por la adición de metanol (1 ml). Se concentró la solución resultante a presión reducida y se purificó el residuo por HPLC preparativa con detector de masas para dar el compuesto del epígrafe (0,003 g) como un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 505

HPLC (1) Tiempo de retención 3,16 min

Se prepararon similarmente usando otros haluros de alquilo comercialmente

112
111

disponibles, los siguientes:

Ejemplo 51

6-Cloro-N-metil-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 480

HPLC (1) Tiempo de retención 3,11 min

Ejemplo 52

6-Cloro-N-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

10 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 564

HPLC (1) Tiempo de retención 3,39 min

Ejemplo 53

N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N1-metil-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 537

HPLC (1) Tiempo de retención 2,98 min

Ejemplo 54

N-Alil-6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

20 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 506

HPLC (1) Tiempo de retención 3,26 min

Ejemplo 55

N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinato de metilo

25 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 538

HPLC (1) Tiempo de retención 3,12 min

Ejemplo 56

N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinato de etilo

30 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 552

HPLC (1) Tiempo de retención 3,36 min

Ejemplo 57

N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinato de terc-butilo

35 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 580

HPLC (1) Tiempo de retención 3,45 min

173
112

Ejemplo 58

N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicina

A una solución de N-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinato de metilo [ejemplo 55] (0,010 g) en THF (2 ml), se añadió hidróxido de litio (0,003 g) en agua (2 ml) y la solución resultante se agitó durante 16 h. Se acidificó la mezcla hasta pH 5 usando ácido clorhídrico (2 N) y después se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo usando HPLC preparativa con detector de masas para dar el compuesto del epígrafe (0,006 g) como un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 524

HPLC (1) Tiempo de retención 3,00 min

Ejemplo 59

6-Cloro-N-[(3R)-1-[(1R)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naltalen-2-sulfonamida

Usando el intermedio 19 y el procedimiento descrito para el ejemplo 1, se preparó el compuesto del epígrafe.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 466

HPLC (1) Tiempo de retención 2,95 min

Ejemplo 60

5-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida

A una solución de (3S)-3-amino-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]pirrolidin-2-ona [intermedio 40] (0,077 g) en acetonitrilo anhidro (2 ml), se añadieron cloruro de 5-cloro-1-benzofuran-2-sulfonilo [intermedio 51] (0,043 g) en acetonitrilo (2 ml), y piridina (0,057 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se añadió solución saturada de cloruro de amonio (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se concentró la mezcla a presión reducida y el residuo se sometió a reparto entre cloroformo y ácido clorhídrico (2 M). Se lavó la capa orgánica con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Se aisló la capa orgánica, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (0,043 g) como un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 456

HPLC (1) Tiempo de retención 2,78 min

Ejemplo 61

(E)-2-(5-Clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopi-

113

rolidin-3-il)etenosulfonamida

Ruta 1

A una solución de (3S)-3-amino-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]pirrolidin-2-ona [intermedio 40] (14,9 g) en acetonitrilo anhidro (750 ml), se añadieron cloruro de (E)-2-(5-clorotien-2-il)etenosulfonilo (16,5 g) en acetonitrilo (250 ml), y piridina (11 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se añadió solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se concentró la mezcla a presión reducida y el residuo se sometió a reparto entre cloroformo y una mezcla de ácido clorhídrico (2 M) y agua 1:1. Se lavó la capa orgánica con una mezcla 1:1 de bicarbonato de sodio saturado y agua, y salmuera. Se aisló la capa orgánica, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe (19,3 g) como un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 448

HPLC (1) Tiempo de retención 2,99 min

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,48 (1H, d), 7,08 (1H, d), 6,90 (1H, d), 6,55 (1H, d), 5,12 (1H, br.d), 5,06 (1H, q), 3,96 (1H, m), 3,70-3,48 (9H, m), 3,35 (1H, m), 2,62 (1H, m), 2,05 (1H, m), 1,34 (3H, d) ppm.

Ruta 2

A una mezcla del intermedio 34 (0,028 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,0028 g) y 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0,0037 g) bajo nitrógeno, se añadió dioxano seco (0,25 ml) y se agitó la mezcla durante 5 min a temperatura ambiente. Se añadieron entonces N,N-diisopropiletilamina (0,02 ml) seguido por 2-bromo-5-clorotiofeno (0,016 ml) en dioxano seco (0,25 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 h y después se calentó a 80 °C durante 1 h. Se bajó la temperatura de la reacción a 60 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 20 h. La evaporación de la mezcla de reacción enfriada bajo una corriente de nitrógeno dio un residuo que se purificó por SPE (sílice; usando un OPTIX. Elución con gradiente (caudal 10 ml/min; tamaño de la fracción 10 ml; detector de UV fijado a λ_{max} 240 nm; 0 a 50 % de acetato de etilo-ciclohexano durante 5 min, seguido por 50% a 100 % de acetato de etilo-ciclohexano durante 11 min y después 100 % de acetato de etilo durante 4 min) dio el compuesto del epígrafe (0,0187 g) como un aceite transparente.

Usando métodos químicos similares al descrito para el ejemplo 61 Ruta 1, pero seleccionando los apropiados materiales de partida, se prepararon los siguientes:

Ejemplo 62

5-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofen-2-sulfonamida

115
114

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 472

HPLC (1) Tiempo de retención 2,9 min

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,87 (1H, d), 7,86 (1H, m), 7,78 (1H, dm), 7,46 (1H, dd), 5,58 (1H, br.d), 5,02 (1H, q), 3,91 (1H, m), 3,69-3,44 (9H, m), 3,34 (1H, m), 2,65 (1H, m), 2,10 (1H, m), 1,31 (3H, d) ppm.

Ejemplo 63

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 472

10 HPLC (1) Tiempo de retención 2,98 min

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,89 (1H, s), 7,85 (1H, br.m), 7,81 (1H, d), 7,44 (1H, dd), 5,46 (1H, br.d), 5,01 (1H, q), 3,90 (1H, m), 3,73-3,48 (9H, m), 3,34 (1H, m), 2,67 (1H, m), 2,10 (1H, m), 1,31 (3H, d) ppm.

