



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PAT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-57414

54. TÍTULO

COMPUESTOS QUÍMICOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/40

71. SOLICITANTE

Glaxo Glaxo Limited

DOMICILIO

**GLAXO Wellcome House, BELFLEET Avenue,
GRANTON Middlesex UB6 0LN GB**

74. APODERADO

CARLOS R. ALFARO

22. BOGOTÁ, D. C.,

JUNIO 13, 2004

SS

04/75.
1

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 04057414 00000000

Folios: 265

Fecha (UCB): 2004-06-18 15:04:00

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FREE INCT 411 PRESENTAC

Dependencia: 2003 DIVISION DE BIENES CREATIVOS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**SOLICITUD DE:**

1



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 GB.Nacionalidad o Domicilio: BRITANICALugar de Constitución: INGLATERRA AMERICA

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓNC.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Bta
TP 74.295

4

INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP02/14826Fecha Diciembre 20, 2002Publicación Internacional No. WO 03/053925Fecha Julio 3, 2003

6

Título (54) COMPUESTOS QUIMICOS.

7

Clasificación Internacional (51) C07D 207/273. // A61K31/40

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Diciembre 21, 2001

(31) Número de Solicitud

0130705.7

9

Comprobante de pago No. _____**Fecha Junio 18, 2004**

10

ANEXOS☒

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 acredite 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.

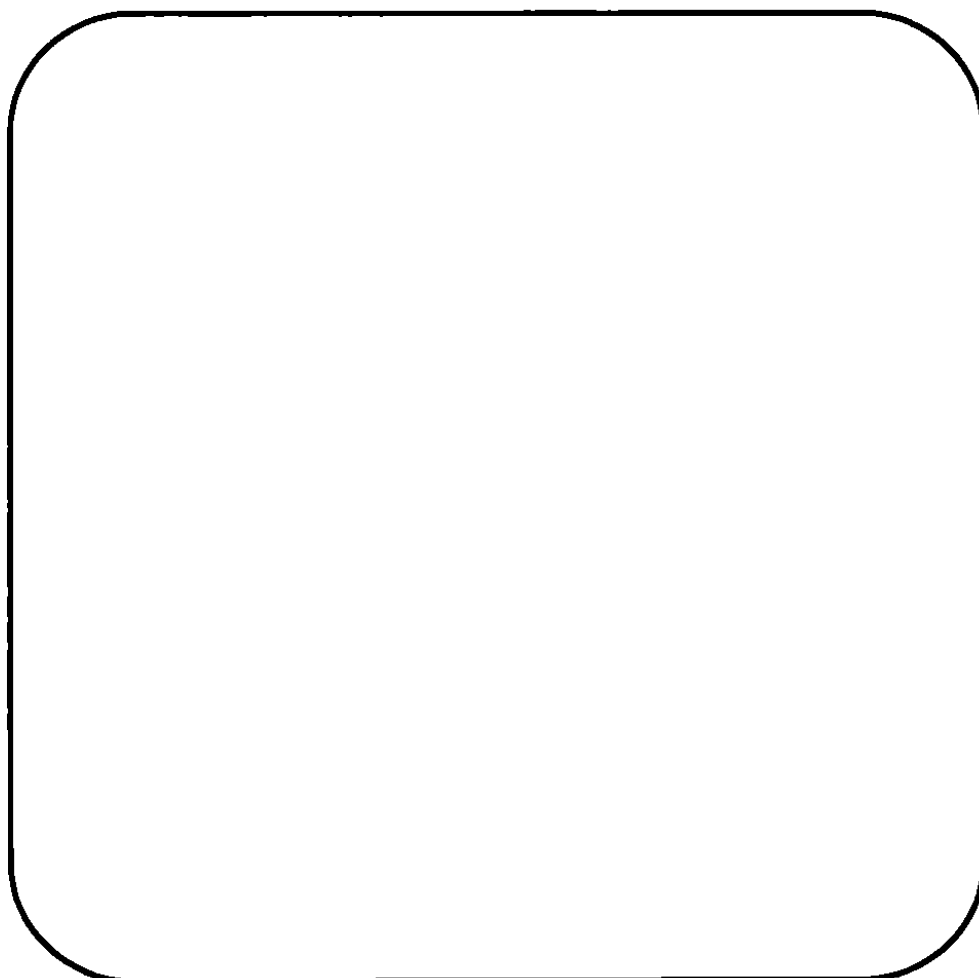
☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

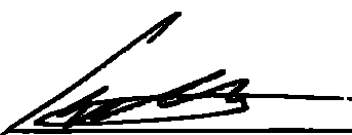
Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/EP02/14826**ALAN DAVID BORTHWICK**

Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
Reino Unido.
Nacionalidad: BRITANICA.

CHUEN CHAN

Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
Reino Unido.
Nacionalidad: BRITANICA.

HENRY ANDERSON KELLY

Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
Reino Unido.
Nacionalidad: BRITANICA.

NIGEL PAUL KING.

Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
Reino Unido.
Nacionalidad: BRITANICA.

SAVVAS KLEANTHOUS

Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
Reino Unido.
Nacionalidad: BRITANICA.

ANDREW MCMURTRIE MASON

Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
Reino Unido.
Nacionalidad: BRITANICA.

24

IVAN LEO PINTO

Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
Reino Unido.
Nacionalidad: BRITANICA.

DEREK ROLAND POLLARD

Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
Reino Unido.
Nacionalidad: BRITANICA.

STEFAN SENER

Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
Reino Unido.
Nacionalidad: ALEMANA.

GITA PUNJABHAI SHAH

Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
Reino Unido.
Nacionalidad: BRITANICA.

NIGEL STEPHEN WATSON

Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
Reino Unido.
Nacionalidad: BRITANICA.

ROBERT JOHN YOUNG

Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
Reino Unido.
Nacionalidad: BRITANICA.

NIT : 900174089-

SUPERINDUSTRIA Y CIGENCIO

Radicación : 04057414 03030303

Folios: 265

Fecha (END): 2004-06-18 15:04:00

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 49,643
FECHA : JUNIO 18 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27450714	18/06/2004	422,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVEN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS 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 agosto-03.

NOTARIO
ENCARGADO DE LA SECCIÓN DE CITA
FOTOCOPIAR ESTE CIDE CON EL
NOTARIO QUE HE SIDO A LA VERDA
20 NOV 2003
MARLEN NEIRA C
NOTARIO DE COLOMBIA
ENCARGADO DE LA SECCIÓN DE CITA
FOTOCOPIAR ESTE CIDE CON EL
NOTARIO QUE HE SIDO A LA VERDA
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,

C E R T I F I C O:

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 vece de agosto del año dos mil tres.

COMO NOTARIO PUBLICO DE ESTA
INGLATERRA HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
20 JUL 2003

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/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.

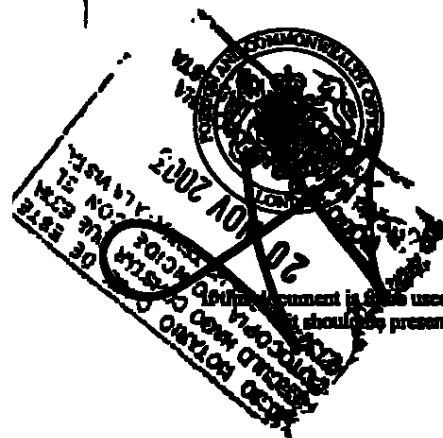
8. Number/sous No **G229474**

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

[Handwritten signature]

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

This document is only used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

El suscrito,

Glaxo Group Limited

domiciliado en

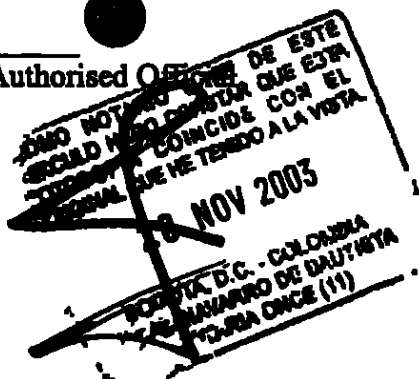
por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Officer

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 July 2003 (03.07.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/053925 A1

(31) International Patent Classification⁷: C07D 207/273,
409/14, 409/12, 405/12, 401/12, 417/04, 403/10, 413/10,
A61K 31/40, C07D 207/26, 405/14

(21) International Application Number: PCT/EP02/14826

(22) International Filing Date:
20 December 2002 (20.12.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0130705.7 21 December 2001 (21.12.2001) GB

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BORTHWICK,
Alan, David [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood
Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). CHAN,
Chuen [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road,
Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). KELLY, Henry,
Anderson [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood
Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). KING,
Nigel, Paul [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood
Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). KLEAN-
THOUS, Savvas [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels
Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).
MASON, Andrew, McMurtrie [GB/GB]; GlaxoSmithK-
line, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1
2NY (GB). PINTO, Ivan, Leo [GB/GB]; GlaxoSmithK-
line, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire
SG1 2NY (GB). POLLARD, Derek, Roland [GB/GB];

GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hert-
fordshire SG1 2NY (GB). SENGHER, Stefan [DE/GB];
GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY (GB). SHAH, Gita, Punjabhai
[GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Steve-
nage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). WATSON, Nigel,
Stephen [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood
Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). YOUNG,
Robert, John [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood
Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB).

(74) Agent: CRAWLEY, Karen; GlaxoSmithKline, 980 Great
West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Designated States (national): AR, 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, KR, KG, KP, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

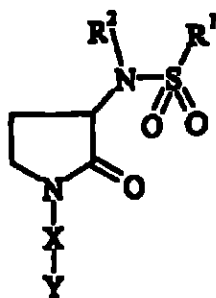
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

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

WO 03/053925 A1



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), and pharmaceutically accept-
able derivatives thereof. The invention also relates to processes for the preparation of compounds
of formula (I), pharmaceutical compositions containing compounds of formula (I) and to the use
of compounds of formula (I) in medicine, particularly in the amelioration of a clinical condition
for which a Factor Xa inhibitor is indicated.

PYRROLIDINE-2-ONES 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 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 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 venous vasculature which can result in reduced blood flow to the affected extremity and a predisposition 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 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)).

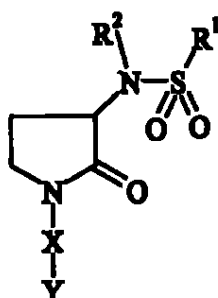
35 A Factor Xa inhibitor may be useful in the treatment of acute vascular diseases such as coronary thrombosis (for example myocardial infarction and unstable angina), thromboembolism, acute vessel closure associated with thrombolytic therapy and percutaneous transluminal coronary angioplasty, transient ischemic attacks, pulmonary 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 neurogenerative 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.

10

Description of the Invention

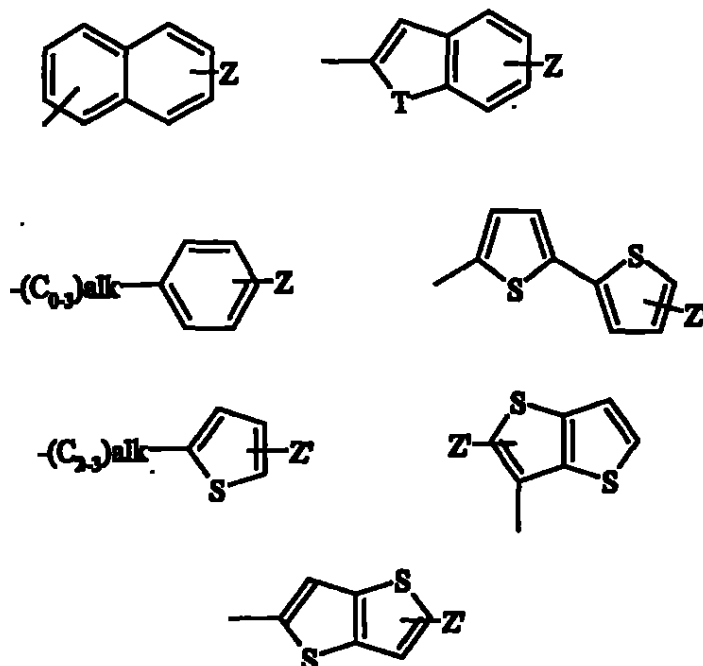
The present invention provides compounds of formula (I):



(I)

wherein:

15 R^1 represents a group selected from:



each of which optionally contain a further heteroatom N,

Z represents an optional substituent halogen, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ or $-\text{CN}$,

Z' represents an optional substituent halogen, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ or $-\text{CN}$,

alk represents alkylene or alkenylene,

T represents S, O or NH;

5

R^2 represents hydrogen, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylCONR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylCO}_2\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylmorpholino}$, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, or $-\text{C}_{1-3}\text{alkylCO}_2\text{H}$;

X represents phenyl or a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group

10 containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{2-4}\text{alkenyl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})(\text{CHO})$, $-\text{NHCOC}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^c$, $\text{C}_{6-8}\text{alkylOR}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^e$, and $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;

15 Y represents (i) a substituent selected from hydrogen, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{2-4}\text{alkenyl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})(\text{CHO})$, $-\text{NHCOC}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^c$, $\text{C}_{6-8}\text{alkylOR}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^e$, or $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, or (ii) phenyl or a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, $-\text{CN}$,
20 $-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{R}^a\text{R}^b\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $\text{C}_{6-8}\text{alkylOR}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{O}$, oxide to a ring N, $-\text{CHO}$, $-\text{NO}_2$ and $-\text{N}(\text{R}^f)(\text{SO}_2\text{R}^g)$;

R^a and R^b independently represent hydrogen, $-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, or together with the N atom to which they are bonded form a 5-, 6- or 7- membered heterocyclic ring optionally containing an

25 additional heteroatom selected from O, N or S, optionally substituted by $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, and optionally the S heteroatom is substituted by O i.e. represents $\text{S}(\text{O})_n$;

R^c represents $-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$;

R^d represents hydrogen or $-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$;

n represents 0-2;

30 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.

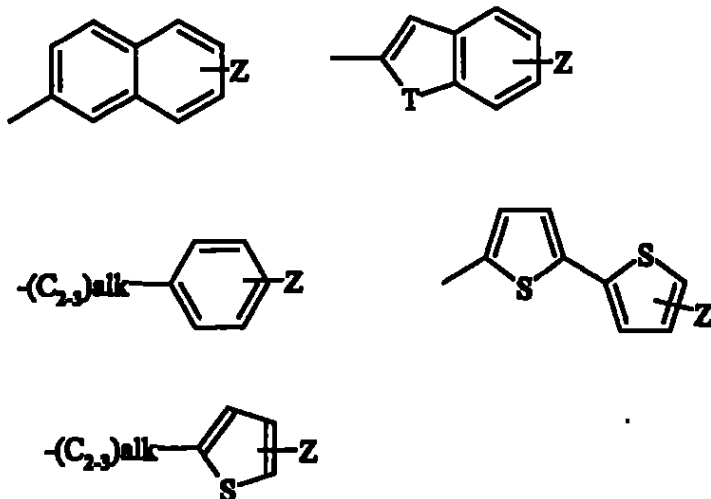
35 - A compound of the invention for use in therapy.

- 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
40 by a Factor Xa inhibitor comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of the invention.

The present invention also provides compounds of formula (I) wherein:

R^1 represents a group selected from:



Z represents an optional substituent halogen,

alk represents alkylene or alkenylene,

5 T represents S, O or NH;

R^2 represents hydrogen;

X represents phenyl or a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group
 10 containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen -CN, $-C_{1-4}alkyl$, $-CF_3$, $-NR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_nNR^aR^b$;

Y represents (i) a substituent selected from hydrogen, halogen -CN, $-C_{1-4}alkyl$, $-CF_3$, $-NR^aR^b$,
 15 $-(CH_2)_nOR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_nNR^aR^b$ or (ii) phenyl or a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen -CN, $-C_{1-4}alkyl$, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_nNR^aR^b$;

20

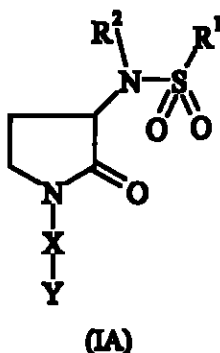
R^a and R^b independently represent hydrogen, $-C_{1-4}alkyl$ or together with the N atom to which they are bonded form a 5-, 6- or 7- membered heterocyclic ring optionally containing an additional heteroatom selected from O, N or S and are optionally substituted by $C_{1-4}alkyl$, optionally the S heteroatom is substituted by O i.e. represents $S(O)_n$;

25 R^c represents $-C_{1-4}alkyl$;

n represents 0-2;

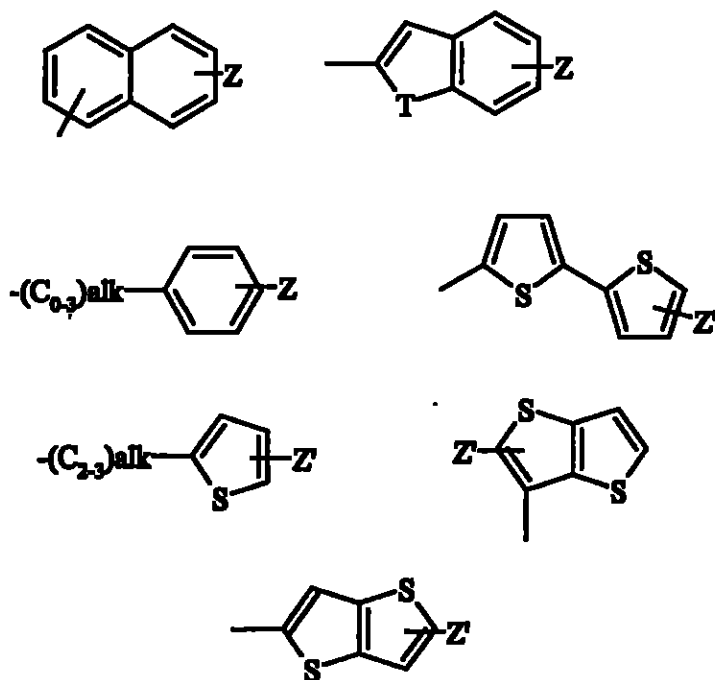
and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof.