Ejemplo 64

15 **5-Cloro-3-metil-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofen-2-sulfonamida**

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 486

HPLC (1) Tiempo de retención 3,11 min

Ejemplo 65

20 **3-Ciano-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]benzenosulfonamida**

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 407

HPLC (1) Tiempo de retención 2,4 min

Ejemplo 66

25 **4-Ciano-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]benzenosulfonamida**

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 407

HPLC (1) Tiempo de retención 2,4 min

Ejemplo 67

30 **5-(5-Cloro-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]tiofen-2-sulfonamida**

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 506

HPLC (1) Tiempo de retención 2,82 min

Ejemplo 68

35 **5-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]tieno[2,3-b]piridin-2-sulfonamida**

246
115

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 473

HPLC (1) Tiempo de retención 2,64 min

Ejemplo 69

5-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]tieno[3,2-b]piridin-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 473

HPLC (1) Tiempo de retención 2,53 min

Ejemplo 70

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-oxobutil)-1-benzotiofen-2-sulfonamida

Usando el ejemplo 63 y 1-bromo-2-butanona, y el procedimiento de síntesis descrito para el ejemplo 50, se preparó el compuesto del epígrafe.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 542

HPLC (1) Tiempo de retención 3,28 min

Usando métodos químicos similares, pero seleccionando los apropiados materiales de partida, se preparó:

Ejemplo 71

N2-[(6-Cloro-1-benzotien-2-il)sulfonil]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 529

HPLC (1) Tiempo de retención 2,91 min

Ejemplo 72

5-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-oxobutil)-1-benzotiofen-2-sulfonamida

Usando el ejemplo 62 y 1-bromo-2-butanona, y el procedimiento de síntesis descrito para el ejemplo 50, se preparó el compuesto del epígrafe.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 542

HPLC (1) Tiempo de retención 3,27 min

Usando métodos químicos similares, pero seleccionando los apropiados materiales de partida, se preparó:

Ejemplo 73

N2-[(5-Cloro-1-benzotien-2-il)sulfonil]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 529

HPLC (1) Tiempo de retención 2,85 min

478
116

Ejemplo 74

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-fenilnaftalen-2-sulfonamida

Una mezcla del ejemplo 1 (0,0206 g), ácido fenilborónico (0,0162 mg), acetato de cobre(II), trietilamina (0,123 ml) y tamices moleculares 4Å pulverizados (secos, 0,1 g) en DCM seco (0,5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. Se filtró la mezcla de reacción usando SPE (sílice, eluyendo con metanol al 30 % en acetato de etilo). Se concentró la fracción orgánica a presión reducida para dar un residuo pardo que se purificó por HPLC preparativa con detector de masas para dar el compuesto del epígrafe (0,0062 g) como una goma.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 542

HPLC (1) Tiempo de retención 3,38 min

Usando métodos químicos similares, pero seleccionando los apropiados materiales de partida, se prepararon:

Ejemplo 75

6-Cloro-N-(4-fluorofenil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 560

HPLC (1) Tiempo de retención 3,43 min

Ejemplo 76

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-piridin-4-ilnaftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 543

HPLC (1) Tiempo de retención 3,06 min

Ejemplo 77

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-piridin-3-ilnaftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 543

HPLC (1) Tiempo de retención 3,10 min

Ejemplo 78

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-tien-3-ilnaftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 548

HPLC (1) Tiempo de retención 3,38 min

Ejemplo 79

N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-[(3S)-1-[(1S)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-

178
17

ii)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida

Usando el intermedio 26 y el procedimiento descrito para el ejemplo 1, se preparó el compuesto del epígrafe.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 551

5 HPLC (1) Tiempo de retención 3,02 min

Ejemplo 80

(E)-2-(3-Cloro-4-hidroxifenil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida

Se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (0,036 ml) a DMF (0,04 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió el intermedio 53 (0,102 g) en ciclohexano (0,2 ml) en una porción y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción enfriada se vertió sobre hielo y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos reunidos se secaron (sobre sulfato de magnesio) y se concentraron a presión reducida para dar un aceite pardo que se trató con cloruro de sulfurilo (0,035 ml) y trifetilfosfina (0,103 g) en DCM seco (aproximadamente 0,5 ml). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, se filtró la mezcla a través de un cartucho de sílice de SPE pre-acondicionado con ciclohexano. La elución con acetato de etilo, después de concentración a presión reducida, dio un sólido pardo-anaranjado que se agitó con el intermedio 40 (0,040 g), 4-dimetilaminopiridina (0,021 g), N,N'-di-isopropiletilamina (0,059 ml) en DCM seco (1 ml). Después de agitar durante 3 días a temperatura ambiente bajo nitrógeno, se concentró la mezcla a presión reducida. Se purificó el residuo inicialmente usando SPE (sílice) seguido por HPLC preparativa con detector de masas para dar el compuesto del epígrafe (0,0035 g) como un sólido blanco.

25 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 458

HPLC (1) Tiempo de retención 2,58 min

Ejemplo 81

(E)-2-(4-Cloro-3-hidroxifenil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida

30 A una solución del intermedio 55 (0,0078 g) en THF (0,3 ml) a -78 °C bajo nitrógeno, se añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (1 M en THF, 0,014 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente a lo largo de 3 días y después se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo usando HPLC preparativa con detector de masas para dar el compuesto del epígrafe (0,0043 g) como una película transparente.