In another aspect, the present invention provides a compound of formula (I) having a formula (IA):



wherein:

5 R^1 represents a group selected from:



each of which optionally contain a further heteroatom N,

Z represents an optional substituent halogen, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ or $-\text{CN}$,

Z' represents an optional substituent halogen, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, or $-\text{CN}$,

alk represents alkylene or alkenylene,

10 T represents S, O or NH;

R^2 represents hydrogen, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylCONR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylCO}_2\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylmorpholino}$, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, or $-\text{C}_{1-3}\text{alkylCO}_2\text{H}$;

15 X represents phenyl or a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally

substituted by 0-2 groups selected from: halogen, -CN, -C₁₋₄alkyl, -C₂₋₄alkenyl, -CF₃, -NR^aR^b, -NO₂, -N(C₁₋₄alkyl)(CHO), -NHCOC₁₋₄alkyl, -NHSO₂R^c, C₆₋₈alkylOR^d, -C(O)R^e, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^c, and -S(O)₂NR^aR^b;

- 5 Y represents phenyl or a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, -CN, -C₁₋₄alkyl, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -(CH₂)_nN^aR^bCH₂CONH₂, C₆₋₈alkylOR^d, -C(O)R^e, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^c, -S(O)₂NR^aR^b, =O, oxide to a ring N, -CHO, -NO₂, and -N(R^a)(SO₂R^c);

10

R^a and R^b independently represent hydrogen, -C₁₋₄alkyl, or together with the N atom to which they are bonded form a 5-, 6- or 7- membered heterocyclic ring optionally containing an additional heteroatom selected from O, N or S, optionally substituted by C₁₋₄alkyl, and optionally the S heteroatom is substituted by O i.e. represents S(O)₂;

- 15 R^c represents -C₁₋₄alkyl;

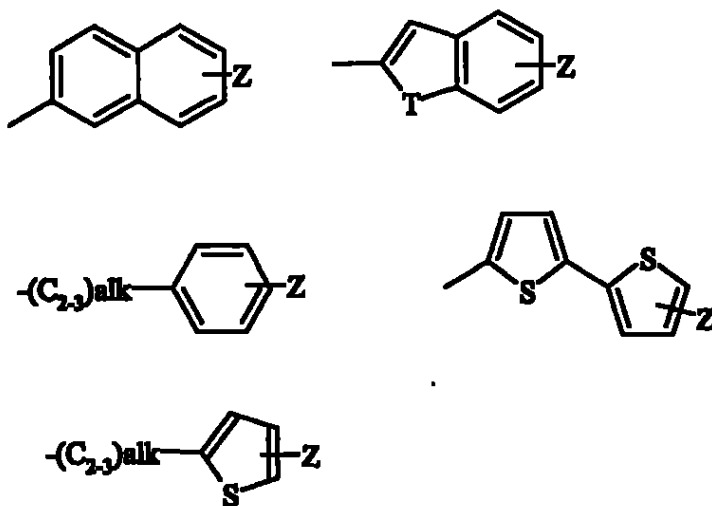
R^d represents hydrogen or -C₁₋₄alkyl;

n represents 0-2;

and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

- 20 The present invention also provides compounds of formula (IA) wherein:

R¹ represents a group selected from:



Z represents an optional substituent halogen,

alk represents alkylene or alkenylene,

T represents S, O or NH;

25

R² represents hydrogen;

X represents phenyl optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen -CN, -C₁₋₄alkyl, -CF₃, -NR^aR^b, -(CH₂)_nOR^c, -C(O)R^e, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^c, -S(O)₂NR^aR^b;

Y represents phenyl optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen -CN, -C₁₋₄alkyl, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -(CH₂)_nOR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^a, -S(O)_nNR^aR^b;

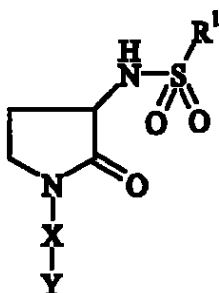
- 5 R^a and R^b independently represent hydrogen, -C₁₋₄alkyl or together with the N atom to which they are bonded form a 5-, 6- or 7- membered heterocyclic ring optionally containing an additional heteroatom selected from O, N or S and are optionally substituted by C₁₋₄alkyl, optionally the S heteroatom is substituted by O i.e. represents S(O)_n;

R^a represents -C₁₋₄alkyl;

- 10 n represents 0-2;

and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

In another aspect, the present invention provides a compound of formula (I) having a formula (IB):

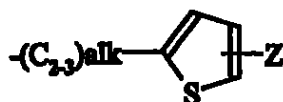
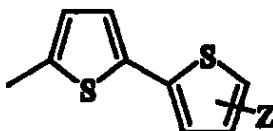
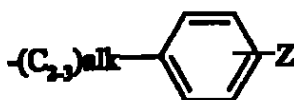
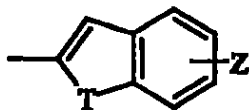
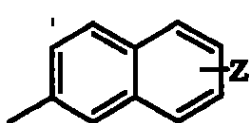


(IB)

15

wherein:

R¹ represents a group selected from:



Z represents an optional substituent halogen,

alk represents alkylene or alkenylene,

- 20 T represents S, O or NH;

X represents phenyl optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen -CN, -C₁-alkyl, -CF₃, -(CH₂)_nOR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^a, -S(O)_nNR^aR^b;

Y represents -NR^aR^b;

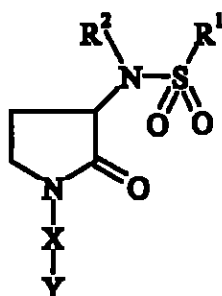
R^a and R^b independently represent hydrogen, -C₁-alkyl or together with the N atom to which they are bonded form a 5-, 6- or 7- membered heterocyclic ring optionally containing an additional heteroatom selected from O, N or S and are optionally substituted by C₁-alkyl, optionally the S heteroatom is substituted by O i.e. represents S(O)_n;

R^a represents -C₁-alkyl;

n represents 0-2;

10 and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

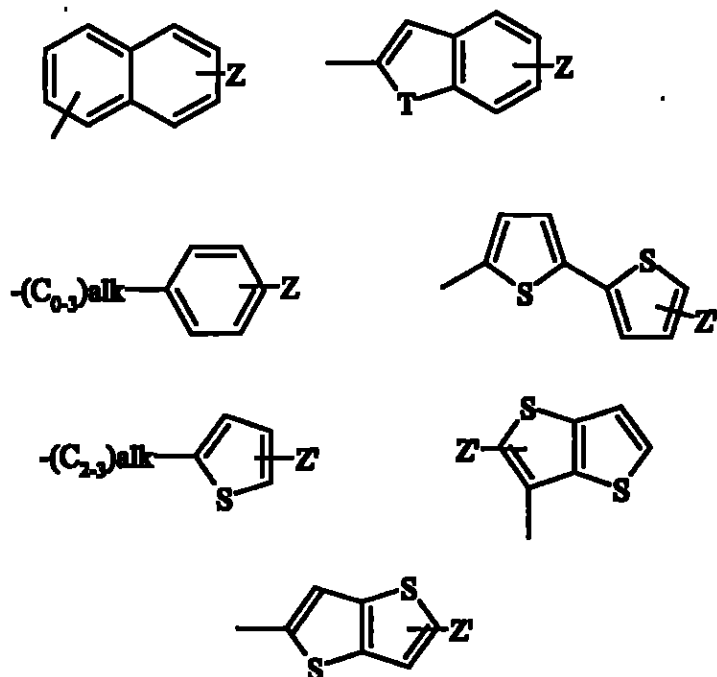
In another aspect, the present invention provides a compound of formula (I) having a formula (IC):



(IC)

15 wherein:

R¹ represents a group selected from:



each of which optionally contain a further heteroatom N,

Z represents an optional substituent halogen, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ or $-\text{CN}$,

Z' represents an optional substituent halogen, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ or $-\text{CN}$,

alk represents alkylene or alkenylene,

T represents S, O or NH;

5

R^2 represents hydrogen, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylCONR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylCO}_2\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylmorpholino}$, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, or $-\text{C}_{1-3}\text{alkylCO}_2\text{H}$;

10 X represents phenyl or a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{2-4}\text{alkenyl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})(\text{CHO})$, $-\text{NHCOC}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^e$, $\text{C}_{6-4}\text{alkylOR}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$, and $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;

15 Y represents a substituent selected from hydrogen, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{2-4}\text{alkenyl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})(\text{CHO})$, $-\text{NHCOC}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^e$, $\text{C}_{6-4}\text{alkylOR}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$, or $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;

20 R^a and R^b independently represent hydrogen, $-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, or together with the N atom to which they are bonded form a 5-, 6- or 7- membered heterocyclic ring optionally containing an additional heteroatom selected from O, N or S, optionally substituted by $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, and optionally the S heteroatom is substituted by O i.e. represents $\text{S}(\text{O})_2$;

R^e represents $-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$;

R^d represents hydrogen or $-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$;

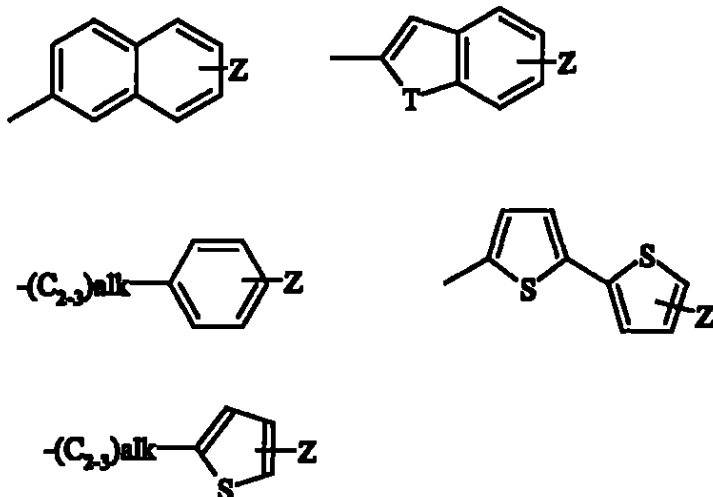
25 n represents 0-2;

and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

The present invention also provides compounds of formula (IC) wherein:

R^1 represents a group selected from:

10



Z represents an optional substituent halogen,
 alk represents alkylene or alkenylene,
 T represents S, O or NH;

5 R^3 represents hydrogen;

X represents phenyl or a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen -CN, $-C_{1-4}alkyl$, $-CF_3$, $-NR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^c$,
 10 $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_nNR^aR^b$;

Y represents a substituent selected from hydrogen, halogen -CN, $-C_{1-4}alkyl$, $-CF_3$, $-NR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^c$, $-S(O)_nNR^aR^b$;

15 R^a and R^b independently represent hydrogen, $-C_{1-4}alkyl$ or together with the N atom to which they are bonded form a 5-, 6- or 7- membered heterocyclic ring optionally containing an additional heteroatom selected from O, N or S and are optionally substituted by $C_{1-4}alkyl$, optionally the S heteroatom is substituted by O i.e. represents $S(O)_n$;

R^c represents $-C_{1-4}alkyl$;

20 n represents 0-2;

and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof.

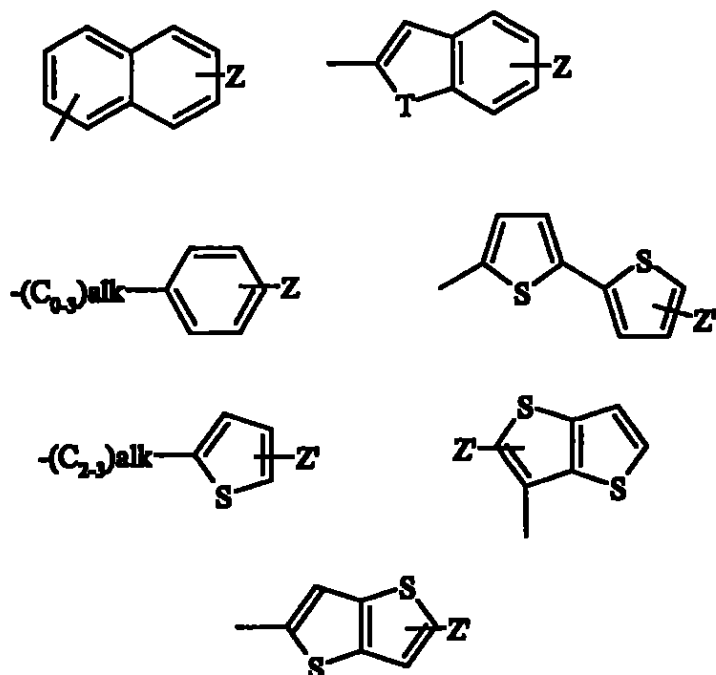
In another aspect, the present invention provides compounds of formula (I) wherein X and Y are as defined above and R^1 represents chloronaphthylene, preferably 6-chloronaphthylene.

25

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

30 In a compound of formula (I):

Preferably, R^1 represents a group selected from:



each of which optionally contain a further heteroatom N,

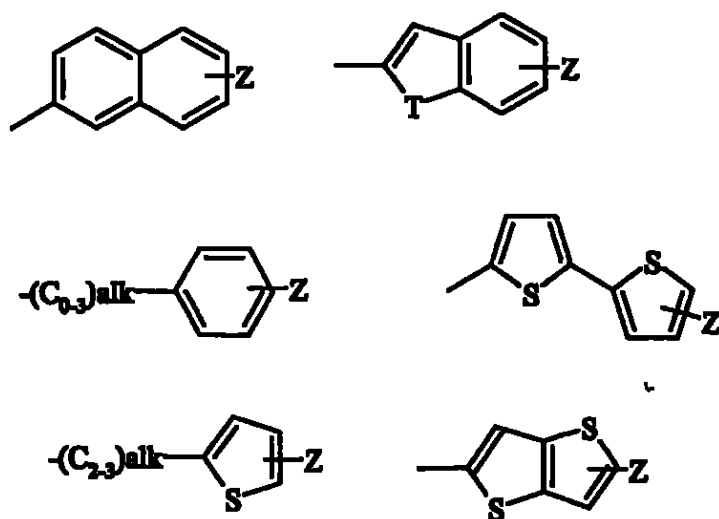
Z represents an optional substituent halogen, $-CH_2NH_2$, $-NR^aR^b$ or $-CN$,

Z' represents an optional substituent halogen, $-CH_2NH_2$, or $-CN$,

5 alk represents alkylene or alkenylene,

T represents S or O.

More preferably, R^1 represents a group selected from:



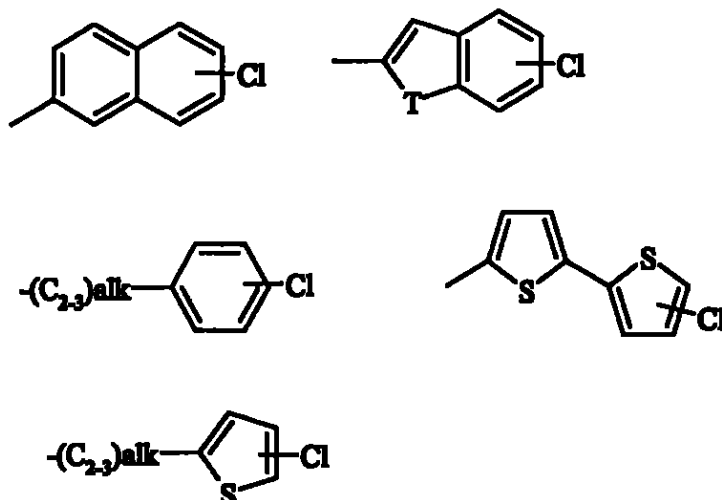
10 each of which optionally contain a further heteroatom N,

Z represents an optional substituent halogen,

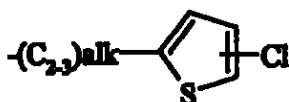
alk represents alkylene or alkenylene,

T represents S or O.

Even more preferably, R¹ represents a group selected from:



Most preferably, R¹ represents:

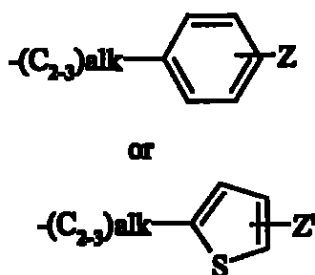


- 5 Preferably, R² represents hydrogen, CH₂CONH₂, CH₂CO₂CH₃, CH₂CO₂C₄alkyl, CH₂CO₂H, CO₂C₄alkyl, (CH₂)₂morpholino. Preferably, R² represents hydrogen or CH₂CONH₂. Preferably, when R² represents C₂H₄morpholino, the morpholino ring is N-linked to the alkyl chain.

- Preferably, X represents phenyl or a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, -CN, -C₁alkyl, C₂alkenyl, -NR^aR^b, -N(C₁alkyl)(CHO), -NO₂, -NHCOC₁alkyl, NH₂SO₂R^a, C₆alkylOR^d, -C(O)R^e, and -C(O)NR^aR^b. More preferably, X represents phenyl or a 5 or 6 membered aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, -CN, -C₁alkyl, -C₂alkenyl, -NR^aR^b, -N(C₁alkyl)(CHO), NO₂, NHSO₂R^e, C₆alkylOR^d, -C(O)R^e, and -C(O)NR^aR^b. Even more preferably, X represents phenyl or a 5 or 6 membered aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, -CN, -C₂alkenyl, -N(C₁alkyl)(CHO), -C(O)R^e, and -C(O)NR^aR^b. Even more preferably, X represents phenyl optionally substituted by halogen or a 5 or 6 membered aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S. Even more preferably, X represents phenyl substituted by hydrogen or halogen, or pyridine. Most preferably, X represents phenyl substituted at the 2-position by fluorine, or pyridine.
- 25 Preferably, Y represents (i) a substituent selected from hydrogen, halogen, -CN, C₁alkyl, -C₂alkenyl, -NR^aR^b, -N(C₁alkyl)(CHO), NO₂, -NHCOC₁alkyl, -NHSO₂R^e, C₆alkylOR^d, -

22

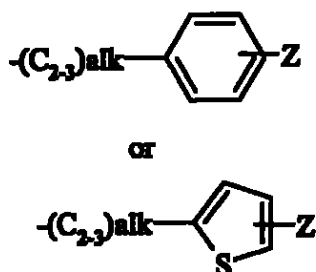
C(O)R^a, or -C(O)NR^aR^b, or (ii) phenyl or a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, -CN, -C₁₋₄alkyl, -CF₃, -(CH₂)₂NR^aR^b, -(CH₂)₂N⁺R^aR^bCH₂CONH₂, C₆₋₄alkylOR^d, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, oxide to a ring N, -CHO, -NO₂, and -N(R^a)(SO₂R^a). More preferably, Y represents (i) a substituent selected from hydrogen, halogen, -CN, -C₂₋₄alkenyl, -NR^aR^b, -N(C₁₋₄alkyl)(CHO), NO₂, -NHSO₂R^a, C₆₋₄alkylOR^d, -C(O)R^a, or -C(O)NR^aR^b, or (ii) phenyl or a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, -CN, -C₁₋₄alkyl, -CF₃, -(CH₂)₂NR^aR^b, -(CH₂)₂N⁺R^aR^bCH₂CONH₂, C₆₋₄alkylOR^d, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, oxide to a ring N, -CHO, -NO₂, and -N(R^a)(SO₂R^a). Even more preferably, Y represents (i) a substituent selected from hydrogen, halogen, -CN, -C₂₋₄alkenyl, -N(C₁₋₄alkyl)(CHO), -C(O)R^a, or -C(O)NR^aR^b, or (ii) phenyl or a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, -CN, -C₁₋₄alkyl, -CF₃, -(CH₂)₂NR^aR^b, -(CH₂)₂N⁺R^aR^bCH₂CONH₂, C₆₋₄alkylOR^d, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, NO₂, and -N(R^a)(SO₂R^a). Most preferably, Y represents (i) a substituent selected from hydrogen, halogen, -CN, -C(O)R^a, or -C(O)NR^aR^b, or (ii) phenyl, pyrazole, imidazole or pyridine, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, -CN, -C₁₋₄alkyl, -CF₃, -(CH₂)₂NR^aR^b, -(CH₂)₂N⁺R^aR^bCH₂CONH₂, C₆₋₄alkylOR^d, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, NO₂, and -N(R^a)(SO₂R^a). In another preferred aspect, Y represents (i) a substituent selected from hydrogen, halogen, -CN, -C₁₋₄alkyl, -C₂₋₄alkenyl, -CF₃, -NR^aR^b, NO₂, -N(C₁₋₄alkyl)(CHO), -NHCOC₁₋₄alkyl, -NHSO₂R^a, C₆₋₄alkylOR^d, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, or -S(O)₂NR^aR^b, (ii) phenyl optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, -CN, -C₁₋₄alkyl, -CF₃, -(CH₂)₂NR^aR^b, C₆₋₄alkylOR^d, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -CHO, -NO₂, and -N(R^a)(SO₂R^a), (iii) a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is substituted by a group selected from: -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NO₂, or -N(R^a)(SO₂R^a), or (iv) when R^d represents



Y represents a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, -CN, -C₁₋₄alkyl, -CF₃, -(CH₂)₂NR^aR^b, -

$(CH_2)_n N^a R^b CH_2 CONH_2$, $C_{1-4} alkyl OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^a R^b$, $-S(O)_n R^a$, $-S(O)_n NR^a R^b$, $-CHO$, NO_2 and $-N(R^a)(SO_2 R^b)$.

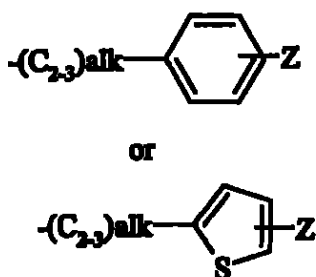
More preferably, Y represents (i) a substituent selected from hydrogen, halogen, $-CN$, $-C_{1-4} alkyl$, $-CF_3$, $-NR^a R^b$, $-(CH_2)_n OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^a R^b$, $-S(O)_n R^a$, or $-S(O)_n NR^a R^b$, (ii) phenyl optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, $-CN$, $-C_{1-4} alkyl$, $-CF_3$, $-(CH_2)_n NR^a R^b$, $-(CH_2)_n OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^a R^b$, $-S(O)_n R^a$, and $-S(O)_n NR^a R^b$, (iii) a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is substituted by a group selected from: $-S(O)_n R^a$, or $-S(O)_n NR^a R^b$, or (iv) when R^1 represents



10 and Z represents an optional substituent halogen,

Y represents a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, $-CN$, $-C_{1-4} alkyl$, $-CF_3$, $-(CH_2)_n NR^a R^b$, $-(CH_2)_n OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^a R^b$, $-S(O)_n R^a$, $-S(O)_n NR^a R^b$.

15 Most preferably, Y represents (i) a substituent selected from hydrogen, halogen, $-CN$, $-C_{1-4} alkyl$, $-CF_3$, $-NR^a R^b$, $(CH_2)_n OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^a R^b$, $-S(O)_n R^a$, or $-S(O)_n NR^a R^b$, or (ii) phenyl optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, $-CN$, $-C_{1-4} alkyl$, $-CF_3$, $-(CH_2)_n NR^a R^b$, $-(CH_2)_n OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^a R^b$, $-S(O)_n R^a$, and $-S(O)_n NR^a R^b$, or (iii) when R^1 represents



20 and Z represents an optional substituent halogen,

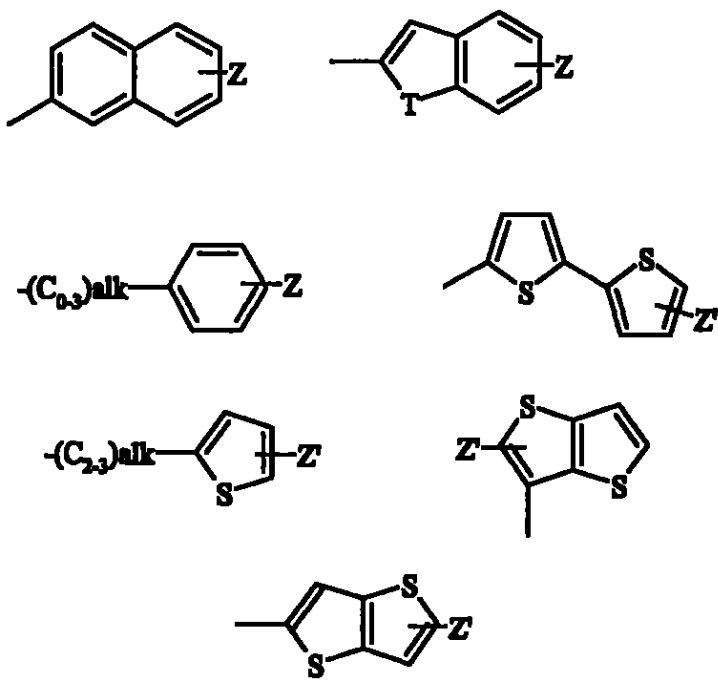
Y represents pyrazole, imidazole or pyridine, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, $-CN$, $-C_{1-4} alkyl$, $-CF_3$, $-(CH_2)_n NR^a R^b$, $-(CH_2)_n OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^a R^b$, $-S(O)_n R^a$, $-S(O)_n NR^a R^b$. Preferably, when X is phenyl, Y is a substituent at the 4-position (i.e. para to the rest of the molecule) on the phenyl ring.

25 Preferably, R^a and R^b independently represent hydrogen or $-C_{1-4} alkyl$.

In a compound of formula (IA):

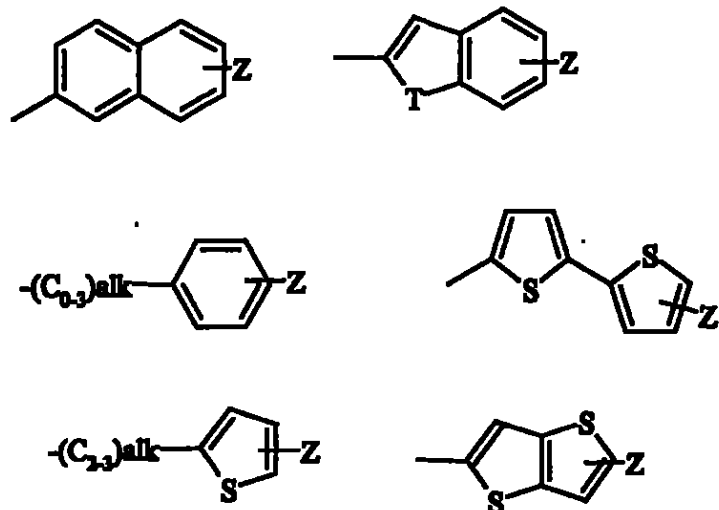
24

Preferably, R¹ represents a group selected from:



each of which optionally contain a further heteroatom N,
 Z represents an optional substituent halogen, -CH₂NH₂, -NR^aR^b or -CN,
 5 Z' represents an optional substituent halogen, -CH₂NH₂ or -CN,
 alk represents alkylene or alkenylene,
 T represents S or O.

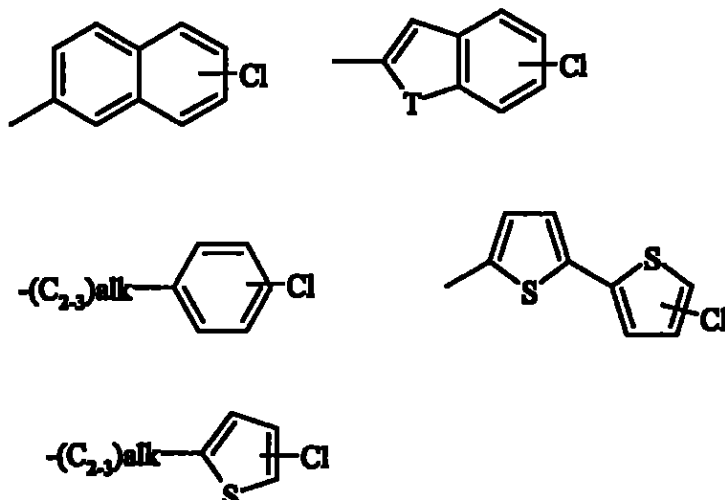
More preferably, R¹ represents a group selected from:



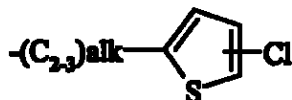
each of which optionally contain a further heteroatom N,
 10 Z represents an optional substituent halogen,
 alk represents alkylene or alkenylene,

T represents S or O.

Even more preferably, R¹ represents a group selected from:



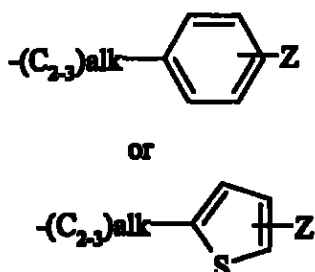
Most preferably, R¹ represents a group selected from:



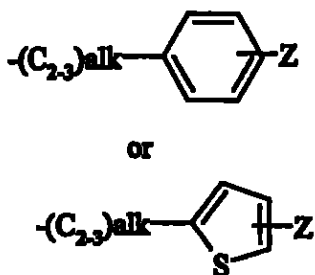
- 5 Preferably, R² represents hydrogen, CH₂CONH₂, CH₂CO₂CH₃, CH₂CO₂C₄-alkyl, CH₂CO₂H, CO₂C₄-alkyl, (CH₂)₂morpholino. Preferably, R² represents hydrogen or CH₂CONH₂. Preferably, when R² represents C₂H₄morpholino, the morpholino ring is N-linked to the alkyl chain.
- 10 Preferably, X represents phenyl optionally substituted by halogen or a 5 or 6 membered aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S. More preferably, X represents phenyl or a 5 or 6 membered aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 1-2 groups selected from: halogen. Even more preferably, X represents phenyl substituted by halogen, or pyridine. Most preferably, X represents phenyl substituted at the 2- position by
- 15 fluorine, or pyridine.
- Preferably, Y represents phenyl or a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, -CN, -C₁₋₄-alkyl, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -(CH₂)_nN⁺R^aR^bCH₂CONH₂, C₆₋₁₀-alkylOR^d, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^a, -S(O)_nNR^aR^b, oxide to a
- 20 ring N, -CHO, NO₂, or -N(R^a)(SO₂R^a). More preferably, Y represents phenyl or a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, -CN, -C₁₋₄-alkyl, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -(CH₂)_nN⁺R^aR^bCH₂CONH₂, C₆₋₁₀-alkylOR^d, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^a, -S(O)_nNR^aR^b, -NO₂, or -N(R^a)(SO₂R^a). Most preferably, Y represents
- 25 phenyl, pyridine or pyrazole optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, -

26

CN, $-C_{1-4}alkyl$, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nN^+R^aR^bCH_2CONH_2$, $C_{6-10}alkylOR^d$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^e$, $-S(O)_nNR^aR^b$, NO_2 , or $-N(R^a)(SO_2R^e)$. In another preferred aspect, Y represents (i) phenyl optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, $-CN$, $-C_{1-4}alkyl$, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $C_{6-10}alkylOR^d$, $-C(O)R^e$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^e$, $-S(O)_nNR^aR^b$, $-CHO$, $-NO_2$ and $-N(R^a)(SO_2R^e)$, (ii) a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is substituted by a group selected from: $-S(O)_nR^e$, $-S(O)_nNR^aR^b$, NO_2 , or $-N(R^a)(SO_2R^e)$, or (iii) when R^1 represents



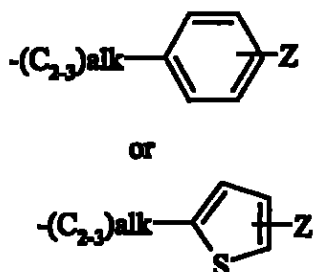
- 10 Y represents a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, $-CN$, $-C_{1-4}alkyl$, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nN^+R^aR^bCH_2CONH_2$, $C_{6-10}alkylOR^d$, $-C(O)R^e$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^e$, $-S(O)_nNR^aR^b$, $-CHO$, NO_2 , $-N(R^a)(SO_2R^e)$.
- 15 More preferably, Y represents (i) phenyl optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, $-CN$, $-C_{1-4}alkyl$, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^e$, and $-S(O)_nNR^aR^b$, (ii) a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is substituted by a group selected from: $-S(O)_nR^e$, or $-S(O)_nNR^aR^b$, or (iii) when R^1 represents



20

- Y represents a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, $-CN$, $-C_{1-4}alkyl$, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^e$, and $-S(O)_nNR^aR^b$.
- 25 Most preferably, Y represents (i) phenyl optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, $-CN$, $-C_{1-4}alkyl$, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^e$, and $-S(O)_nNR^aR^b$, or (iii) when R^1 represents

28



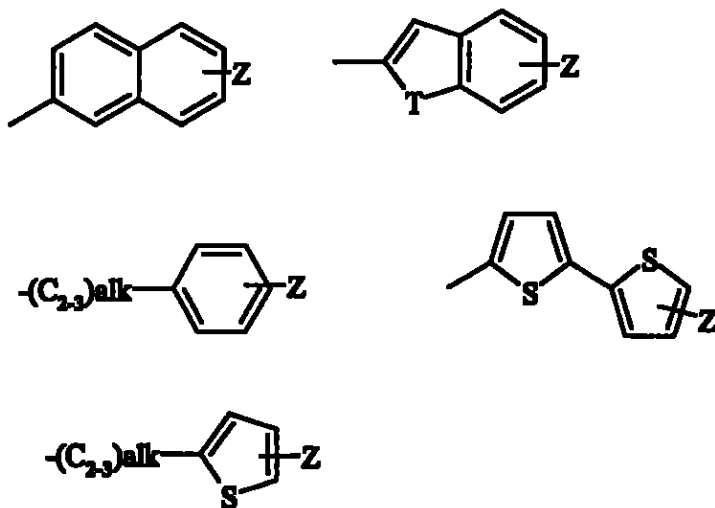
Y represents phenyl, pyrazole, imidazole or pyridine, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$, and $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^a\text{R}^b$.

5 Preferably, when X is phenyl, Y is a substituent at the 4- position (i.e. para to the rest of the molecule) on the phenyl ring.

Preferably, R^a and R^b independently represent hydrogen or $-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$.

In a compound of formula (IC):

10 Preferably, R^1 represents a group selected from:

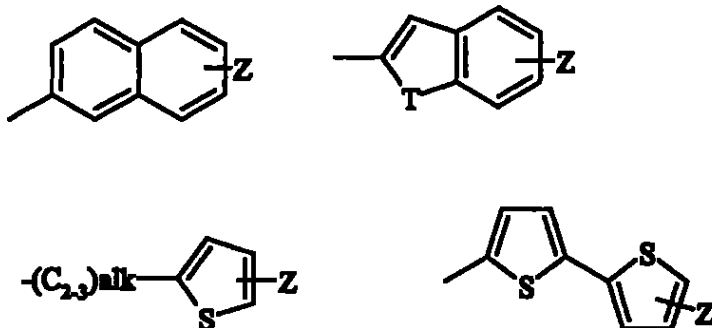


Z represents an optional substituent halogen,

T represents S.

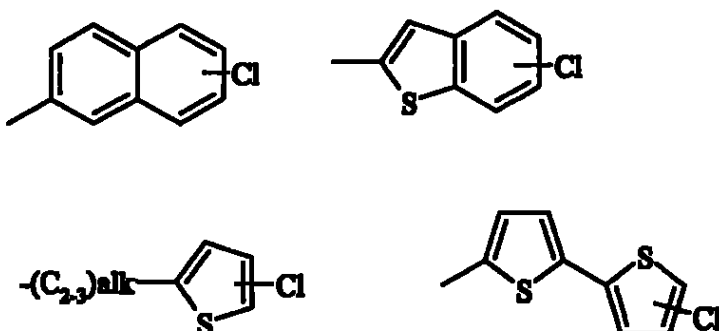
Even more preferably, R^1 represents a group selected from:

28



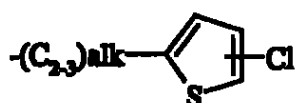
Z represents an optional substituent halogen,
T represents S.

More preferably, R^1 represents a group selected from:



5

Most preferably, R^1 represents:



10

Preferably, R^2 represents hydrogen or CH_3CONH_2 .

Preferably, X represents phenyl or a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, $-CN$, $-C_{1-4}alkyl$, $-C_{2-4}alkenyl$, $-NR^aR^b$, $-N(C_{1-4}alkyl)(CHO)$, NO_2 , $-NHCOC_{1-4}alkyl$, $-NHSO_2R^a$, $C_{2-4}alkylOH$, $-C(O)R^a$, and $-C(O)NR^aR^b$. More preferably, X represents phenyl or a 5 or 6 membered aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, $-CN$, $C_{2-4}alkenyl$, $-NR^aR^b$, $-N(C_{1-4}alkyl)(CHO)$, NO_2 , $C_{2-4}alkylOH$, $-C(O)R^a$, and $-C(O)NR^aR^b$. Even more preferably, X

15 represents phenyl or a 5 or 6 membered aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups

selected from: halogen, -CN, -N(C₁₋₄alkyl)(CHO), -C(O)R^a, and -C(O)NR^aR^b. Even more preferably, X represents phenyl optionally substituted by halogen or a 5 or 6 membered aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S. Even more preferably, X represents phenyl substituted by halogen, or pyridine. Even more preferably, X represents phenyl substituted by halogen. Most preferably, X represents phenyl substituted at the 2- position by halogen.

Preferably, Y represents a substituent selected from hydrogen, halogen -CN, -C₁₋₄alkyl, -C₂₋₄alkenyl, -NR^aR^b, NO₂, -N(C₁₋₄alkyl)(CHO), -NHCOC₁₋₄alkyl, -NHSO₂R^a, C₂₋₄alkylOR^d, -C(O)R^a, or -C(O)NR^aR^b. More preferably, Y represents a substituent selected from hydrogen, halogen, -CN, -C₂₋₄alkenyl, -NR^aR^b, NO₂, -N(C₁₋₄alkyl)(CHO), C₁₋₄alkylOH, -C(O)R^a, or -C(O)NR^aR^b. Even more preferably, Y represents a substituent selected from hydrogen, halogen, -CN, -C₂₋₄alkenyl, -N(C₁₋₄alkyl)(CHO), C₁₋₄alkylOH, -C(O)R^a, or -C(O)NR^aR^b. Most preferably, Y represents a substituent selected from hydrogen, halogen, -CN, -C(O)R^a, or -C(O)NR^aR^b. Preferably, when X is phenyl, Y is a substituent at the 4- position (i.e. para to the rest of the molecule) on the phenyl ring.