35 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 458

119
118

HPLC (1) Tiempo de retención 2,67 min

Ejemplo 82

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-morfolin-4-iletil)naftalen-2-sulfonamida

- 5 Se disolvió el ejemplo 1 (0,05 g) en DMF (1 ml) y se trató con hidrocloruro de cloroetilmorfolina (0,062 g) y carbonato de potasio (0,093 g) y se agitó a 40 °C durante 2 h. Se calentó entonces la mezcla a 80 °C durante 8 h, se enfrió y se trató con acetato de etilo y agua. Se secó el extracto orgánico (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo usando HPLC preparativa con
10 detector de masas para dar el **compuesto del epígrafe** (0,018 g) como un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 579

HPLC (1) Tiempo de retención 2,58 min

- Usando métodos químicos similares, pero seleccionando los apropiados materiales de partida, se prepararon:
15

Ejemplo 83

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-pirrolidin-1-iletil)naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 563

- 20 HPLC (1) Tiempo de retención 2,58 min

Ejemplo 84

Formiato de 6-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 537

- 25 HPLC (1) Tiempo de retención 2,53 min

Ejemplo 85

N-[2-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)etil]acetamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 551

- 30 HPLC (1) Tiempo de retención 2,91 min

Ejemplo 86

5-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1H-indol-2-sulfonamida

- Se disolvió el intermedio 33 (0,011 g) en TFA/DCM 1:1 (0,5 ml), y se dejó en
35 reposo a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla a presión reducida y el residuo se sometió a reparto entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y

DCM. La fase orgánica separada se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró en una corriente de nitrógeno para dar el compuesto del epígrafe (0,0082 g) como un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 455

5 HPLC (1) Tiempo de retención 2,97 min

Ejemplo 87

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-1,3-benzotiazol-2-sulfonamida

Se agitó el intermedio 58 (0,1 g) a temperatura ambiente en acetona anhidra (3 ml), y permanganato de potasio acuoso al 5 % (1,35 ml) durante 3 h, tras lo cual se añadieron acetona (3 ml) y permanganato de potasio acuoso al 5 % (1,35 ml) adicionales. Se agitó la mezcla de reacción durante 18 h más y se filtró a través de Celite™. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por HPLC preparativa con detector de masas para dar el compuesto del epígrafe (0,0062 g) como un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 473

HPLC (1) Tiempo de retención 2,98 min

Ejemplo 88

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(2-metilmorfolin-4-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

Al polímero N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetil-poliestireno (0,038 g) en un tubo Alltech™, se añadió una solución de ácido (2S)-2-[(3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoico (0,007 g) en DCM (0,9 ml) seguido por 2-metilmorfolina (0,004 g) en DMF (0,1 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,006 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. Se drenó el tubo, se recogió el filtrado y se lavó la resina con DCM. Las soluciones en DCM reunidas se concentraron a presión reducida y se purificó el residuo por HPLC preparativa con detector de masas para dar el compuesto del epígrafe (0,0038 g) como un sólido casi blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 480

30 HPLC (1) Tiempo de retención 3,17 min

Ejemplo 89

(E)-2-(5-Clorotien-2-il)-N-metil-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]etenosulfonamida

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite, 0,011 g) a yoduro de trimetilsulfonio (0,059 g) en dimetilsulfóxido (2 ml) entre 5-10 °C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió el ejemplo 61 (0,1 g) en

121
120

THF seco (2 ml) entre 5-10 °C, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2,25 h, a 50 °C durante 70 h, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo/agua. Se extrajo la mezcla acuosa con acetato de etilo y los extractos orgánicos reunidos, secos (sobre sulfato de magnesio) se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo usando HPLC preparativa con detector de masas para dar el compuesto del epígrafe (0,038 g) como un aceite incoloro.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 462

HPLC (1) Tiempo de retención 2,82 min

Ejemplo 90

10 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidinil]tieno[3,2-b]piridin-2-sulfonamida

El compuesto del epígrafe se preparó similarmente usando el intermedio 40 y cloruro de 6-clorotieno[3,2-b]piridin-2-sulfonilo*, y el procedimiento de síntesis descrito para el ejemplo 386 (Ruta 1).

15 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 473

HPLC (1) Tiempo de retención 2,61 min

*Preparado según el procedimiento descrito en el documento US8281227.

Referencias

1. Klimkowski, Valentine Joseph; Kyle, Jeffrey Alan; Masters, John Joseph; Wiley, Michael Robert. Solicitud internacional PCT (2000), WO 0039082.
2. Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; Barton, Jeffrey N.; Ewing, William R.; Green, Daniel M.; Becker, Michael R.; Gong, Yong; Levell, Julian. Solicitud internacional PCT (1999), WO 9962904.

Ensayo *in vitro* de inhibición del Factor Xa

25 Los compuestos de la presente invención se ensayaron en cuanto a su actividad inhibidora del Factor Xa que se determina *in vitro* por su capacidad para inhibir el Factor Xa humano en un ensayo cromogénico, usando N- α -benciloxycarbonil-D-Arg-Gly-Arg-p-nitroanilida como el sustrato cromogénico. Se diluyeron los compuestos desde una solución de reserva 10 mM en dimetilsulfóxido hasta concentraciones apropiadas. El ensayo se realizó a temperatura ambiente usando una solución tampón que consta de: Tris-HCl 50 mM, NaCl 150 mM, CaCl₂ 5 mM, pH 7,4 que contiene Factor Xa humano (concentración final de 0,0015 U.mL⁻¹). El compuesto y la enzima se preincubaron durante 15 min antes de la adición del sustrato (concentración final de 200 μ M). Se paró la reacción después de 30 min con la adición del inhibidor tripsina de soja o H-D-PHE-PRO-ARG-clorometilcatona. Se usaron lectores de placas BioTek EL340 o Tecan SpectraFluor Plus para verificar la absorbancia a 405 nM. Para obtener los valo-

30

35

res de IC_{50} se analizaron los datos usando ActivityBase® y XLfit®.

Todos los compuestos ensayados de los ejemplos de síntesis (ejemplos 1-52, 54-89) presentaron valores de IC_{50} inferiores a 60 μM . Preferiblemente los compuestos tienen un valor de IC_{50} inferior a 2 μM , más preferiblemente los compuestos tienen un
5 valor de IC_{50} inferior a 0,1 μM .

Medida del tiempo de protrombina (PT) – Ensayo 1

Se recogió sangre en una solución de citrato de sodio (relación 9:1) para dar una concentración final de 0,38 % de citrato. Se generó el plasma por centrifugación de las muestras de sangre citratadas a 1200 x g durante 20 min a 4 °C.

10 Se realizó el ensayo PT a 37 °C en cubetas de plástico que contienen una bola magnética. Se pipetearon a cada cubeta 50 μl de plasma citratado y 25 μl de DMSO al 2,8 % para control o 25 μl del compuesto de ensayo (disuelto en DMSO y diluido en agua y DMSO al 2,8 % para dar un DMSO final al 0,4 % en el ensayo) a una concentración de 7 veces la concentración final deseada. Se incubó esta mezcla durante 1
15 min a 37 °C antes de añadir 100 μl de mezcla de tromboplastina (que comprende tromboplastina de conejo liofilizada y cloruro de calcio que se reconstituyó en agua destilada siguiendo las instrucciones del fabricante [Sigma]). A la adición de la mezcla de tromboplastina, se puso en marcha el cronómetro y se continuó hasta que se coaguló el plasma. Se registró el tiempo de coagulación (el intervalo normal para el plasma humano es 10-13 segundos).
20

Método para la medida del tiempo de protrombina (PT) – Ensayo 2

Se recogió sangre en una solución de citrato de sodio (relación 9:1) para dar una concentración final de 0,38 % de citrato. Se generó el plasma por centrifugación de las muestras de sangre citratadas a 1200 x g durante 20 min a 4 °C.

25 Se realizó el ensayo PT a 37 °C en cubetas de plástico y usando un analizador de coagulación de micromuestras MCA210 (Bio/Data Corporation). Para el ensayo, se inyectaron automáticamente en la cassette, 25 μl de plasma que contiene el compuesto de ensayo a concentraciones que varían de 0,1 a 100 μM (preparadas a partir de una solución de reserva 1 mM en DMSO al 10 % y plasma) y 25 μl de tromboplastina C Plus (Dade Berhing). Después de la adición de la tromboplastina C Plus, el instrumento determina y registra el tiempo de coagulación (el intervalo normal para el plasma humano es 10-13 segundos).
30

Métodos generales analíticos y de purificación

Se realizó HPLC analítica sobre una columna Supelcosil LCABZ+PLUS (3 μm ,
35 3,3 cm x 4,6 mm de diámetro interior) eluyendo con HCO_2H al 0,1 % y acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A), y acetonitrilo al 95 % y HCO_2H al 0,05 % en

423
122

agua (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución: 0-0,7 minutos 0 % B, 0,7-4,2 minutos 0→100 % B, 4,2-5,3 minutos 100 % B, 5,3-5,5 minutos 100→0 % B, a un caudal de 3 ml/minuto (Sistema 1). Los espectros de masas (MS) se registraron en un espectrómetro de masas Fisons VG Platform usando modos de ionización positiva por electronebulización [(ES+ para dar los iones moleculares MH^+ y $M(NH_4)^+$] o ionización negativa por electronebulización [(ES- para dar el ión molecular (M-H)].

Sistema LC/MS (3)

El método 2 se realizó sobre una columna Waters Xtera RP18 (3 μm , 15 cm x 2,1 mm de diámetro interior) eluyendo con disolvente A (HCO_2H al 0,1 % y agua) y disolvente B (acetonitrilo al 100 %, HCO_2H al 0,1 % y reserpina 2,5 $\mu g \cdot ml^{-1}$) a 20 °C. Se siguió el siguiente gradiente de elución: 0-2,0 minutos 0 % B; 2,0-18,0 minutos 0→100 % B; 18,0-20,0 minutos 100 % B; 20,0-22,0 minutos 100→0 % B; 22,0-30,0 minutos 0 % B; a un caudal de 0,4 ml/minuto. Los espectros de masas (MS) se registraron en un espectrómetro Micromass QTOF 2 usando ionización positiva por electronebulización [(ES+ para dar MH^+].

Nota: el número indicado entre paréntesis en los ejemplos e intermedios anteriores, por ejemplo HPLC (1) especifica el método LC/MS usado.

Los espectros 1H NMR se registraron usando un espectrómetro Bruker DPX 400MHz usando tetrametilsilano como estándar externo.

La cromatografía Blotage® se refiere a la purificación realizada usando el equipo comercializado por Dyax Corporation (el Flash 40i o el Flash 150i) y cartuchos precargados con KPSil.

La autopreparación con detector de masas se refiere a métodos en los que se purificó el material por cromatografía de líquidos de alta resolución sobre una columna HPLCABZ+ 5 μm (5 cm x 10 mm de diámetro interior) con HCO_2H al 0,1 % en agua y 95 % de MeCN, 5 % de agua (0,05 % de HCO_2H) utilizando las siguientes condiciones de gradiente de elución: 0-1,0 minutos 5 % B; 1,0-8,0 minutos 5→30 % B; 8,0-8,9 minutos 30 % B; 8,9-9,0 minutos 30→95 % B; 9,0-9,9 minutos 95→0 % B a un caudal de 0,8 ml/minuto (Sistema 2). El colector de fracciones Gilson 202 era activado por un espectrómetro de masas VG Platform para detectar la masa de interés.

Los *frits* hidrófobos se refieren a tubos de filtración comercializados por Whatman.

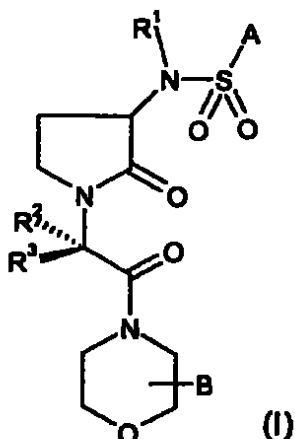
SPE (extracción en fase sólida) se refiere al uso de cartuchos comercializados por International Sorbent Technology Ltd.

TLC (cromatografía en capa fina) se refiere al uso de placas de TLC comercializadas por Merck recubiertas con gel de sílice 60 F₂₅₄.