It is to be understood that the present invention covers all combinations of preferred, more preferred, even more preferred and most preferred groups described herein above.

20 As used herein, the term "alkyl" means both straight and branched chain saturated hydrocarbon groups. Examples of alkyl groups include methyl (-CH₃), ethyl (-C₂H₅), propyl (-C₃H₇) and butyl (-C₄H₉).

As used herein, the term "alkylene" means both straight and branched chain saturated hydrocarbon linker groups. Examples of alkylene groups include methylene (-CH₂-), ethylene (-CH₂CH₂-) and propylene (-CH₂CH₂CH₂-).

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 (-CH=CH-) and propenylene (-CH₂-CH=CH-).

As used herein, the term "heterocyclic group" means optionally substituted rings 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, furanyl, pyrrolidinyl, thiazolyl, oxazolyl and imidazolyl. Examples of 6-membered groups include pyridyl, piperidinyl, pyrimidinyl and morpholinyl. Examples of 7- membered groups include hexamethylenimine. Certain heterocyclic groups, e.g. thienyl, furanyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridyl and pyrimidinyl are C-linked to the rest of the molecule. Other heterocyclic groups, e.g. pyrrolidinyl, imidazolyl, piperidinyl, morpholinyl and hexamethylenimine may be C-linked or N-linked to the rest of the molecule.

As used herein, the term "halogen" means an atom selected from fluorine, chlorine, bromine and iodine.

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

- 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
10 of such a prodrug, of a compound of formula (I), which upon administration to the recipient is capable of providing (directly or indirectly) a compound of formula (I), or an active metabolite or residue thereof. Preferred pharmaceutically acceptable derivatives are salts, solvates, esters, carbamates and phosphate esters. Particularly preferred pharmaceutically acceptable derivatives are salts, solvates and esters. Most preferred pharmaceutically
15 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 formed from mineral acids such as: hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, acid;
20 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. Particularly preferred pharmaceutically acceptable salts include those formed from hydrochloric, trifluoroacetic and formic acids.

- 25 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) are
30 within the scope of the invention.

- Salts and solvates of compounds of formula (I) 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 associated solvents
35 are within the scope of the present invention, for example, for use as intermediates in the preparation of other compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts and solvates.

- As used herein, the term "prodrug" means a compound which is converted within the body,
40 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, Edward B. Roche, ed., Bioreversible

Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, and in D. Fleisher, S. Ramon and H. Barbra "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130, each of which are incorporated herein by reference. Esters may be active in 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:

- 10 6-Chloro-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

- 15 6-Chloro-N-((3S)-1-[4-(dimethylamino)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

- (E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-((3S)-1-[5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide

- 20 (E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide

- 5-Chloro-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)-1-benzofuran-2-sulfonamide

- 25 N-((3S)-1-[3-Fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)isoquinoline-5-sulfonamide

- (E)-2-(4-Chlorophenyl)-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide

- 30 5'-Chloro-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide

- 6-(Dimethylamino)-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

- 35 N-((3S)-1-[3-Fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)quinoline-8-sulfonamide

- 40 6-Chloro-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)-1-benzothiophene-2-sulfonamide

5-Chloro-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)-1-benzothiophene-2-sulfonamide

6-Chloro-N-[(3S)-1-(4-{2-[(dimethylamino)methyl]-1H-imidazol-1-yl}-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide formate salt (1:1)

(1E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-[(3S)-1-(4-{2-[(dimethylamino)methyl]-1H-imidazol-1-yl}-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]prop-1-ene-1-sulfonamide formate salt (1:1)

10 N-[(3S)-1-[2'-(Aminosulfonyl)-3-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-6-chloro-1-benzothiophene-2-sulfonamide

4'-[(3S)-3-({[(1E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)prop-1-enyl]sulfonyl}amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-sulfonamide

15

(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-[(3S)-1-[5-(2-nitrophenyl)pyridin-2-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethenesulfonamide

(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-[(3S)-1-(3-fluoro-2'-nitro-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethenesulfonamide

20

4'-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)ethenyl]sulfonyl}amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3'-fluoro-N-methyl-1,1'-biphenyl-2-sulfonamide

25 4'-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)ethenyl]sulfonyl}amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-sulfonamide

(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-[(3S)-1-(5-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}pyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethenesulfonamide

30

(E)-N-[(3S)-1-[5-(2-*tert*-Butylphenyl)pyridin-2-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-2-(5-chlorothiien-2-yl)ethenesulfonamide

5-Chloro-N-((3S)-1-[5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)-1-benzofuran-2-sulfonamide

35

(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-((3S)-2-oxo-1-[5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]pyridin-2-yl]pyrrolidin-3-yl)ethenesulfonamide

40 2-[6-[(3S)-3-({[(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)ethenyl]sulfonyl}amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]pyridin-3-yl]-N,N-dimethylbenzamide

33

(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-((3S)-1-[5-(2-cyanophenyl)pyridin-2-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethenesulfonamide

2-(6-((3S)-3-(((E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)ethenyl)sulfonyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl}benzenesulfonamide

2-(6-((3S)-3-(((E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)ethenyl)sulfonyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide

10 2-(6-((3S)-3-(((E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)ethenyl)sulfonyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)-N-methylbenzenesulfonamide

(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-((3S)-1-(5-[2-[methyl(methylsulfonyl)amino]phenyl]pyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethenesulfonamide

15 (E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-((3S)-1-[5-(2-isopropoxyphenyl)pyridin-2-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethenesulfonamide

6-Chloro-N-((3S)-2-oxo-1-(5-phenylpyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

20 5-Chloro-N-((3S)-1-[5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)thieno[2,3-b]pyridine-2-sulfonamide

25 4-Cyano-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)benzenesulfonamide

3-Cyano-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)benzenesulfonamide

30 6-Chloro-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)-1-benzofuran-2-sulfonamide

6-Chloro-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)thieno[3,2-b]pyridine-2-sulfonamide

35 5-Chloro-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)thieno[3,2-b]pyridine-2-sulfonamide

40 (1E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)prop-1-ene-1-sulfonamide

tert-Butyl [[[(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)ethenyl]sulfonyl] ((3S)-1-{5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-yl}-2-oxopyrrolidin-3-yl)amino]acetate

5 [[(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)ethenyl]sulfonyl] ((3S)-1-{5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-yl}-2-oxopyrrolidin-3-yl)amino]acetic acid

(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-((3S)-1-{5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-yl}-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(2-morpholin-4-ylethyl)ethanesulfonamide formate salt (1:1)

10 2-[[(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)ethenyl]sulfonyl] ((3S)-1-{5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-yl}-2-oxopyrrolidin-3-yl)amino]acetamide

tert-Butyl [(E)-2-(5-chlorothiien-2-yl)ethenyl]sulfonyl{(3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl} carbamate

15 (E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(2-morpholin-4-ylethyl)ethanesulfonamide

20 2-[[(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)ethenyl]sulfonyl] ((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)amino]acetamide

tert-Butyl [[[(E)-2-(5-chlorothiien-2-yl)ethenyl]sulfonyl] ((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)amino]acetate

25 [[(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)ethenyl]sulfonyl] ((3S)-1-{5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-yl}-2-oxopyrrolidin-3-yl)amino]acetic acid

[[(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)ethenyl]sulfonyl] ((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)amino]acetic acid

30 4'-[(S)-3-(6-Chloro-naphthalene-2-sulphonylamino)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-3'-fluoro-biphenyl-3-carboxylic acid amide

6-Chloro-naphthalene-2-sulphonic acid [(S)-1-[5-(2-methylsulphonylphenyl)-thiazol-2-yl]-2-oxo-pyrrolidin-3-yl]amide

35 6-Chloro-naphthalene-2-sulphonic acid [(S)-1-[5-(2-methanesulphonylphenyl)-thiazol-2-yl]-2-oxo-pyrrolidin-3-yl]amide

40 3-(Aminomethyl)-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)benzenesulfonamide

35

4-(Aminomethyl)-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)benzenesulfonamide

5 6-Chloro-N-((3S)-1-(2-fluoro-4-pyridin-4-ylphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

6-Chloro-N-((3S)-1-[4-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

10 6-Chloro-N-((3S)-1-(2-fluoro-4-pyridin-3-ylphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

6-Chloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(6-methoxypyridin-3-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

15 6-Chloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(4-propylpyridin-3-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

20 6-Chloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-[6-(methylthio)pyridin-3-yl]phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

N-((3S)-1-[4-(5-bromopyridin-3-yl)-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)-6-chloronaphthalene-2-sulfonamide

25 6-Chloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(4-methoxypyridin-3-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

6-Chloro-N-((3S)-1-(2-fluoro-4-pyrimidin-5-ylphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

30 N-((3S)-1-[3'-(aminomethyl)-3-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)-6-chloronaphthalene-2-sulfonamide

35 6-Chloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(3-furyl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

6-Chloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(4-methylthien-2-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

40 6-Chloro-N-((3S)-1-(2-fluoro-4-thien-3-ylphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

6-Chloro-N-[(3S)-1-[2-fluoro-4-(5-methylthien-2-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

5 6-Chloro-N-[(3S)-1-[2-fluoro-4-(4-methylthien-3-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

6-Chloro-N-[(3S)-1-[2-fluoro-4-(3-formylthien-2-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

10 6-Chloro-N-[(3S)-1-[4-(5-chlorothien-2-yl)-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

6-Chloro-N-[(3S)-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

15 6-Chloro-N-[(3S)-1-[2-fluoro-4-(5-methyl-2-furyl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

20 6-Chloro-N-[(3S)-1-(3-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

(E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)-N-[(3S)-1-(4-{2-[(dimethylamino)methyl]-1H-imidazol-1-yl}-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide bis(trifluoroacetate)

25 6-Chloro-N-[(3S)-1-[2-fluoro-4-(1-oxidopyridin-4-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

6-Chloro-N-[(3S)-1-[2-fluoro-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

30 6-Chloro-N-[(3S)-1-[4-(2-chloropyridin-3-yl)-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

35 6-Chloro-N-[(3S)-1-[4-(2-cyanopyridin-3-yl)-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

(E)-N-[(3S)-1-[4-(3-Chloropyridin-4-yl)-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-2-(5-chlorothien-2-yl)ethanesulfonamide

40 6-Chloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-pyrimidin-2-ylphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

38

6-Chloro-N-[(3S)-1-[4-(3-chloropyridin-2-yl)-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

5 6-chloro-N-[(3S)-1-[4-(3-chloropyridin-4-yl)-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

6-Chloro-N-[(3S)-1-[2-fluoro-4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide formate

10 6-Chloro-N-[(3S)-1-[2-fluoro-4-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-[(3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-1,3-thiazole-5-sulfonamide

15 5-Chloro-N-[(3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]thieno[3,2-b]thiophene-2-sulfonamide

20 2-Chloro-N-[(3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]thieno[3,2-b]thiophene-3-sulfonamide

6-Chloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-iodophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

25 (E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-[(3S)-1-(5-iodopyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide

6-Chloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-iodophenyl)-2-oxopyrrolidinyl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide X

30 5'-Chloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-iodophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide

35 2-(5-Chloro-2-thienyl)-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-iodophenyl)-2-oxopyrrolidinyl]ethanesulfonamide

6-Chloro-N-[(3R)-1-(2-fluoro-4-nitrophenyl)-2-oxopyrrolidinyl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide

40 (E)-2-(5-Chloro-2-thienyl)-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-nitrophenyl)-2-oxopyrrolidinyl]ethanesulfonamide

38

5'-Chloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-nitrophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide

6-Chloro-N-[(3S)-1-(4-cyano-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide

(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-[(3S)-1-(4-cyano-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide

10 2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-[(3S)-1-(4-cyano-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide

(E)-2-(5-Chloro-2-thienyl)-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-isopropenylphenyl)-2-oxopyrrolidinyl]ethanesulfonamide

15

6-Chloro-N-[(3S)-1-(2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

N-[(3S)-1-(4-Bromo-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidinyl]-6-chloro-2-naphthalenesulfonamide

20 6-Chloro-N-[(3S)-1-[3-fluoro-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxopyrrolidinyl]-2-naphthalenesulfonamide

4-[(3S)-3-([[(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)ethenyl]sulfonyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluoro-N,N-dimethylbenzamide

25

(E)-2-(5-chloro-2-thienyl)-N-[(3S)-1-[2-fluoro-4-(1-pyrrolidinylcarbonyl)phenyl]-2-oxopyrrolidinyl]ethanesulfonamide

6-[(3S)-3-([[(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)ethenyl]sulfonyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]nicotinamide

4-[(3S)-3-([[(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)ethenyl]sulfonyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluorobenzamide

35 4-[(3S)-3-([[(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)ethenyl]sulfonyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluoro-N-methylbenzamide

4-[(3S)-3-([[(6-Chloro-1-benzothiien-2-yl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluoro-N,N-dimethylbenzamide

40

4-[(3S)-3-([[(1E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)prop-1-enyl]sulfonyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluoro-N,N-dimethylbenzamide

4-((3S)-3-(((6-Chloro-1-benzothien-2-yl)sulfonyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-3-fluoro-N-isopropyl-N-methylbenzamide

5 (E)-N-[(3S)-1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-2-(5-chlorothiophen-2-yl)ethanesulfonamide

(E)-N-[(3S)-1-(5-Acetylpyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-2-(5-chlorothiophen-2-yl)ethanesulfonamide

10 N-{4-[(3S)-3-(((E)-2-(5-Chloro-2-thienyl)ethenyl)sulfonyl)amino)-2-oxopyrrolidinyl]-3-fluorophenyl}acetamide

15 N-{4-[(3S)-3-(((E)-2-(5-Chloro-2-thienyl)ethenyl)sulfonyl)amino)-2-oxopyrrolidinyl]-3-fluorophenyl}propanamide

N-{4-[(3S)-3-(((E)-2-(5-Chlorothiophen-2-yl)ethenyl)sulfonyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluorophenyl}-2-methylpropanamide

20 N-[4-((3S)-3-(((6-Chloro-1-benzothien-2-yl)sulfonyl)amino)-2-oxopyrrolidinyl)-3-fluorophenyl]acetamide

N-[4-((3S)-3-(((6-Chloro-1-benzothien-2-yl)sulfonyl)amino)-2-oxopyrrolidinyl)-3-fluorophenyl]propanamide

25 N-[4-((3S)-3-(((6-Chloro-1-benzothien-2-yl)sulfonyl)amino)-2-oxopyrrolidinyl)-3-fluorophenyl]-2-methylpropanamide

30 (E)-2-(5-chlorothiophen-2-yl)-N-((3S)-1-(2-fluoro-4-[formyl(isopropyl)amino]phenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide

6-Chloro-N-((3S)-1-(2-fluoro-4-[formyl(isopropyl)amino]phenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-1-benzothiophene-2-sulfonamide

35 6-Chloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

6-Chloro-N-((3S)-1-(2,4-dichlorophenyl)-2-oxopyrrolidinyl)-2-naphthalenesulfonamide

40 N-[(3S)-1-(4-*tert*-Butyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-oxopyrrolidinyl]-6-chloro-2-naphthalenesulfonamide

20

N-[(3S)-1-(4-*tert*-butylphenyl)-2-oxopyrrolidinyl]-6-chloro-2-naphthalenesulfonamide

(1E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-[(3S)-2-oxo-1-pyrazin-2-ylpyrrolidin-3-yl]prop-1-ene-1-sulfonamide

5

6-Chloro-N-[(3S)-2-oxo-1-(1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidinyl]-2-naphthalenesulfonamide

6-Chloro-N-[(3S)-1-{2-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl}-2-oxopyrrolidinyl]-2-naphthalenesulfonamide

10

6-Chloro-N-[(3S)-1-{2-fluoro-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl}-2-oxopyrrolidinyl]-2-naphthalenesulfonamide

15 N-[(3S)-1-(5-Bromo-1,3-thiazol-2-yl)-2-oxopyrrolidinyl]-2-(5-chloro-2-thienyl)ethanesulfonamide

6-Chloro-N-[(3S)-1-(pyrazin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide

20 2-(5-Chlorothien-2-yl)-N-[(3S)-1-(5-iodopyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethane-1-sulfonamide

4-[(3S)-3-[(2-Amino-2-oxoethyl){[(E)-2-(5-chlorothien-2-yl)ethenyl]sulfonyl}amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluorobenzamide

25 4-[(3S)-3-[(2-Amino-2-oxoethyl){[(E)-2-(5-chlorothien-2-yl)ethenyl]sulfonyl}amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluoro-N,N-dimethylbenzamide

(E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)-N-[(3S)-1-{2-fluoro-4-(1-hydroxyethyl)phenyl}-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethenesulfonamide

30 (1E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-[(3S)-1-(5-iodopyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]prop-1-ene-1-sulfonamide

(1E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-[(3S)-1-{2-fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}-2-oxopyrrolidin-3-yl]prop-1-ene-1-sulfonamide

35

(E)-N-[(3S)-1-(4-acetylphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-2-(5-chlorothien-2-yl)ethenesulfonamide

2-[(3S)-1-{2'-(Aminosulfonyl)-3-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxopyrrolidin-3-yl]{[(1E)-2-(5-chlorothien-2-yl)prop-1-enyl]sulfonyl}amino)acetamide

40

41

2-(((3S)-1-[2'-(Aminosulfonyl)-3-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl) {[(1Z)-2-(5-chlorothiien-2-yl)prop-1-enyl]sulfonyl}amino)acetamide

2-((6-Chloro-benzo[b]thiophene-2-sulphonyl)-[(S)-1-(3-fluoro-2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-
5 2-oxo-pyrrolidin-3-yl]-amino)-acetamide formate

2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-[(3S)-1-(4-{2-[(dimethylamino)methyl]-1H-imidazol-1-yl}-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide

10 2-Amino-N-[(1-{4-[(3S)-3-({[(1E)-2-(5-chlorothiien-2-yl)prop-1-enyl]sulfonyl}amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluorophenyl}-1H-imidazol-2-yl)methyl]-N,N-dimethyl-2-oxoethanaminium formate

2-Amino-N-[(1-{4-[(3S)-3-({[2-(5-chlorothiien-2-yl)ethyl]sulfonyl}amino)-2-oxopyrrolidin-1-
15 yl]-3-fluorophenyl}-1H-imidazol-2-yl)methyl]-N,N-dimethyl-2-oxoethanaminium formate

2-Amino-N-[(1-{4-[(3S)-3-({[(6-chloro-1-benzothiien-2-yl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluorophenyl}-1H-imidazol-2-yl)methyl]-N,N-dimethyl-2-oxoethanaminium formate

20 Compounds of the invention may show advantageous properties, they may be more efficacious, show greater selectivity, have fewer side effects, have a longer duration of action, be more bioavailable by the preferred route, or have other more desirable properties than similar known compounds.

25 The compounds of formula (I) 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 example myocardial infarction and unstable angina), thromboembolism, acute vessel closure associated with thrombolytic therapy and percutaneous transluminal coronary angioplasty
30 (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 mediated inflammatory diseases such as adult respiratory shock syndrome, septic shock and reperfusion damage; the treatment of pulmonary fibrosis; the treatment of tumour metastasis;
35 neurogenerative 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, 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.

40

Accordingly, one aspect of the present invention provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof for use in medical therapy, particularly for 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 Factor Xa inhibitor which method comprises administering to the subject an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof

In another aspect, the present invention provides the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative 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 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 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.

More preferably, the condition susceptible to amelioration by a Factor Xa inhibitor is selected from 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 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 pharmaceutical formulation.

In a further aspect, the invention provides a pharmaceutical composition comprising at least one compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative 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 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 a pharmaceutically acceptable derivative 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 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 a pharmaceutically acceptable derivative 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.

- 10 There is further provided by the present invention a process of preparing a pharmaceutical composition, which process comprises mixing at least one compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier and/or excipient.
- 15 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).

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).

25 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 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 as appropriate.

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

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

40

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

214

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
5 in powder form for constitution with a suitable vehicle, e.g. sterile pyrogen-free water, 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
10 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,
15 with the use of a suitable propellant.

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.

20 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
25 formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example as an emulsion in 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
30 human (of approximately 70kg body weight) is 0.1mg to 1g, preferably to 1mg to 500mg of 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
35 condition to be treated. The dosage will also depend on the route of administration. The precise dose and route of administration will ultimately be at the discretion of the attendant physician or veterinarian.

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

When a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof is used in combination with a second therapeutic agent active against the same 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. 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-inflammatory drugs such as aspirin, and the like.

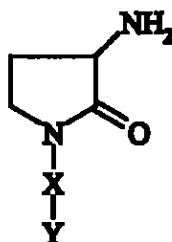
The combinations referred to above may conveniently be presented for use in the form of a pharmaceutical formulation and thus pharmaceutical formulations comprising a combination as defined above together with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient comprise a further aspect of the invention. 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 agent may be administered first. When administration is simultaneous, the combination may be administered either in the same or different pharmaceutical composition.

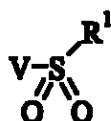
When combined in the same formulation it will be appreciated that the two compounds must be stable and compatible with each other and the other components of the formulation. When formulated separately they may be provided in any convenient formulation, conveniently in such manner as are known for such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

The compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable derivatives 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) unless otherwise stated.

According to a further aspect of the present invention, there is provided a process (A) for preparing a compound of formula (I) which comprises of reacting a compound of formula (II) with a compound of formula (III) wherein V is a reactive group, such as a halide, preferably chloride. 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.



(II)

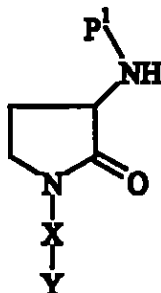


(III)

Compounds of formula (III) may be prepared by methods known in the literature or processes known to those skilled in the art¹.

5

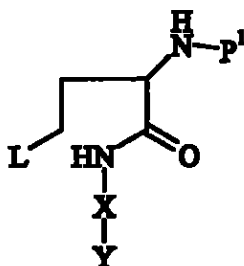
Compounds of formula (II) may be prepared from compounds of formula (IV):



(IV)

wherein P¹ is a suitable amine protecting group, e.g. Boc (t-Butyloxycarbonyl), by removal of
10 the protecting group under standard conditions. For example, when P¹ represents Boc, removal of the protecting group may be effected under acidic conditions, using for example TFA (trifluoroacetic acid) in a solvent such as DCM or hydrogen chloride in dioxan, suitably at room temperature.

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



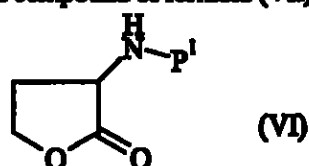
(V)

by cyclisation where L represents a leaving group. For example when L is a hydroxyl group,
20 the ring closure may be performed by treatment with an aryl or alkyl phosphine, e.g., tri-n-

butylphosphine, and a dialkyl azodicarboxylate, e.g., diisopropyl azodicarboxylate, in a suitable solvent, e.g. THF (tetrahydrofuran).

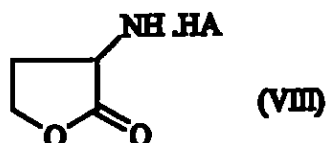
It will be appreciated by persons skilled in the art that compounds of formula (V) may be prepared by interconversion, utilising other compounds of formula (V) which are optionally protected by standard protecting groups, as precursors. For instance, compounds of formula (V) where L is OH, may be converted into compounds of formula (V) possessing alternative substituents at L, e.g. halogen, $^+SMeRW^-$ or OSO_2R , by methods well known in the art (see for example Smith, M.B. and March, J., Advanced Organic Chemistry, 5th Edition 2001, John Wiley & Sons). Generally R will represent alkyl or aralkyl and W will represent halide, especially iodide or sulphate. In such cases the ring closure may be performed by treatment with a base in a suitable solvent, e.g. MeCN.

Compounds of formula (V), where L is a hydroxyl group, may be prepared by reacting a compound of formula (VI) with a compound of formula (VII):



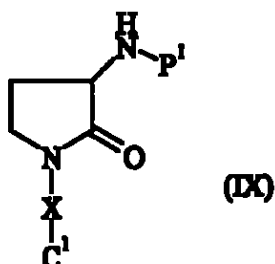
wherein P^i is a suitable protecting group as described above. The reaction is conveniently carried out by addition of a Lewis acid, e.g. trimethylaluminium, to compounds of formula (VII) in a suitable solvent e.g. DCM, under an inert atmosphere, e.g., nitrogen, suitably at room temperature followed by addition of a compounds of formula (VI) in a compatible solvent e.g., DCM.

Compounds of formula (VI) may be prepared from compounds of formula (VIII) where HA is a suitable salt, e.g., hydrochloride, using methods well known to those skilled in the art. 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).



There is provided a further process (B) for preparing compounds of formula (IV).

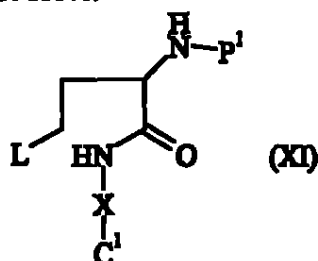
According to process (B), compounds of formula (IV) may be prepared by metal-catalysed coupling of a compound of formula (IX) with a compound of formula (X) where C¹ and C² are suitable coupling groups, e.g., when bonded to a ring carbon atom C¹ and C² can be boronate [B(OH)₂], halide preferably iodide (I), trifluoromethanesulfonate (OTf) or stannane such as trialkyltin, and P¹ is as defined above. C² can also be hydrogen when directly bonded to a heteroatom of Y. A suitable metal catalyst includes palladium(0) or a salt thereof in the presence of a ligand, e.g., triphenylphosphine and a base, e.g., sodium carbonate, and optionally with a suitable co-solvent, e.g., water, suitably at temperature range from room temperature to 150 °C. For example, when C¹ is B(OH)₂ and C² is a bromide, coupling of compounds of formula (IX) with compounds of formula (X) can be effected with tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) in the presence of sodium carbonate in aqueous tetrahydrofuran at 75 °C.



It will be appreciated by persons skilled in the art that certain combinations of coupling groups C¹ and C² in compounds of formula (IX) and (X) and metal catalysts are preferred. Examples of these can be found in Smith, M.B. and March, J., *Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition 2001, John Wiley & Sons. Furthermore, persons skilled in the art will also appreciate that coupling groups, C¹ and C², in compounds of formula (IX) and (X) may be interconverted using known methods.

Alternatively, where Y-C² represents a group NHR¹, i.e., when C² is a hydrogen directly bonded to a heteroatom of Y, compounds of formula (IV) may be prepared by metal-catalysed coupling of a compound of formula (IX) with a compound of formula (X) where C¹ is a suitable coupling group, e.g., boronate [B(OH)₂], halide preferably iodide (I), and P¹ is as defined above. Suitable metal catalysts include palladium(0) or a salt thereof in the presence of a ligand, e.g., tri-*o*-tolylphosphine or a copper salt e.g., copper (I) iodide and a base, e.g., sodium *tert*-butoxide or potassium carbonate, and optionally with a suitable co-solvent, e.g., triethylamine, suitably at temperature range from room temperature to 150 °C. For example, when C¹ is iodide, coupling of compounds of formula (IX) with compounds of formula (X) can be effected with copper (I) iodide in the presence of potassium carbonate in dimethylsulfoxide at 123 °C or tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) and tri-*o*-tolylphosphine in the presence of sodium *tert*-butoxide in dioxan at 100 °C.

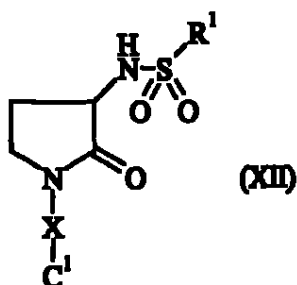
Accordingly, compounds of formula (IX) may be prepared from compounds of formula (XI) where P^1 , L and C^1 are defined as above:



by cyclisation where L represents a leaving group. For example when L is a hydroxyl group, the ring closure may be performed by treatment with an aryl or alkyl phosphine, e.g., tri-
5 butylphosphine, and a dialkyl azodicarboxylate, e.g., diisopropyl azodicarboxylate, in a suitable solvent, e.g. THF (tetrahydrofuran).

Compounds of formula (XI), where L is a hydroxyl group, may be prepared by reacting
10 compounds of formula (VI) with NH_2XC^1 . The reaction is conveniently carried out by addition of a Lewis acid, e.g. trimethylaluminium, to NH_2XC^1 in a suitable solvent e.g. DCM, under an inert atmosphere, e.g., nitrogen, suitably at room temperature followed by addition of a compounds of formula (VI) in a compatible solvent e.g., DCM.

15 There is provided a further process (C) for preparing compounds of formula (I) from compounds of formula (XII)



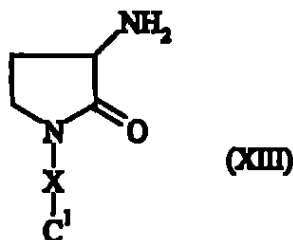
by metal-catalysed coupling of a compound of formula (XII) with a compound of formula (X) where C^1 and C^2 are suitable coupling groups, e.g., boronate $[B(OH)_2]$, halide preferably
20 iodide (I), trifluoromethanesulfonate (OTf) or stannane such as trialkyltin, and P^1 is as defined above. Suitable metal catalysts include copper (I) iodide palladium(0) or a salt thereof in the presence of a ligand, e.g., triphenylphosphine and a base, e.g., sodium carbonate or potassium carbonate, and optionally with a suitable co-solvent, e.g., water, suitably at temperature range from room temperature to 150 °C. For example, when C^1 is $B(OH)_2$ and C^2
25 is a bromide, coupling of compounds of formula (XII) with compounds of formula (X) can be effected with tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) in the presence of sodium carbonate in aqueous tetrahydrofuran at 75 °C.

Alternatively, where $Y-C^2$ represents a group NHR^b , i.e., when C^2 is hydrogen bonded to a
30 nitrogen heteroatom of Y, compounds of formula (I) may be prepared from a compound of

50.

formula (XII) by metal-catalysed coupling of a compound of formula (XII) with a compound of formula (X) where C^1 is a suitable coupling group, e.g., boronate $[B(OH)_2]$, halide preferably iodide (I), and P^1 is as defined above. Suitable metal catalysts include palladium(0) or a salt thereof in the presence of a ligand, e.g., tri-*o*-tolylphosphine or a copper salt e.g., copper (I) iodide and a base, e.g., sodium *tert*-butoxide or potassium carbonate, and optionally with a suitable co-solvent, e.g., triethylamine, suitably at temperature range from room temperature to 150 °C. For example, when C^1 is iodide, coupling of compounds of formula (XII) with compounds of formula (X) can be effected with copper (I) iodide in the presence of potassium carbonate in dimethylsulfoxide at 123 °C or tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) and tri-*o*-tolylphosphine in the presence of sodium *tert*-butoxide in dioxan at 100 °C.

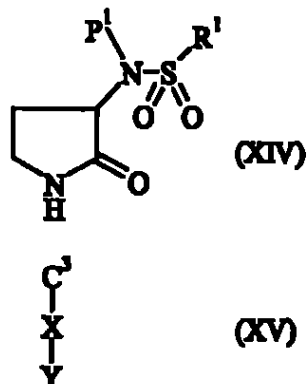
Compounds of formula (XII) may be prepared by reacting compounds of formula (XIII) with a compound of formula (III)



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.

Compounds of formula (XIII) may be prepared by deprotection of compounds of formula (IX) as described above.

There is provided a further process (D) for preparing compounds of formula (I) by coupling of compounds of formula (XIV) with compounds of formula (XV) where C^2 is a suitable coupling group e.g., $B(OH)_2$ or halide such as bromide.



The reaction may be suitably effected under metal catalysis (e.g., copper salt such as $Cu(OAc)_2$ or $CuCl$) in the presence of a base, e.g., triethylamine or K_2CO_3 , in a suitable

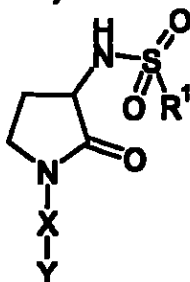
51

solvent, e.g., DCM or xylene, and optionally in the presence of molecular sieves or another base e.g., tri[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]amine at temperature range from room temperature to 200 °C.

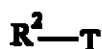
- 5 There is provided a further process (E) for the synthesis of compounds of formula (XII) by coupling of a compound of formula (XIV) with C³-X-C¹ using process described above.

- Compounds of formula (XIV) may be prepared from the known 3-aminopyrrolidin-2-one or a salt thereof using methods well known to those skilled in the art, see for example Synthesis of (+)-azetidine-2-carboxylic acid and 2-pyrrolidinone derivatives Yamada, Yasuhiro; Emori, Tomio; Kinoshita, Shinichi; Okada, Hirotsuke. Fac. Eng., Osaka Univ., Suita, Japan. Agr. Biol. Chem. (1973), 37(3), 649-52.

- There is provided a further process (F) for preparing compounds of formula (I) where R² is a substituent other than hydrogen, which comprises reacting a compound of formula (XVI) with a compound of formula (XVII):



(XVI)



(XVII)

- 20 wherein R¹ and R² are defined as above and T is a suitable leaving group such as a halide, e.g. bromide. The reaction is effected in a suitable organic solvent, e.g. THF, DMF, in the presence of a base, e.g. LiHMDS (lithium hexamethyldisilylamide), potassium carbonate or sodium carbonate at a temperature range from -78°C to +50°C, preferably -78°C to room temperature. Furthermore, it will be appreciated that the substituent R², other than hydrogen, may be introduced at various intermediate stages by methods well known to those skilled in the art.

Compounds of formula (XVI) may be prepared according to the methods described above for a compound of formula (I) where R² represents hydrogen.

30

It will be appreciated by those skilled in the art that compounds of formula (I) or a solvate thereof may be synthesized from appropriate intermediates via solid phase chemistry processes.

It will be appreciated by persons skilled in the art that compounds containing suitable R^a and R^b groups may be converted into their corresponding compounds where Y is a heterocycle. Examples of these interconversions can be found in Smith, M.B. and March, J., *Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition 2001, John Wiley & Sons.

5

Those skilled in the art will appreciate that in the preparation of the compound of formula (I) or a solvate thereof it may be necessary and/or desirable to protect one or more sensitive groups in the molecule or the appropriate intermediate 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-butyloxycarbonyl (Boc), isopropylloxycarbonyl, cyclohexyloxycarbonyl) and alkyl or aralkyl 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-butyldimethylsilyl; alkyl ethers such as tetrahydropyranyl or tert-butyl; or esters such as acetate.

25

Various intermediate compounds used in the above-mentioned process, including but not limited to certain compounds of formulae (II), (IV), (V), (IX), (XI), (XII), (XIII), and (XIV) 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.

All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

30

53

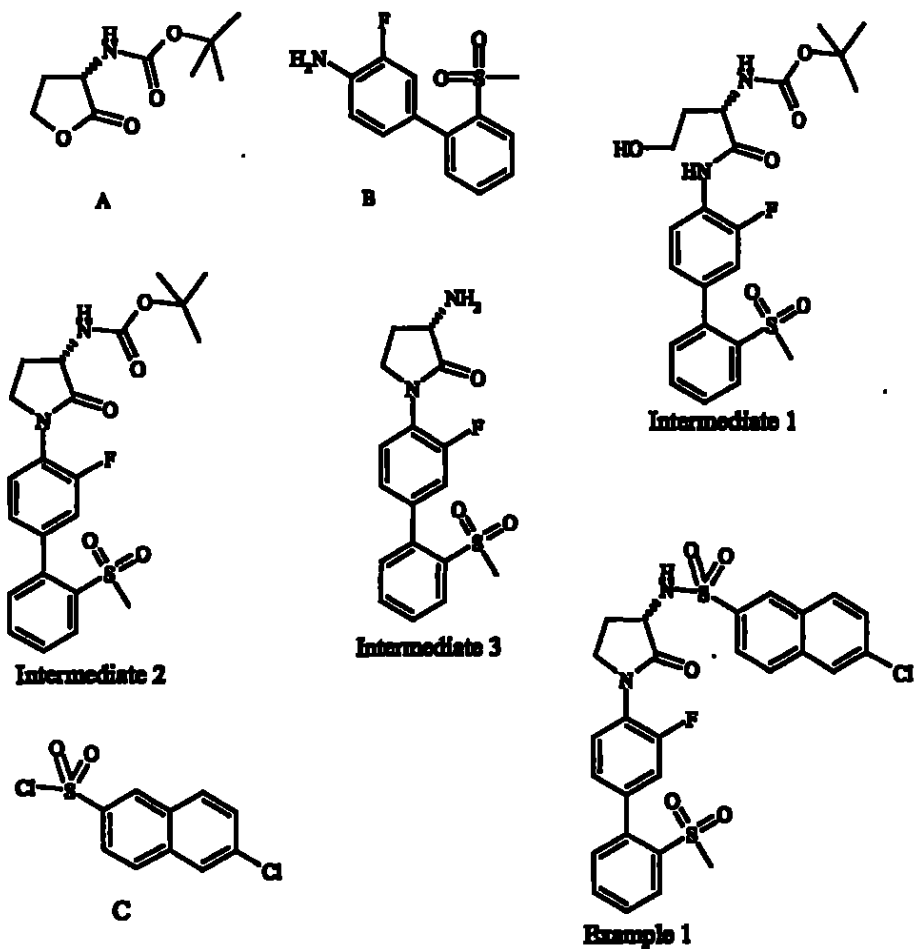
Examples

Abbreviations

THF	Tetrahydrofuran
5 TFA	Trifluoroacetic acid
DCM	Dichloromethane
BOC	t-Butyloxycarbonyl
Cbz or Z	Benzylloxycarbonyl
HOBT	1-Hydroxybenzotriazole
10 br	broad
m	multiplet
q	quartet
s	singlet
t	triplet
15	

Example 1

6-Chloro-N-((3S)-1-([3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide



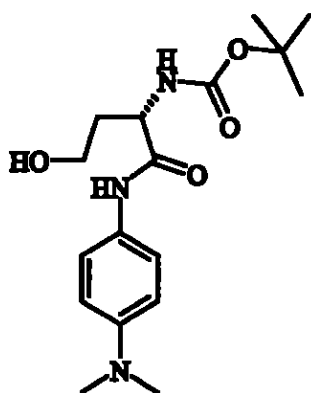
54

The amine, (3S)-3-Amino-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]pyrrolidin-2-one, (0.042g) was dissolved in anhydrous DCM (2ml) at room temperature. To this solution was added pyridine (0.012ml) and (C) 6-chloro-2-naphthyl sulfonyl chloride¹. The reaction mixture was stirred at room temperature for 19h. After this time the organic phase was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The separated organic layer was washed and concentrated under reduced pressure to give the crude product as a yellow glass which was subsequently purified using mass directed preparative h.p.l.c. to give the title compound (0.046g) as a white solid.