124
123

REIVINDICACIONES

1. La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I):



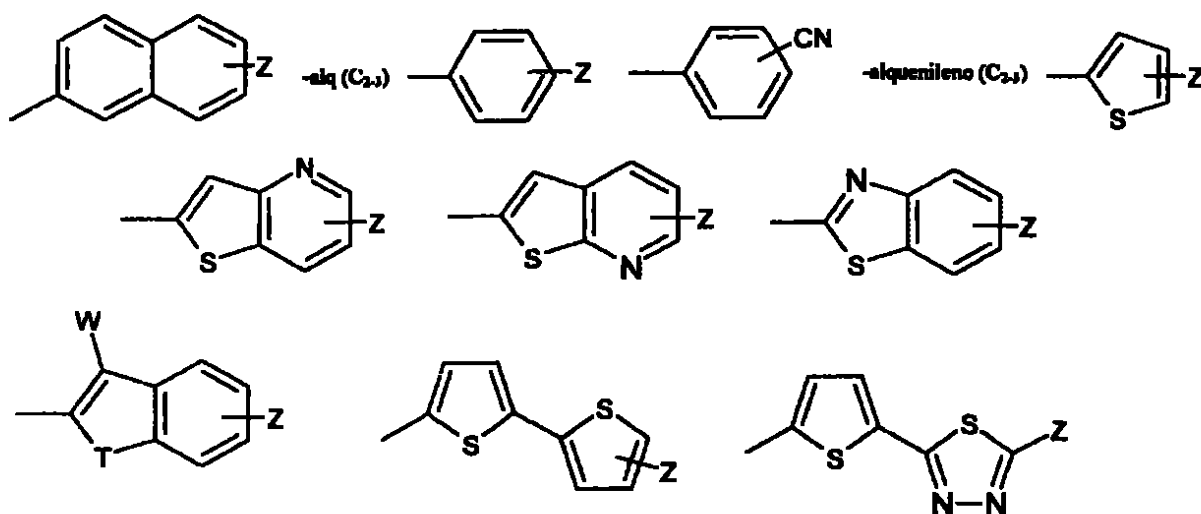
5 en la que:

- R¹ representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₃₋₆, -(alquil C₂₋₃)NR^bR^e, -(alquil C₂₋₃)NHCOR^b, fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros, estando el fenilo o el grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos con halógeno, o R¹ representa un grupo X-W, en el que X representa -alquileno C₁₋₃ y W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^e, -COalquilo C₁₋₆, -CO₂alquilo C₁₋₆, fenilo o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, estando el fenilo o el grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -(alquil C₁₋₃)OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

R² y R³ representan independientemente hidrógeno, -alquilo C₁₋₃ o -CF₃ con la condición de que uno de R² y R³ es -alquilo C₁₋₃ o -CF₃ y el otro es hidrógeno;

R^b y R^e representan independientemente hidrógeno o -alquilo C₁₋₃;

A representa un grupo seleccionado entre:



Z representa uno o dos sustituyentes opcionales seleccionados independientemente entre halógeno y OH,

W representa un sustituyente opcional -alquilo C₁₋₃,

5 alq representa alquileo C₂₋₃ o alquenileno C₂₋₃,

T representa un heteroátomo seleccionado entre O, N o S;

B representa uno o más sustituyentes opcionales sobre los átomos de carbono del anillo seleccionados entre:

- (i) uno o más sustituyentes seleccionados entre -CF₃, -F, -CO₂H, -alquilo C₁₋₆, -(alquil C₁₋₆)OH, -(alquil C₁₋₃)NR^bR^e, -(alquil C₀₋₃)CONR^bR^e y -(alquil C₀₋₃)CO₂alquilo C₁₋₃,
10 -CONH(alquil C₂₋₃)OH, -CH₂NH(alquil C₂₋₃)OH, -CH₂Oalquilo C₁₋₃ y -CH₂SO₂alquilo C₁₋₃;
- (ii) un grupo -Y-R^e,

Y representa -alquileo C₁₋₃, -CO-, -(alquil C₁₋₃)NH-, -(alquil C₁₋₃)NHCO-, -(alquil C₁₋₃)NHSO₂-, -CH₂NHSO₂CH₂- o un enlace directo,

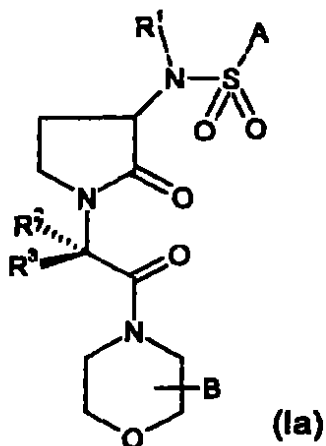
- 15 R^e representa fenilo, un cicloalquilo de 5 o 6 miembros o un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -(alquil C₁₋₃)OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH; o

- 20 (iii) un segundo anillo R^f que está condensado con el anillo heterocíclico, en el que R^f representa fenilo, un grupo cicloalquilo de 5 o 6 miembros o un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, y el grupo bicíclico condensado está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -(alquil C₁₋₃)OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

25 y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (Ia):

426
125



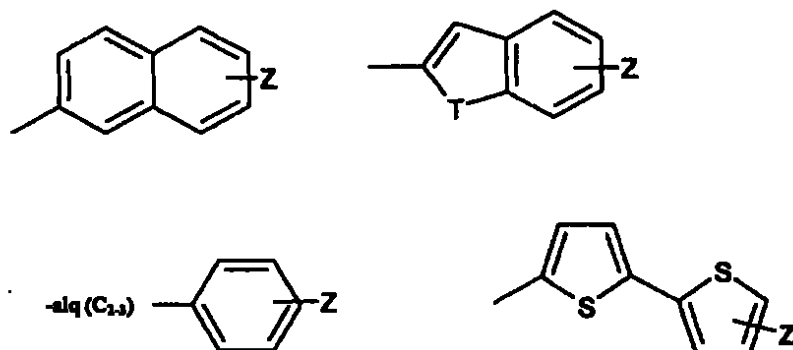
en la que:

R^1 representa hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{2-6} o un grupo X-W, en el que X representa -alquileno C_{1-3} y W representa -CN, $-CO_2H$, $-CONR^bR^c$, $-CO$ alquilo C_{1-6} ,
5 $-CO_2$ alquilo C_{1-6} , fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, estando el fenilo o el grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C_{1-3} , -alcoxí C_{1-3} , -(alquil C_{1-3})OH, halógeno, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, $-CO_2H$ y -OH;

10 R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, -alquilo C_{1-3} o $-CF_3$ con la condición de que cuando uno de R^2 y R^3 es -alquilo C_{1-3} o $-CF_3$, el otro es hidrógeno;

R^b y R^c representan independientemente hidrógeno o -alquilo C_{1-3} ;

A representa un grupo seleccionado entre:



15 Z representa un sustituyente halógeno opcional,

alq representa alquileno o alquenileno,

T representa un heteroátomo seleccionado entre S o N;

B representa uno o más sustituyentes opcionales sobre los átomos de carbono del anillo seleccionados entre:

20 (i) uno o más sustituyentes seleccionados entre $-CF_3$, -F, =O, $-CO_2H$, -alquilo C_{1-6} , -(alquil C_{1-6})OH, $-(alquil\ C_{1-3})NR^bR^c$, $-(alquil\ C_{0-3})CONR^bR^c$ y $-(alquil\ C_{0-3})CO_2$ alquilo C_{1-3} ;
(ii) un grupo $-Y-R^e$,

127
126

Y representa -alquileo C₁₋₃, -CO-, -(alquil C₁₋₃)NH-, -(alquil C₁₋₃)NHCO-, -(alquil C₁₋₃)NHSO₂-, -CH₂NHSO₂CH₂- o un enlace directo,

R^a representa fenilo, un cicloalquilo de 5 o 6 miembros o un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -(alquil C₁₋₃)OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH; o

(iii) un segundo anillo R^f que está condensado con el anillo heterocíclico, en el que R^f representa fenilo, un grupo cicloalquilo de 5 o 6 miembros o un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, y el grupo bicíclico condensado está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -(alquil C₁₋₃)OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

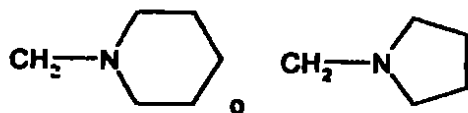
y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₃₋₆, -(alquil C₂₋₃)NR^bR^c, -(alquil C₂₋₃)NHCOR^b, fenilo o un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros, o R¹ representa un grupo X-W, en el que X representa -alquileo C₁₋₃ y W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -COalquilo C₁₋₆, -CO₂alquilo C₁₋₆, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R² representa -alquilo C₁₋₃ o hidrógeno.

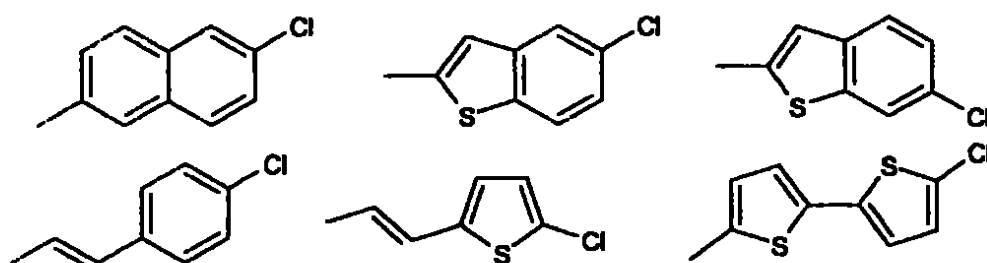
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R³ representa -alquilo C₁₋₃ o hidrógeno.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que B representa hidrógeno o un sustituyente seleccionado entre -alquilo C₁₋₆, -CONHCH₃, -CONHCH₂CH(OH)CH₃, -CH₂NH(CH₃)₂, -CH₂OCH₃, -CH₂SO₂CH₃, -CH₂NHCH₂CH(OH)CH₃,



7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que B representa hidrógeno.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que A representa un grupo seleccionado entre



9. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre:

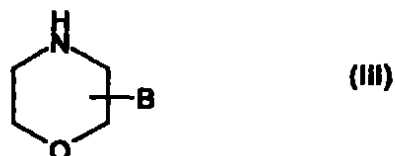
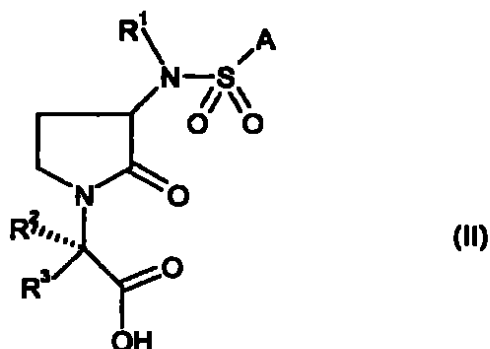
- (E)-2-(4-clorofenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-etenosulfonamida,
- 5 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
- 5'-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida,
- N2-(((E)-2-(4-clorofenil)etenil)sulfonil)-N2-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida,
- 10 N2-((5'-cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil)-N2-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida,
- 5'-cloro-N-(cianometil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida,
- 15 N-((5'-cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de metilo,
- 5'-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida,
- N-((5'-cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicina,
- 20 (E)-2-(4-clorofenil)-N-(cianometil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida,
- (E)-2-(4-clorofenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)etenosulfonamida,
- 25 N-(((E)-2-(4-clorofenil)etenil)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de metilo,
- 6-cloro-N-(3-furilmetil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,
- formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(piridin-3-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida,
- 30 6-cloro-N-etil-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida,