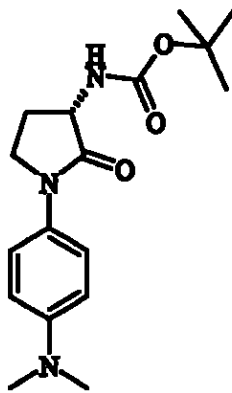
10 Mass spectrum: Found: MH⁺ 573
H.p.l.c. (1) Rt 3.52min

Example 2:

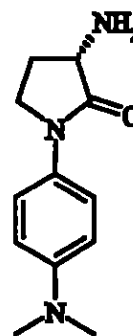
15 6-Chloro-N-((3S)-1-[4-(dimethylamino)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide



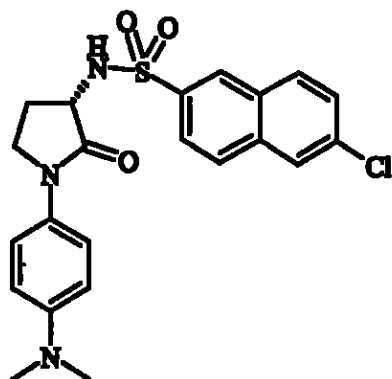
Intermediate 1



Intermediate 2



Intermediate 3



Example 2

55

(3S)-3-Amino-1-[4-(dimethylamino)phenyl]pyrrolidin-2-one (0.0074g) was dissolved in anhydrous DCM (2ml) at room temperature. To this solution was added pyridine (0.005ml) and 6-chloro-2-naphthyl sulfonylchloride¹ (0.014g). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18h and then evaporated under a stream of nitrogen. The resultant residue was dissolved in 1:1 mixture of DMSO:methanol (0.5ml) and purified by mass directed preparative h.p.l.c. to give the title compound (0.007g) as a white solid.

Mass spectrum: Found: MH⁺ 444

H.p.l.c. Rt 3.44min

Using similar chemistry, the following compounds were prepared:

10

Example 3

(R)-2-(5-Chlorothiophen-2-yl)-N-((3S)-1-(5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 538

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

Example 4

(R)-2-(5-Chlorothiophen-2-yl)-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide

20 Mass spectrum: Found: MH⁺ 554

H.p.l.c. (1) Rt 3.29min

Example 5

5-Chloro-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)-1-benzofuran-2-sulfonamide

25 Mass spectrum: Found: MH⁺ 563

H.p.l.c. (1) Rt 3.19min

Example 6

30 N-((3S)-1-[3-Fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)isquinoline-5-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 540

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

35 Example 7

(R)-2-(4-Chlorophenyl)-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 549

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

40

Example 8

56

5'-Chloro-N-[(3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 611

H.p.l.c. (1) Rt 3.48min

5

Example 9

6-(Dimethylamino)-N-[(3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 582

10 H.p.l.c. (1) Rt 3.25min

Example 10

N-[(3S)-1-[3-Fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]quinoline-8-sulfonamide

15 Mass spectrum: Found: MH^+ 540

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

Example 11

6-Chloro-N-[(3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-

20 1-benzothiophene-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 579

H.p.l.c. (1) Rt 3.40min

Example 12

25 5-Chloro-N-[(3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 579

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

30 Example 13

6-Chloro-N-[(3S)-1-(4-{2-[(dimethylamino)methyl]-1H-imidazol-1-yl}-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide formate salt (1:1)

Mass spectrum: Found: MH^+ 548

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

35

Example 14

(1E)-2-(5-Chlorothiophen-2-yl)-N-[(3S)-1-(4-{2-[(dimethylamino)methyl]-1H-imidazol-1-yl}-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]prop-1-ene-1-sulfonamide formate salt (1:1)

Mass spectrum: Found: MH^+ 538

40 H.p.l.c. (1) Rt 2.46min

Example 15

5X

N-[(3S)-1-[2'-(Aminosulfonyl)-3-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-6-chloro-1-benzothiophene-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 580

H.p.l.c. (1) Rt 3.37min

5

Example 16

4'-[(3S)-3-([(1E)-2-(5-Chlorothiophen-2-yl)prop-1-enyl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 570

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

Example 17

(E)-2-(5-Chlorothiophen-2-yl)-N-[(3S)-1-[5-(2-nitrophenyl)pyridin-2-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide

15 Mass spectrum: Found: MH⁺ 503

H.p.l.c. (1) Rt 3.50min

Example 18

(E)-2-(5-Chlorothiophen-2-yl)-N-[(3S)-1-[3-fluoro-2'-nitro-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide

20 Mass spectrum: Found: MH⁺ 520

H.p.l.c. (1) Rt 3.44min

Example 19

25 4'-[(3S)-3-([(E)-2-(5-Chlorothiophen-2-yl)ethenyl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3'-fluoro-N-methyl-1,1'-biphenyl-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 568

H.p.l.c. (1) Rt 3.31min

30 Example 20

4'-[(3S)-3-([(E)-2-(5-Chlorothiophen-2-yl)ethenyl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 568

H.p.l.c. (1) Rt 3.31min

35

Example 21

(E)-2-(5-Chlorothiophen-2-yl)-N-[(3S)-1-[5-[2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]pyridin-2-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 551

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

Example 22

(E)-N-((3S)-1-[5-(2-*tert*-Butylphenyl)pyridin-2-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)-2-(5-chlorothien-2-yl)ethanesulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 514

H.p.l.c. (1) Rt 3.90min

5

Example 23

5-Chloro-N-((3S)-1-[5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)-1-benzofuran-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 545

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

Example 24

(E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)-N-((3S)-2-oxo-1-[5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]pyridin-2-yl]pyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide

15 Mass spectrum: Found: MH⁺ 526

H.p.l.c. (1) Rt 3.73min

Example 25

2-(6-[(3S)-3-([(E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)ethenyl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]pyridin-3-yl)-N,N-dimethylbenzamide

20 Mass spectrum: Found: MH⁺ 529

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

Example 26

25 (E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[5-(2-cyanophenyl)pyridin-2-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 483

H.p.l.c. (1) Rt 3.47min

30 **Example 27**

2-(6-[(3S)-3-([(E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)ethenyl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]pyridin-3-yl)benzenesulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 537

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

35

Example 28

2-(6-[(3S)-3-([(E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)ethenyl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]pyridin-3-yl)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 565

40 H.p.l.c. (1) Rt 3.42min

Example 29

SA

2-[6-[(3S)-3-([(E)-2-(5-Chlorothiën-2-yl)ethenyl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]pyridin-3-yl]-N-methylbenzenesulfonamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 553

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

5

Example 30

(E)-2-(5-Chlorothiën-2-yl)-N-[(3S)-1-(5-[2-[methyl(methylsulfonyl)amino]phenyl]pyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 567

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

Example 31

(E)-2-(5-Chlorothiën-2-yl)-N-[(3S)-1-(5-[2-isopropoxyphenyl]pyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide

15 Mass spectrum: Found: MH^+ 518

H.p.l.c. (1) Rt 3.79min

Example 32

6-Chloro-N-[(3S)-2-oxo-1-(5-phenylpyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

20 Mass spectrum: Found: MH^+ 562

H.p.l.c. (1) Rt 3.42min

Example 33

5-Chloro-N-[(3S)-1-(5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]fieno[2,3-b]pyridine-2-sulfonamide

25 Mass spectrum: Found: MH^+ 472

H.p.l.c. (1) Rt 3.79min

Example 34

30 4-Cyano-N-[(3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]benzenesulfonamide

Mass spectrum: Found: MNH_4^+ 531

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

35 **Example 35**

3-Cyano-N-[(3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]benzenesulfonamide

Mass spectrum: Found: MNH_4^+ 531

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

40

Example 36

6-Chloro-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)-1-benzofuran-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 563

5 H.p.l.c. (1) Rt 3.35min

Example 37

6-Chloro-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)thieno[3,2-b]pyridine-2-sulfonamide

10 Mass spectrum: Found: MH^+ 580

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

Example 38

5-Chloro-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)thieno[3,2-b]pyridine-2-sulfonamide

15 Mass spectrum: Found: MH^+ 580

H.p.l.c. (1) Rt 3.19min

Example 39

20 (1E)-2-(5-Chlorothiophen-2-yl)-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)prop-1-ene-1-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MNH_4^+ 586

H.p.l.c. (1) Rt 3.37min

Example 40

tert-Butyl [((1E)-2-(5-Chlorothiophen-2-yl)ethenyl)sulfonyl]((3S)-1-(5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)amino]acetate

Example 3 (0.05g) was dissolved in anhydrous DMF (1ml) in a reaction vial. *tert*-Butoxycarbonylbromosuccinate (0.029g) was added, followed by potassium carbonate (0.037g) and the mixture was stirred at ambient temperature for 21h. The reaction mixture was diluted with DCM, and washed with aqueous saturated sodium bicarbonate. The organic layer was separated and concentrated under reduced pressure to give the title compound (0.049g) as a clear oil.

Mass spectrum: Found: MH^+ 652

35 H.p.l.c. (1) Rt 3.81min

Using similar chemistry, the following compounds were prepared:

Example 41

[((1E)-2-(5-Chlorothiophen-2-yl)ethenyl)sulfonyl]((3S)-1-(5-[2-

40 (methylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)amino]acetic acid

Mass spectrum: Found: MH^+ 610

H.p.l.c. (1) Rt 3.41min

68

Example 42

(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-((3S)-1-{5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-yl}-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(2-morpholin-4-ylethyl)ethanesulfonamide formate salt (1:1)

5 Mass spectrum: Found: MH^+ 651

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

Example 43

2-(((E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)ethenyl)sulfonyl)((3S)-1-{5-[2-

10 (methylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-yl}-2-oxopyrrolidin-3-yl)amino)acetamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 595

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

Example 44

15 *tert*-Butyl [(E)-2-(5-chlorothiien-2-yl)ethenyl)sulfonyl)((3S)-1-{3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxopyrrolidin-3-yl)carbamate

Mass spectrum: Found: MH^+ 655

H.p.l.c. (1) Rt 3.69min

20 **Example 45**

(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-((3S)-1-{3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxopyrrolidin-3-yl)-N-(2-morpholin-4-ylethyl)ethanesulfonamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 668

H.p.l.c. (1) Rt 2.88min

25

Example 46

2-(((E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)ethenyl)sulfonyl)((3S)-1-{3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxopyrrolidin-3-yl)amino)acetamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 612

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

Example 47

tert-Butyl (((E)-2-(5-chlorothiien-2-yl)ethenyl)sulfonyl)((3S)-1-{3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl}-2-oxopyrrolidin-3-yl)amino)acetate

35 Mass spectrum: Found: MH^+ 669

H.p.l.c. (1) Rt 3.91min

Example 48

(((E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)ethenyl)sulfonyl)((3S)-1-{5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-yl}-2-oxopyrrolidin-3-yl)amino)acetic acid

40

Example 40 (0.0497g) was dissolved in anhydrous DCM (0.5ml). Trifluoroacetic acid (0.50ml) was added and the mixture was stirred at ambient temperature for 1.5h. The

reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was then purified using SPE (silica, eluting with DCM, diethyl ether, ethyl acetate and acetonitrile) to give the title compound (0.03g) as a cream solid.

Mass spectrum: Found: MH^+ 596

5 H.p.l.c. (1) Rt 3.53min

Using similar chemistry and Example 47, the following was prepared:

Example 49

10 [(1*S*)-2-(5-Chlorothiophen-2-yl)ethenylsulfonyl] [(3*S*)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]amino)acetic acid

Mass spectrum: Found: MH^+ 613

H.p.l.c. (1) Rt 3.53min

Example 50

15 4'-[(*S*)-3-(6-Chloro-naphthalene-2-sulphonylamino)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-3'-fluoro-biphenyl-3-carboxylic acid amide

A solution of 6-chloro-naphthalene-2-sulphonic acid [(*S*)-1-(2-fluoro-4-iodophenyl)-2-oxo-pyrrolidin-3-yl]-amide (0.083g), 3-(aminocarbonyl)phenyl boronic acid (0.03g) and tetrakis(triphenyl)phosphinepalladium(0) (0.01g) in DME (5ml) containing 0.5M sodium carbonate solution (1ml) was degassed with nitrogen and then stirred for 18h at ambient temperature. The mixture was then heated at 80°C for 4h, allowed to cool and concentrated under reduced pressure. The residue was purified using flash column chromatography (silica, eluting with DCM followed by ethyl acetate) to give the title compound (0.066g) as a cream solid.

25 Mass spectrum: Found: MH^+ 538

H.p.l.c. (1) Rt 3.31min

Using similar chemistry, the following was prepared:

Example 51

30 6-Chloro-naphthalene-2-sulphonic acid [(*S*)-1-[5-(2-methylsulphonylphenyl)-thiazol-2-yl]-2-oxo-pyrrolidin-3-yl]amide

Mass spectrum: Found: MH^+ 530

H.p.l.c. (1) Rt 3.58min

35 Example 52

6-Chloro-naphthalene-2-sulphonic acid [(*S*)-1-[5-(2-methanesulphonylphenyl)-thiazol-2-yl]-2-oxo-pyrrolidin-3-yl]amide

To a solution of Example 51 (0.085g) in DCM (5ml) was added *meta*-chloroperbenzoic acid (0.102g) and the solution was stirred for 4h then washed with saturated sodium carbonate solution. The organic layer was separated, dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified using flash column chromatography (silica,

13

eluting with DCM, DCM:ethyl acetate 5:1) to give the title compound (0.032g) as a white solid.

Mass spectrum: Found: MH^+ 562

H.p.l.c. (1) Rt 3.35min

5

Example 53

3-(Aminomethyl)-N-[(3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]benzenesulfonamide

Example 35 (0.109g) was dissolved in ethanol (4.5ml) and dilute hydrochloric acid (2N, 0.5ml). To this solution, was added 20% palladium hydroxide on carbon (0.0086g) and the resulting suspension was stirred under hydrogen (60 psi) at 60°C for 60h. The catalyst was filtered through Celite® and the volatile components of the filtrate removed under reduced pressure. The residue was purified by ion exchange solid phase extraction (eluting with with methanol and then 10% aqueous ammonia in methanol) to give the title compound (0.066g) as an off-white gum.

Mass spectrum: Found: MH^+ 518

H.p.l.c. (1) Rt 2.17min

Using Example 34 and similar chemistry, the following was prepared:

20 **Example 54**

4-(Aminomethyl)-N-[(3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]benzenesulfonamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 518

H.p.l.c. (1) Rt 2.24min

25

Example 55

6-Chloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-pyridin-4-ylphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

A solution of Intermediate 70 (0.242g) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.025g) in dimethoxyethane (purged with nitrogen, 10ml) was stirred at room temperature for 10min under nitrogen. Pyridine-4-boronic acid (0.66g) was added followed by 0.5M sodium carbonate (2.7ml). The resulting mixture was heated for 18h at 80-85°C. The cooled solution was diluted with DCM and filtered through a hydrophobic frit. The filtrate was added to a SCX-2 SPE column (silica, eluting with methanol and then 2M ammonia in methanol) to give the title compound (0.14g) as a peach coloured solid.

Mass spectrum: Found: MH^+ 496

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

Using similar chemistry, the following were prepared:

40 **Example 56**

6-Chloro-N-[(3S)-1-[4-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

68

Mass spectrum: Found: MH^+ 557

H.p.l.c. (1) Rt 3.46min

Example 57

- 5 6-Chloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-pyridin-3-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 496

H.p.l.c. (1) Rt 3.22min

10 Example 58

- 6-Chloro-N-[(3S)-1-[2-fluoro-4-(6-methoxypyridin-3-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 526

H.p.l.c. (1) Rt 3.53min

15

Example 59

- 6-Chloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-(4-propylpyridin-3-yl)phenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 538

- 20 H.p.l.c. (1) Rt 3.48min

Example 60

- 6-Chloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-[6-(methylthio)pyridin-3-yl]phenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

- 25 Mass spectrum: Found: MH^+ 542

H.p.l.c. (1) Rt 3.74min

Example 61

- N-[(3S)-1-[4-(5-Bromopyridin-3-yl)-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-6-

- 30 chloronaphthalene-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 576

H.p.l.c. (1) Rt 3.68min

Example 62

- 35 6-Chloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-(4-methoxypyridin-3-yl)phenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 526

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

40 Example 63

- 6-Chloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-pyrimidin-5-yl)phenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

65

Mass spectrum: Found: MH^+ 497
H.p.l.c. (1) Rt 3.12min

Example 64

- 5 N-((3S)-1-[3'-(Aminomethyl)-3-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)-6-chloronaphthalene-2-sulfonamide
Mass spectrum: Found: MH^+ 524
H.p.l.c. (1) Rt 2.79min

10 Example 65

6-Chloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(3-furyl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide
Mass spectrum: Found: MH^+ 485
H.p.l.c. (1) Rt 3.55min

15

Example 66

6-Chloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(4-methylthien-2-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide
Mass spectrum: Found: MH^+ 515

- 20 H.p.l.c. (1) Rt 3.79min

Example 67

6-Chloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-thien-3-ylphenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

- 25 Mass spectrum: Found: MH^+ 501
H.p.l.c. (1) Rt 3.90min

Example 68

6-Chloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(5-methylthien-2-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-

- 30 yl)naphthalene-2-sulfonamide
Mass spectrum: Found: MH^+ 515
H.p.l.c. (1) Rt 3.70min

Example 69

- 35 6-Chloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(4-methylthien-3-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide
Mass spectrum: Found: MH^+ 515
H.p.l.c. (1) Rt 3.86min

40 Example 70

6-Chloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(3-furylthien-2-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

66

Mass spectrum: Found: MH^+ 529
H.p.l.c. (1) Rt 3.62min

Example 71

- 5 6-Chloro-N-[(3S)-1-[4-(5-chlorothiien-2-yl)-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide
Mass spectrum: Found: MH^+ 535
H.p.l.c. (1) Rt 4.01min

10 Example 72

6-Chloro-N-[(3S)-1-[4-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide
Mass spectrum: Found: MH^+ 514
H.p.l.c. (1) Rt 3.40min

15

Example 73

6-Chloro-N-[(3S)-1-[2-fluoro-4-(5-methyl-2-furyl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide
Mass spectrum: Found: MH^+ 499

- 20 H.p.l.c. (1) Rt 3.70min

Example 74

6-Chloro-N-[(3S)-1-(3-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

- 25 Mass spectrum: Found: MH^+ 495
H.p.l.c. (1) Rt 3.68min

Example 75

(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-[(3S)-1-[4-{2-[(dimethylamino)methyl]-1H-imidazol-1-yl}-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide bis(trifluoroacetate)

- 30 To a solution of Intermediate 72 (0.245g) in DCM (10ml) was added trifluoroacetic acid (1ml). The solution was stirred for 1h, and then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in acetonitrile (10ml). A 5ml aliquot was taken and diluted with acetonitrile (5ml). To this was added *N,N*-diisopropylethylamine (0.332ml) and (E)-2-(5-chlorothiien-2-yl)ethanesulfonyl chloride (0.071g). After stirring for 18h at room temperature under nitrogen, the reaction mixture was loaded onto a SCX-2 SPE column (silica, eluting with methanol and then 0.5M ammonia in methanol) to give an impure sample of the title compound. Further purification using mass directed preparative h.p.l.c. provided a pure sample of the title compound (0.052g) as a white solid.
- 40 Mass spectrum: Found: MH^+ 524
H.p.l.c. (1) Rt 2.45min

¹H NMR in DMSO: 8.10.08 (1H, br.s), 8.08(1H, d), 7.70-7.62(2H, m), 7.61(1H, d), 7.51(1H, d), 7.43(1H, d), 7.42(1H, dd), 7.25(1H, d), 7.20(1H, d), 7.00(1H, d), 4.48(2H, s), 4.29(1H, m), 3.79(1H, m), 3.68(1H, t), 2.81(6H, s), 2.54(1H, m), 2.05(1H, m) ppm.

5 **Example 76**

6-Chloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(1-oxypyridin-4-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

To a solution of Example 55 (0.045g) in DCM was added (57-86%) 3-chloroperbenzoic acid (0.031g). The mixture was stirred for 18h at room temperature then diluted with DCM and
10 washed with 10% sodium bicarbonate. The organic phase was passed through a hydrophobic frit and loaded onto a SPE column (silica, eluting with diethyl ether, ethyl acetate, acetone and finally methanol) to give the title compound (0.025g) as a tan coloured solid.

Mass spectrum: Found: MH⁺ 512

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

15

Example 77

6-Chloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

A mixture of 2-bromo-1-methylimidazole (0.161g), potassium acetate (0.294g), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene dichloro palladium(II) complex with DCM (0.041g) and bispinacolatodiboron (0.279g) in dimethoxyethane (12.5ml, degassed) was heated at 80°C for 6h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between ethyl acetate and 50% saturated sodium chloride solution. The separated organic phase was dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced pressure
20 to give 1-methyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-imidazole (0.358g). This was dissolved in dimethoxyethane (17ml, degassed) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.115g), was added. After 5min, potassium acetate (0.294g), Intermediate 70 (0.46g) and water (4ml) were added and the mixture heated at 80°C for 84h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue
30 partitioned between DCM and water. The organic phase was passed through a hydrophobic frit and loaded onto a SPE SCX-2 column (silica, eluting with methanol and then 0.5M ammonia in methanol) to give the title compound (0.045g) as a brown solid.

Mass spectrum: Found: MH⁺ 499

H.p.l.c. Rt 2.65min

35

Example 78

6-Chloro-N-((3S)-1-[4-(2-chloropyridin-3-yl)-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

To a solution of Intermediate 74 (0.067g) in DCM (20ml) was added trifluoroacetic acid (1ml). After stirring for 1.5h the solution was concentrated under reduced pressure to give (3S)-3-amino-1-[4-(2-chloropyridin-3-yl)-2-fluorophenyl]pyrrolidin-2-one trifluoroacetate (0.083g). This material was suspended in acetonitrile (7.5ml), and N,N-

68

diisopropylethylamine (0.116ml) and 6-chloro-2-naphthyl sulfonyl chloride¹ (0.044g) were added and the resultant solution was stirred at room temperature for 72h under nitrogen. After removal of the solvent, the residue was partitioned between DCM and saturated sodium hydrogen carbonate solution. The organic phase was dried (using a hydrophobic frit) and loaded onto a SPE column (silica, eluting with DCM, diethyl ether, ethyl acetate) to give the title compound (0.023g) as a white solid
Mass spectrum: Found: MH⁺ 530
H.p.l.c. Rt 3.44min

10 Example 79

6-Chloro-N-[(3S)-1-[4-(2-cyanopyridin-3-yl)-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

Using Intermediate 75 and the synthetic procedure described for Example 78 above, provided the title compound (0.029g) as a pale gum.

15 Mass spectrum: Found: MH⁺ 521

H.p.l.c. Rt 3.36min

Example 80

(E)-N-[(3S)-1-[4-(3-Chloropyridin-4-yl)-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]-2-(5-chlorothiophen-2-yl)ethanesulfonamide

A suspension of Intermediate 76 (0.205g) in acetonitrile (10ml) was treated with *N,N*-diisopropylethylamine (0.24ml) and the resulting solution cooled in an ice bath. (*E*)-2-(5-chlorothiophen-2-yl)ethanesulfonyl chloride (0.068g) was added and the solution left to warm to room temperature over 18h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified using SPE (silica, eluting with DCM, diethyl ether, and finally ethyl acetate) to give an impure sample of the title compound. Further purification using SPE (eluting with methanol and then 0.5M ammonia in methanol) gave the title compound (0.100g) as a tan oil.

25 Mass spectrum: Found: MH⁺ 512

30 H.p.l.c. Rt 3.36min

Example 81

6-Chloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-pyrimidin-2-ylphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

35 Using Intermediate 77, 6-chloro-2-naphthyl sulfonyl chloride, and the synthetic procedure described for Example 78, provided the title compound as a buff solid.

Mass spectrum: Found: MH⁺ 497

H.p.l.c. Rt 3.45min

40 Example 82

6-Chloro-N-[(3S)-1-[4-(3-chloropyridin-2-yl)-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

Using Intermediate 78, 6-chloro-2-naphthyl sulfonyl chloride, and the synthetic procedure described for Example 78, provided the title compound as a white foam.

Mass spectrum: Found: MH^+ 530

H.p.l.c. Rt 3.55min

5

Example 83

6-chloro-N-((3S)-1-[4-(3-Chloropyridin-4-yl)-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

Using Intermediate 71, 3-chloro-4-pyridineboronic acid pentahydrate, and the synthetic procedure described for Example 55, provided the title compound as an off white solid.

Mass spectrum: Found: MH^+ 530

H.p.l.c. Rt 3.46min

Example 84

15 6-Chloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide formate

Using Intermediate 70, 4-bromo-1-methyl-1H-imidazole, and the synthetic procedure described for Example 77, provided the title compound as a tan gum.

Mass spectrum: Found: MH^+ 499

20 H.p.l.c. Rt 2.81min

Example 85

6-Chloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide

25 Using Intermediate 70, 5-bromo-1-methyl-1H-imidazole and the synthetic procedure described for Example 77, provided the title compound as a maroon oil.

Mass spectrum: Found: MH^+ 499

H.p.l.c. Rt 2.81min

30 **Example 86**

2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)-1,3-thiazole-5-sulfonamide

To a solution of Intermediate 65 (0.1332g) in dry THF (3ml) at -78°C under nitrogen, *n*-butyllithium (1.6M in hexanes, 0.46ml) was added. After stirring for 25min, sulphur dioxide
35 was condensed into the reaction for about 10mi and the mixture was then allowed to warm to room temperature and concentrated under reduced pressure. The resultant solid was stirred with *N*-chlorosuccinimide (0.108g) in dry DCM (5ml) for 5h, filtered and concentrated under reduced pressure to give the crude 2-(5'-chlorothiien-2'-yl)-2-thiazolyl-5-sulfonyl chloride (0.203g) as a yellow solid.

40 A mixture of (3S)-3-amino-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]pyrrolidin-2-one (0.019g), the crude 2-(5'-chlorothiien-2'-yl)-2-thiazolyl-5-sulfonyl chloride (0.032g) and pyridine (0.015ml) in acetonitrile (0.5ml) was sonicated for 2min and stirred at room

69

temperature for 18h. The reaction mixture was evaporated under a stream of nitrogen to give a brown residue (0.040g) that was purified using mass directed preparative h.p.l.c. to give the title compound (0.0069g) as fine off white crystals.

Mass spectrum: Found: MH^+ 612

5 H.p.l.c. (1) Rt 3.48 min

Using 2-chlorothiopheno[3,2-b]thiophene* and similar chemistry, the following compounds were prepared and isolated from the same reaction:

*Bugge, Andreas, Chem. Scr. (1972), 2(3), 137-42

10 Example 87

5-Chloro-N-[(3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]thieno[3,2-b]thiophene-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MNH_4^+ 602

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

15

Example 88

2-Chloro-N-[(3S)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]thieno[3,2-b]thiophene-3-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MNH_4^+ 602

20 H.p.l.c. (1) Rt 3.28 min

Example 89

6-Chloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-iodophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

- 25 (3S)-3-Amino-1-(2-fluoro-4-iodophenyl)pyrrolidin-2-one hydrochloride (2.67g) was suspended in DCM (80ml). N,N-diisopropylethylamines (2.13g) was added, followed by 6-chloro-naphthyl-2-sulfonyl chloride¹ (1.97g). The solution was stirred for 18h at room temperature, then poured onto SCX-2 SPE columns and washed with DCM. The DCM was concentrated under reduced pressure. Crystallisation from methanol/diethyl ether (1:1) gave
- 30 the title compound (1.4g) as white needles. Further material (1.56g) was obtained from the mother liquors by purification by BiotageTM chromatography (eluting with DCM then cyclohexane:ethyl acetate 2:1).

Mass spectrum: Found: MH^+ 545

H.p.l.c. (1) Rt 3.60min

- 35 Using similar chemistry, the following were also prepared:

Example 90

(E)-2-(5-Chlorothiophen-2-yl)-N-[(3S)-1-(5-iodopyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide

- 40 Mass spectrum: Found: MH^+ 510

H.p.l.c. (1) Rt 3.54min

Example 91

6-Chloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-iodophenyl)-2-oxopyrrolidinyl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 548

5 H.p.l.c. (1) Rt 3.65min

Example 92

5'-Chloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-iodophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide

10 Mass spectrum: Found: MH⁺ 580

H.p.l.c. (1) Rt 3.80min

Example 93

2-(5-Chloro-2-thienyl)-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-iodophenyl)-2-oxopyrrolidinyl]ethanesulfonamide

15 Mass spectrum: Found: MH⁺ 528

H.p.l.c. (1) Rt 3.59min

Example 94

20 6-Chloro-N-[(3R)-1-(2-fluoro-4-nitrophenyl)-2-oxopyrrolidinyl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 468

H.p.l.c. (1) Rt 3.45min

25 **Example 95**

(R)-2-(5-Chloro-2-thienyl)-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-nitrophenyl)-2-oxopyrrolidinyl]ethanesulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 444

H.p.l.c. (1) Rt 3.30min

30

Example 96

5'-Chloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-nitrophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-2,2'-bithiophene-5-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 500

35 H.p.l.c. (1) Rt 3.60min

Example 97

6-Chloro-N-[(3S)-1-(4-cyano-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide

40 Mass spectrum: Found: MH⁺ 447

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

Example 98

(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-[(3S)-1-(4-cyano-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 424

5 H.p.l.c. (1) Rt 3.19min

Example 99

2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-[(3S)-1-(4-cyano-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide

10 Mass spectrum: Found: MH⁺ 426

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

Example 100

(E)-2-(5-Chloro-2-thienyl)-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-isopropenylphenyl)-2-oxopyrrolidinyl]ethanesulfonamide

15 Mass spectrum: Found: MH⁺ 441

H.p.l.c. (1) Rt 3.53min

Example 101

20 6-Chloro-N-[(3S)-1-(2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

Obtained as a biproduct from a boronic acid coupling. Purification by preparative h.p.l.c. gave the title compound as a white solid.

LC/MS ESI Rt 1.51mins no ion seen

Example 102

N-[(3S)-1-(4-Bromo-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidinyl]-6-chloro-2-naphthalenesulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 501

H.p.l.c. (1) Rt 3.84min

Example 103

6-Chloro-N-[(3S)-1-(3-fluoro-4-(4-morpholinyl)phenyl)-2-oxopyrrolidinyl]-2-naphthalenesulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 504

H.p.l.c. (1) Rt 3.41min

35

Example 104

4-[(3S)-3-([(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)ethenyl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluoro-N,N-dimethylbenzamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 470

40 H.p.l.c. (1) Rt 2.89min

Example 105

73

(E)-2-(5-Chloro-2-thienyl)-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(1-pyrrolidinylcarbonyl)phenyl]-2-oxopyrrolidinyl)ethanesulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 498

H.p.l.c. (1) Rt 3.01min

5

Example 106

6-[(3S)-3-([(E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)ethenyl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]nicotinamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 427

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

Example 107

4-[(3S)-3-([(E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)ethenyl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluorobenzamide

15 Mass spectrum: Found: MH⁺ 442

H.p.l.c. (1) Rt 3.80min

Example 108

4-[(3S)-3-([(E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)ethenyl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluoro-N-methylbenzamide

20 Mass spectrum: Found: MH⁺ 456

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

Example 109

25 4-[(3S)-3-([(6-Chloro-1-benzothien-2-yl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluoro-N,N-dimethylbenzamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 494

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

30 Example 110

4-[(3S)-3-([(1E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)prop-1-enyl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluoro-N,N-dimethylbenzamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 484

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

35

Example 111

4-[(3S)-3-([(6-Chloro-1-benzothien-2-yl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluoro-N-isopropyl-N-methylbenzamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 522

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

Example 112

74

(E)-N-[(3S)-1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-2-(5-chlorothiien-2-yl)ethanesulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 441

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

5 Using similar chemistry, the following was prepared:

Example 113

(E)-N-[(3S)-1-(5-Acetylpyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-2-(5-chlorothiien-2-yl)ethanesulfonamide

10 Mass spectrum: Found: MH⁺ 426

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

Example 114

N-[4-[(3S)-3-[[[(E)-2-(5-Chloro-2-thienyl)ethenyl]sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidinyl]-3-fluorophenyl]acetamide

15

Mass spectrum: Found: MH⁺ 458

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

Example 115

N-[4-[(3S)-3-[[[(E)-2-(5-Chloro-2-thienyl)ethenyl]sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidinyl]-3-fluorophenyl]propanamide

20

Mass spectrum: Found: MH⁺ 472

H.p.l.c. (1) Rt 3.09min

Example 116

N-[4-[(3S)-3-[[[(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)ethenyl]sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluorophenyl]-2-methylpropanamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 486

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

30

Example 117

N-[4-[(3S)-3-[[[(6-Chloro-1-benzothiien-2-yl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidinyl]-3-fluorophenyl]acetamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 482

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

Example 118

N-[4-[(3S)-3-[[[(6-Chloro-1-benzothiien-2-yl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidinyl]-3-fluorophenyl]propanamide

40 Mass spectrum: Found: MH⁺ 496

H.p.l.c. (1) Rt 3.28min

75
78

Example 119

N-[4-((3S)-3-(((6-Chloro-1-benzothien-2-yl)sulfonyl)amino)-2-oxopyrrolidinyl)-3-fluorophenyl]-2-methylpropanamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 510

5 H.p.l.c. (1) Rt 3.36min

Example 120

(R)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-((3S)-1-(2-fluoro-4-[formyl(isopropyl)amino]phenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide

10 Mass spectrum: Found: MH⁺ 484

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

Example 121

6-Chloro-N-((3S)-1-(2-fluoro-4-[formyl(isopropyl)amino]phenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-1-benzothiophene-2-sulfonamide

15 Mass spectrum: Found: MH⁺ 508

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

Example 122

20 **6-Chloro-N-((3S)-1-(2-fluoro-4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)naphthalene-2-sulfonamide**

To a solution of Intermediate 106 (0.05g) in DCM (5ml) was added trifluoroacetic acid (0.5ml). After stirring for 2h the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give (3S)-3-amino-1-[2-fluoro-4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]pyrrolidin-2-one (0.071g) as an

25 oil. Acetonitrile (5ml) was added followed by N,N-diisopropylethylamine (84.8μl) and 6-chloro-naphthyl-2-sulfonyl chloride¹ (0.036g). After stirring at room temperature for 18h, the reaction mixture was concentrated under reduced and partitioned between DCM and saturated sodium hydrogen carbonate. The organic phase was dried (hydrophobic frit) and loaded onto a SPE (Silica, eluting with DCM, diethyl ether, ethyl acetate and acetone) to give the title
30 compound (0.030g) as a white solid.