124
125

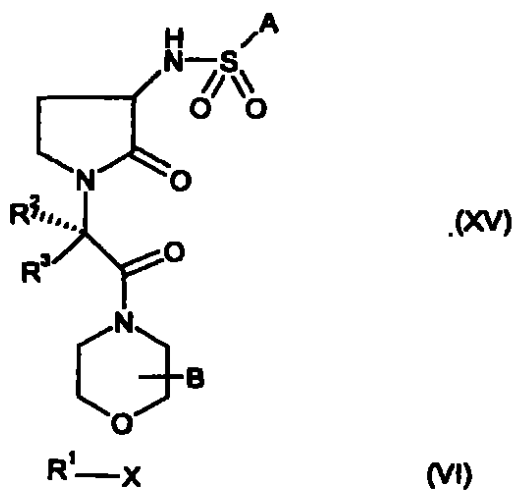
- 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-oxobut-
til)naftalen-2-sulfonamida,
N-2-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-N-2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-
oxopirrolidin-3-il]glicinamida,
- 5 6-cloro-N-(2-furilmetil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-
3-il]naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(1,3-
tiazol-2-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida,
N2-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-[(3S)-1-[(1S)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1-
10 metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida,
6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-[(2-metil-
1,3-tiazol-4-il)metil]naftalen-2-sulfonamida,
formato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-
N-(piridin-2-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida,
- 15 formato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-
N-(piridin-4-ilmetil)naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-(cianometil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-
il]naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-metil-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-
20 il]naftalen-2-sulfonamida,
6-cloro-N-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-
oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida,
N-alil-6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-
il]naftalen-2-sulfonamida,
- 25 N-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-
oxopirrolidin-3-il]glicinato de metilo,
N-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-
oxopirrolidin-3-il]glicinato de *terc*-butilo,
N-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-
30 oxopirrolidin-3-il]glicina,
(E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-
il]etanosulfonamida,
6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-
oxobutil)-1-benzotiofen-2-sulfonamida,
- 35 N2-[(6-cloro-1-benzotien-2-il)sulfonil]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-
2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida,

- N2-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-[(3S)-1-[(1S)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida,
 formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-morfolin-4-iletil)naftalen-2-sulfonamida,
 5 formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-pirrolidin-1-iletil)naftalen-2-sulfonamida,
 formiato de 6-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida, y
 N-[2-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl][(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]amino)etil]acetamida.

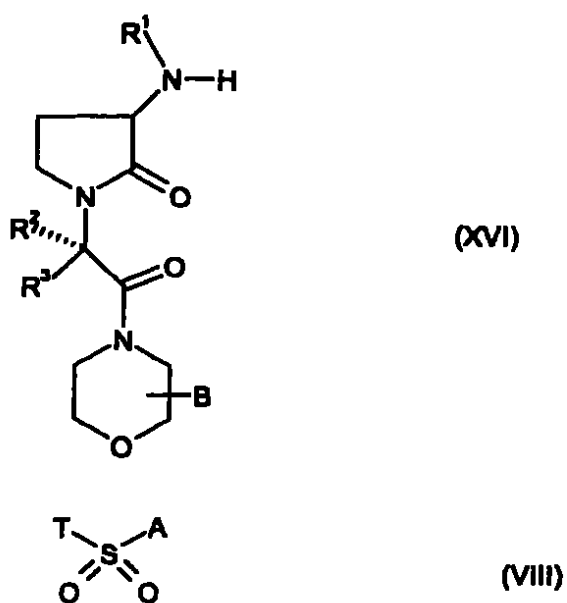
- 10 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para uso en farmacoterapia.
11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, junto con un vehículo y/o excipiente farmacéutico.
- 15 12. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que sufre una enfermedad susceptible de mejorar por medio de un inhibidor del Factor Xa.
13. Un método para tratar a un paciente que sufre una enfermedad susceptible de mejorar por medio de un inhibidor del Factor Xa, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.
- 20 14. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) que comprende:
- 25 (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III):



(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XV) con un compuesto de la fórmula (VI):

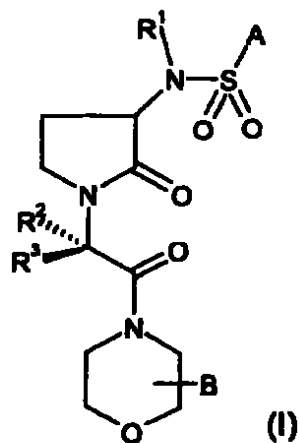


(c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XVI) con un compuesto de la fórmula (VIII):



RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en medicina, particularmente su uso para mejorar un estado patológico para el cual está indicado un inhibidor del Factor Xa.

PATENT COOPERATION TREATY

132

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To: WALKER, Ralph Francis GlaxoSmithKline, CIP (CN925.1) 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS GRANDE BRETAGNE		GlaxoSmithKline Corporate IP Received BRENTFORD - 3 FEB 2003 NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1) ATTY: SJB IPM: N/A CN: ATTY CHECKED: Date of mailing: 31.01.2003		PCT	
Applicant's or agent's file reference SJB/PG4503		IMPORTANT NOTIFICATION			
International application No. PCT/GB02/02721		International filing date (day/month/year) 06/06/2002		Priority date (day/month/year) 06/06/2001	
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al.					
1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application. 2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices. 3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices. 4. REMINDER The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301). Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned. For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide. For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.					
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4485			Authorized officer Ullrich, J Tel. +49 89 2369-8048		

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference SJB/PG4503	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/GB02/02721	International filing date (day/month/year) 06/06/2002	Priority date (day/month/year) 08/06/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D207/26		
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al.		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 12/12/2002	Date of completion of this report 31.01.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Bakboord, J Telephone No. +49 89 2399 2168 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/GB02/02721

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):
Description, pages:

1-72 as originally filed

Claims, No.:

1-14 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the International application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the International application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the International application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/GB02/02721

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 13.

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 13 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims 1-14
	No:	Claims
Inventive step (IS)	Yes:	Claims 1-14
	No:	Claims
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims 1-12, 14

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/GB02/02721

No: Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 13 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V.1 The present invention relates to pyrrolidine derivatives to be used in the amelioration of a clinical condition for which a factor Xa inhibitor is indicated.

V.2 Reference is made to the following documents:

D1: EP-A-1031563

D2: WO-A-0055188

D3: DE-A-4121947

D4: EP-A-0483667

V.3 Novelty

Document D1 discloses 3-(6-chloronaphthylsulfonamide) pyrrolidine derivatives (example 102 and 119). The compounds inhibit factor Xa.

Document D2 discloses substituted proline derivatives with antithrombin activity. One example is substituted at the nitrogen atom with 2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl (example 10).

Document D3 discloses a N-(2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)-3-sulfonamide pyrrolidine derivative (example 29). The compound has thrombin inhibitor activity

Document D4 discloses N-(2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl)- pyrrolidine derivatives (examples 13, 167). The compounds have antithrombotic, antiinflammatory

aggregation inhibitory effects and they inhibit bone composition and metastases.

A compound of formula I is disclosed in none of the documents. Claims 1-9 therefore fulfill the requirements of Art 33(2) PCT.

Claim 10 describes the use of a compound of formula I in therapy and is novel by consequence.

Claim 11 describes a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I and is novel by consequence.

Claim 12 describes the use of a compound of formula I for the manufacture of a medicament and is novel by consequence.

Claim 13 describes a method of treating using a compound of formula I and is novel by consequence.

Claim 14 describes a process for preparing a compound of formula I and is novel by consequence.

V.4 Inventive step

Starting from document D1-D4 the problem to be solved may be regarded as how to provide novel possibly improved pyrrolidine derivatives to be used as inhibitors of factor Xa. The applicant states on page 70 that the compounds of the present invention have inhibitors of factor Xa. The structural changes between the compounds of the present application and these of the prior art are made non obvious by the prior art. The application therefore fulfills the requirements of Art 33(3) PCT.

V.5 Industrial applicability

For the assessment of the present claim 13 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO,

for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

--

140

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/GB 02/02721

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D207/26 C07D333/28 C07D307/34 C07D213/06 C07D277/20
 C07D307/82 C07D333/34 C07D333/70 C07D417/04 C07D495/04
 C07D333/36 A61K31/40 A61P7/02 //(C07D417/04, 333:00,
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 031 563 A (DAIICHI SEIYAKU CO) 30 August 2000 (2000-08-30) page 3, line 52 - line 57; examples 102,119	1,12
A	WO 00 55188 A (HANEISHI TSUYOSHI ;HARAMURA MASAYUKI (JP); SHIRAISHI TAKUYA (JP);) 21 September 2000 (2000-09-21) abstract; example 10	1,12
A	DE 41 21 947 A (BASF AG) 7 January 1993 (1993-01-07) page 2, line 19 - line 58; example 29	1,12
A	EP 0 483 667 A (THOMAE GMBH DR K) 6 May 1992 (1992-05-06) page 24, line 32 - line 41; examples 13,167	1,12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
6 September 2002

Date of mailing of the international search report
13/09/2002

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5018 Patentplan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-0340, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer
Bakboord, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB 02/02721

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 285:00),(C07D495/04,333:00,221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 September 2002

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. Box 6018 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 spa nl,
Fax (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Bakboord, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB 02/02721

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1031563	A	30-08-2000	AU 9280698 A	23-04-1999
			BR 9815377 A	16-01-2001
			CA 2304285 A1	08-04-1999
			EP 1031563 A1	30-08-2000
			NO 20001636 A	29-03-2000
			CN 1278793 T	03-01-2001
			WO 9916747 A1	08-04-1999
NO 0055188	A	21-09-2000	AU 3192500 A	04-10-2000
			NO 0055188 A1	21-09-2000
DE 4121947	A	07-01-1993	DE 4121947 A1	07-01-1993
			AT 166065 T	15-05-1998
			CA 2112580 A1	21-01-1993
			DE 59209327 D1	18-06-1998
			DK 668869 T3	07-10-1998
			WO 9301208 A1	21-01-1993
			EP 0668869 A1	30-08-1995
			ES 2115673 T3	01-07-1998
			JP 6509076 T	13-10-1994
			MX 9203910 A1	01-01-1993
			US 5489583 A	06-02-1996
EP 0483667	A	06-05-1992	DE 4035961 A1	07-05-1992
			AT 163008 T	15-02-1998
			AU 650488 B2	23-06-1994
			AU 8692691 A	07-05-1992
			BG 62025 B2	30-12-1998
			BR 1100445 A3	18-07-2000
			CA 2054850 A1	03-05-1992
			DE 59108930 D1	12-03-1998
			DK 483667 T3	23-09-1998
			EE 3099 B1	15-06-1998
			EP 0483667 A2	06-05-1992
			ES 2113867 T3	16-05-1998
			FI 915136 A	03-05-1992
			GR 3026508 T3	31-07-1998
			HK 1008742 A1	14-05-1999
			HU 67288 A2	28-03-1995
			HU 9500156 A3	28-12-1995
			IE 913822 A1	22-05-1992
			IL 99926 A	18-06-1996
			JP 2937589 B2	23-08-1999
			JP 4264068 A	18-09-1992
			KR 223136 B1	15-10-1999
			MX 9203677 A1	01-07-1992
			NO 914294 A ,B,	04-05-1992
			NZ 240463 A	24-04-1997
			PT 99402 A ,B	30-09-1992
			SG 81852 A1	24-07-2001
			RU 2040519 C1	25-07-1995
			US 5541343 A	30-07-1996
			US 5591769 A	07-01-1997
			ZA 9108734 A	04-05-1993

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y folográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA INCOMPLETA	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

知

Fechn:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Carlos R. Olarte
Apoderado
Glaxo Group Limited

Oficio N° 00517

ASUNTO:	Radicación N°	03-107408
	Solicitud Internacional	PCT/GB2002/002721
	Fecha inicio fase nacional	08/01/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 28-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe (E) de la División de Nuevas Creaciones.

16 ENE. 2004

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.