Mass spectrum: Found: MH⁺ 485

H.p.l.c. (1) Rt 2.79min

Using similar chemistry, the following were prepared:

35 **Example 123**

6-Chloro-N-((3S)-1-(2,4-dichlorophenyl)-2-oxopyrrolidinyl)-2-naphthalenesulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 473

H.p.l.c. (1) Rt 3.67min

40 **Example 124**

N-((3S)-1-(4-*tert*-Butyl-1,3-triazol-2-yl)-2-oxopyrrolidinyl)-6-chloro-2-naphthalenesulfonamide

76

Mass spectrum: Found: MH^+ 464
H.p.l.c. (1) Rt 3.94min

Example 125

- 5 N-[(3S)-1-(4-*tert*-butylphenyl)-2-oxopyrrolidinyl]-6-chloro-2-naphthalenesulfonamide
Mass spectrum: Found: MH^+ 457
H.p.l.c. (1) Rt 3.90min

Example 126

- 10 (1*E*)-2-(5-chlorothiien-2-yl)-N-[(3S)-2-oxo-1-pyrazin-2-ylpyrrolidin-3-yl]prop-1-ene-1-sulfonamide
Mass spectrum: Found: MH^+ 399
H.p.l.c. (1) Rt 3.08min

15 Example 127

6-Chloro-N-[(3S)-2-oxo-1-(1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidinyl]-2-naphthalenesulfonamide
Mass spectrum: Found: MH^+ 408
H.p.l.c. (1) Rt 3.31min

20 Example 128

6-Chloro-N-[(3S)-1-[2-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidinyl]-2-naphthalenesulfonamide
Mass spectrum: Found: MH^+ 499
H.p.l.c. (1) Rt 2.73min

25

Example 129

6-Chloro-N-[(3S)-1-[2-fluoro-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidinyl]-2-naphthalenesulfonamide
Mass spectrum: Found: MH^+ 485

- 30 H.p.l.c. (1) Rt 3.37min

Example 130

N-[(3S)-1-(5-Bromo-1,3-thiazol-2-yl)-2-oxopyrrolidinyl]-2-(5-chloro-2-thienyl)ethanesulfonamide

- 35 Mass spectrum: Found: MH^+ 471.5
H.p.l.c. (1) Rt 3.63min

Example 131

6-Chloro-N-[(3S)-1-(pyrazin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-1-benzothiophene-2-sulfonamide

- 40 Mass spectrum: Found: MH^+ 409
H.p.l.c. (1) Rt 3.26min

Example 132

2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-[(3S)-1-(5-iodopyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethane-1-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 512

5 H.p.L.c. (1) Rt 3.59min

Example 133

4-[(3S)-3-[(2-Amino-2-oxoethyl){[(E)-2-(5-chlorothiien-2-yl)ethenyl]sulfonyl}amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluorobenzamide

- 10 A solution of Example 107 (0.10g) in dry acetonitrile (5ml) was treated with cesium carbonate (0.092g) and bromoacetamide (0.039g) and stirred at ambient temperature for 18h. Solvent was removed under reduced pressure, partitioning the residue between ethyl acetate and saturated sodium bicarbonate solution. The separated organic layer was washed with water, dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced pressure to offer
- 15 crude material which was purified using mass directed preparative h.p.l.c. to give the title compound (0.038g) as a white powder.

Mass spectrum: Found: MH⁺ 501

H.p.L.c. (1) Rt 2.66min

Using similar chemistry, the following was prepared:

20

Example 134

4-[(3S)-3-[(2-Amino-2-oxoethyl){[(E)-2-(5-chlorothiien-2-yl) ethenyl]sulfonyl}amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluoro-N,N-dimethylbenzamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 529

25 H.p.L.c. (1) Rt 2.76min

Example 135

(E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-[(3S)-1-[2-fluoro-4-(1-hydroxyethyl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl]ethanesulfonamide

- 30 Example 112 (0.163g) suspended in dry methanol (5ml) was treated with sodium borohydride (0.028g) and the mixture stirred at ambient temperature for 90min under nitrogen. The reaction was quenched with 3 drops water and concentrated under reduced pressure, partitioning the residue between DCM and water. The separated organic layer was dried (hydrophobic frites) and concentrated under reduced pressure to give the title compound
- 35 (0.149g) as a beige foamy solid.

Mass spectrum: Found: MH⁺ 445

H.p.L.c. (1) Rt 3.00min

Example 136

- 40 (1E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-[(3S)-1-(5-iodopyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]prop-1-ene-1-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 524

28

H.p.l.c. (1) Rt 3.65min

Using similar chemistry to Example 89, the following were prepared:

5 Example 137

(1E)-2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-((3S)-1-(2-fluoro-4-((methylsulfonyl)amino)phenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)prop-1-ene-1-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 508

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

10

Example 138

(E)-N-((3S)-1-(4-Acetylphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-2-(5-chlorothiien-2-yl)ethanesulfonamide

Mass spectrum: Found: MH⁺ 424

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

Example 139

(A) 2-(((3S)-1-[2'-(Aminosulfonyl)-3-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)-{[(1E)-2-(5-chlorothiien-2-yl)prop-1-enyl(sulfonyl)amino]acetamide and (B) 2-(((3S)-1-[2'-(Aminosulfonyl)-3-fluoro-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)-{[(1Z)-2-(5-chlorothiien-2-yl)prop-1-enyl(sulfonyl)amino]acetamide

Using Example 16 and 2-bromoacetamide, and the synthetic procedure described to prepare Example 40, the title compounds were prepared.

Example A

25 Mass spectrum: Found: MH⁺ 627

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

Example B

Mass spectrum: Found: MH⁺ 627

H.p.l.c. (1) Rt 3.09min

30 Using similar chemistry, the following was also prepared:

Example 140

2-((6-Chloro-benzo[h]thiophene-2-sulphonyl)-[(S)-1-(3-fluoro-2'-sulfonyl-biphenyl-4-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-yl]-amino)-acetamide formate

35 Mass spectrum: Found: MH⁺ 637

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

Example 141

2-(5-Chlorothiien-2-yl)-N-((3S)-1-(4-(2-((dimethylamino)methyl)-1H-imidazol-1-yl)-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide

40 Using Intermediate 16 and Intermediate 146, and the synthetic procedure described to prepare Example 1, the title compound was prepared.

2

Mass spectrum: Found: MH^+ 526
H.p.l.c. (1) Rt 2.36min

Example 142

- 5 2-Amino-N-[(1-[4-[(3S)-3-[(1E)-2-(5-chlorothiophen-2-yl)prop-1-enyl]sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluorophenyl]-1H-imidazol-2-yl)methyl]-N,N-dimethyl-2-oxoethanaminium formate

Using Example 14 and 2-bromoacetamide, and the synthetic procedure described to prepare Example 40, the title compound was prepared.

- 10 Mass spectrum: Found: MH^+ 595
H.p.l.c. (1) Rt 2.44min

Using similar chemistry, the following were also prepared:

Example 143

- 15 2-Amino-N-[(1-[4-[(3S)-3-[(2-(5-chlorothiophen-2-yl)ethyl]sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluorophenyl]-1H-imidazol-2-yl)methyl]-N,N-dimethyl-2-oxoethanaminium formate

Mass spectrum: Found: MH^+ 583
H.p.l.c. (1) Rt 2.36min

20 **Example 144**

2-Amino-N-[(1-[4-[(3S)-3-[(6-chloro-1-benzothien-2-yl)sulfonyl]amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluorophenyl]-1H-imidazol-2-yl)methyl]-N,N-dimethyl-2-oxoethanaminium formate

Mass spectrum: Found: MH^+ 605
H.p.l.c. (1) Rt 2.52min

25

Intermediate 1

tert-Butyl (2S)-1-[(4-(dimethylamino)phenyl)amino]carbonyl-3-hydroxypropylcarbamate

- To a solution of 4-(*N,N*-dimethylamino)aniline (0.061g) in anhydrous DCM (2ml) at room temperature under nitrogen was treated with a solution of trimethylaluminium (2.0M solution in hexane; 0.224ml) dropwise over ca. 10min. The resultant solution was stirred at room temperature for a further 15min before a solution of (S)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)homoserine (0.060g) in anhydrous DCM (1ml) was added slowly. The mixture was quenched after stirring at room temperature for 18h by addition of 0.5N aqueous hydrochloric acid. The separated organic layer was washed with brine, filtered through hydrophobic frits and
35 evaporated under a stream of nitrogen. The resultant residue was purified using a 10g RedisepTM cartridge (silica, eluting with a gradient of 5% to 60% ethyl acetate:cyclohexane) to give the title compound (0.029g).

Mass spectrum: Found: MH^+ 338

40 **Intermediate 2**

tert-Butyl (3S)-1-[4-(dimethylamino)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

40

A solution of diisopropyl azodicarboxylate (0.023g) in anhydrous THF (1ml) at room temperature under nitrogen was treated with tri-*n*-butyl phosphine (0.028ml) and the solution stirred for 5min. This solution was then added dropwise to a solution of *tert*-butyl (2*S*)-1-([4-(dimethylamino)phenyl]amino)carbonyl-3-hydroxypropylcarbamate (0.029g) in anhydrous THF (1ml) cooled to 0°C under nitrogen. The resultant solution was allowed to warm to room temperature then stirred for a further 18h. The reaction was evaporated under a stream of nitrogen. The residue was partitioned between saturated aqueous sodium bicarbonate solution (5ml) and DCM (5ml). The organic layer was separated, filtered through hydrophobic frits and evaporated under a stream of nitrogen. The resultant residue was purified using a 4g RediseptTM cartridge (silica, eluting with a gradient of cyclohexane:ethyl acetate 3:1 increasing to 1:1 over 15min) to give the title compound (0.026g).

Mass spectrum: Found: MH⁺ 320

Intermediate 3

15 (3*S*)-3-Amino-1-[4-(dimethylamino)phenyl]pyrrolidin-2-one
tert-Butyl (3*S*)-1-[4-(dimethylamino)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate (0.026g) was treated with TFA-DCM (1:1, 1ml) at room temperature and the solution aged for 1h and then evaporated under a stream of nitrogen. The residue was re-dissolved in DCM/methanol and loaded onto a pre-equilibrated SCX SPE cartridge (1g). The non-basic components were eluted with methanol and the required amine was eluted with 5% ammonia:methanol. The solvent was evaporated under reduced pressure to give the title compound (0.0074g).
H.p.l.c. (1) Rt 2.38min

Intermediate 4

25 *tert*-Butyl (2*S*)-1-([3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]amino)carbonyl-3-hydroxypropylcarbamate
A solution of 3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-ylamine (0.318g) in anhydrous DCM (3ml) at room temperature under nitrogen was treated with solution of trimethylaluminium (2.0M solution in heptane; 0.6ml) dropwise over ca. 10min. The resultant solution was stirred at room temperature for a further 15min before a solution of (S)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)homoserine (0.200g) in anhydrous DCM (3ml) was added slowly. The mixture was quenched after stirring at room temperature for 18h by addition of aqueous hydrochloric acid (1N, 4ml). The separated organic layer was washed with brine, dried (over magnesium sulphate), and concentrated under reduced pressure. The residue was purified using a 35g RediseptTM cartridge (silica, eluting with a gradient of cyclohexane:ethyl acetate 2:1 increasing to 1:2 over 20min) to give the title compound (0.203g) as a colourless glass.
Mass spectrum: Found: MH⁺ 466

Intermediate 5

40 *tert*-Butyl (3*S*)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

A solution of diisopropyl azodicarboxylate (0.128g) in anhydrous THF (3ml) at room temperature under nitrogen was treated with tri-*n*-butyl phosphine (0.198ml) and the solution stirred for 5min. This solution was then added dropwise to a solution of *tert*-butyl (2*S*)-1-([3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]amino)carbonyl)-3-

- 5 hydroxypropylcarbamate (0.200g) in anhydrous THF (3ml) cooled to 0°C under nitrogen. The resultant solution was allowed to warm to room temperature and then stirred for a further 28h. The reaction was concentrated under reduced pressure. The residue was partitioned between sodium bicarbonate solution and DCM. The organic layer was separated, washed with brine, then dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced pressure to
10 give the crude title compound (0.300g) as a pale yellow gum.

Mass spectrum: Found: MH^+ 449

A portion of this material was purified using SPE (silica, eluting with a gradient of 30-40% cyclohexane:ethyl acetate over 21min) to give a sample of the pure title compound as a colourless gum.

15

Intermediate 6

(3*S*)-3-Amino-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]pyrrolidin-2-one

- Unpurified *tert*-butyl (3*S*)-1-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate (0.150g) was treated with trifluoroacetic acid-DCM (1:1, 1ml) at
20 room temperature and the solution aged for 1h and then concentrated under reduced pressure. The residue was re-dissolved in methanol (2ml) and loaded onto a pre-equilibrated SCX SPE cartridge. The non-basic components were eluted with methanol and the required amino was eluted with 5% ammonia/methanol. The solvent was concentrated under reduced pressure to give the title compound (0.042g) as a white solid.

- 25 Mass spectrum: Found: MH^+ 348

Intermediate 7

1-Bromo-2-(methylsulfonyl)benzene

- 2-Bromothiobenzene (6.0g), was dissolved in DCM (234ml) and stirred under nitrogen at
30 -5°C in an ice/salt bath. 3-Chloroperoxybenzoic acid (22.8g) was added portionwise, maintaining the temperature between -5 and 0°C. When the addition was complete, the reaction mixture was warmed to ambient temperature and stirred for 4.5h. The reaction mixture was washed with saturated aqueous sodium sulphite solution, saturated aqueous sodium bicarbonate solution, dried (over magnesium sulphate), filtered and concentrated
35 under reduced pressure. The residue was triturated with 40-60 petroleum ether, filtered and dried under vacuum at 30°C to give the title compound (7.58g) as a white solid.

Mass spectrum: Found: MH^+ 237

Intermediate 8

- 40 *tert*-Butyl (1*S*)-3-hydroxy-1-[(5-iodopyridin-2-yl)amino]carbonylpropylcarbamate

To a solution of 2-amino-5-iodopyridine (20g) in anhydrous DCM (150ml) cooled to 0°C under nitrogen, a solution of trimethylaluminium (2M in hexanes, 45.15ml) was added

82

slowly. The mixture was stirred for a further 1h (warmed to 10°C). A cooled solution (0°C) of (S)-N-(*tert*-butoxycarbonyl)homoserine (15.1g) in anhydrous DCM (150ml) was added dropwise. The resulting solution was allowed to warm to ambient temperature over 1h. After stirring for a further 26h, the reaction mixture was diluted with DCM (200ml) and sodium fluoride (15.2g) was added. The mixture was cooled to 0°C and water (4.87ml) was added dropwise. After stirring vigorously for a further 10min at 0°C, and 30min at ambient temperature, the mixture was filtered through Celite™ and washed with DCM. The combined organic solutions were concentrated under reduced pressure to give the crude product which was purified by reverse phase Biotage™ chromatography, (silica, eluting with 10% to 100% acetonitrile:water) to give the title compound (12.7g) as a white solid.

¹H NMR in CDCl₃: 89.10(1H, br.s), 8.17(1H, d), 8.05(1H, br.d), 7.96(1H, dd), 5.75(1H, br.d), 4.55(1H, br.s), 3.85(2H, m), 2.15-1.90(2H, 2xm), 1.45(9H, s) ppm.

Using similar chemistry, the following was prepared:

15 Intermediate 9

tert-Butyl (1S)-1-(((2-fluoro-4-iodophenyl)amino)carbonyl)-3-hydroxypropylcarbamate

Mass spectrum: Found: MH⁺ 439

Intermediate 10

20 *tert*-Butyl (3S)-1-(5-iodopyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

To a solution of di-*tert*-butyl azodicarboxylate (8.9g) in anhydrous THF (50ml) at 0°C under nitrogen, tri-*n*-butylphosphine (9.61ml) followed by a solution of Intermediate 8 (12.5g) in anhydrous THF (100ml) was added. The reaction mixture was stirred at 0°C for a further 1h and then at ambient temperature for a further 16h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and treated with DCM and saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The organic layer was separated, washed with brine, dried (over magnesium sulphate) and filtered. The organic phase was concentrated under reduced pressure to give the crude product which was purified by flash column chromatography (silica, eluting with cyclohexane:ethyl acetate, 5:2 to 2:1) to give the title compound (12.5g) as a white solid.

30 ¹H NMR in CDCl₃: 88.55(1H, d), 8.25(1H, d), 7.95(1H, dd), 5.15(1H, m), 4.55(1H, br.m), 4.20-3.80(2H, 2xm), 2.73-1.97(2H, 2xm), 1.60(9H, s) ppm.

Using similar chemistry, the following was prepared:

Intermediate 11

35 *tert*-Butyl (3S)-1-(2-fluoro-4-iodophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

Mass spectrum: Found: MH⁺ 421

Intermediate 12

40 *tert*-Butyl (3S)-2-oxo-1-[5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]pyrrolidin-3-ylcarbamate

Intermediate 8 (1.0g) was dissolved in anhydrous DMF (12ml) and stirred under nitrogen at ambient temperature. Potassium acetate (0.733g) and bis(pinacolato)diboron (0.067g)

followed by 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene dichloropalladium (II) (0.09g) were added and the reaction mixture was stirred and heated at 80°C under nitrogen for 5.5h. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and diluted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, water and then dried (over magnesium sulphate), filtered and concentrated under reduced-pressure. The residue was dried under high vacuum to give the title compound as a brown solid (1.42g).
Tlc (SiO₂, cyclohexane:ether, 1:3), R_f 0.40.

Intermediate 13

10 *tert*-Butyl (3*S*)-1-(5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate
Intermediate 12 (1.42g) was dissolved in anhydrous DME (40ml) and stirred under nitrogen at ambient temperature. Intermediate 7 (1.0g) was added, followed by potassium carbonate (2.43g) and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene dichloropalladium (II) (0.213g). The dark brown reaction mixture was stirred at 80°C for 22h. The reaction mixture cooled to ambient
15 temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was separated and re-extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried (over magnesium sulphate), filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified using Biotage™ chromatography (silica, eluting with cyclohexane:ether 1:7) to give the title compound
20 (0.49g) as a yellow foam.

Mass spectrum: Found: MH⁺ 432

Intermediate 14

(3*S*)-3-Amino-1-(5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-yl)pyrrolidin-2-one

25 Intermediate 13 (0.49g) was dissolved in anhydrous DCM (15ml) and stirred in an ice bath under nitrogen. Trifluoroacetic acid (15ml) was added slowly to the reaction mixture and then warmed to ambient temperature and stirred for 2.5h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by SPE (silica, eluting with methanol to 2-5% aqueous ammonia in methanol) to give the title compound (0.310g) as a
30 white foam.

Mass spectrum: Found: MH⁺ 332

Intermediate 15

35 *tert*-Butyl (3*S*)-1-(4-(2-((dimethylamino)methyl)-1*H*-imidazol-1-yl)-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

A suspension of Intermediate 11 (2.10g), 2-(*N,N*-dimethylamino)methyl imidazole (0.682g), anhydrous potassium carbonate (0.737g), 8-hydroxyquinoline (0.047g) in anhydrous dimethylsulphoxide (5ml) was stirred under nitrogen at ambient temperature. Copper (I) iodide (0.045g) was added and the reaction mixture was heated to 122° C and stirred for 17h.
40 The reaction mixture was cooled to ambient temperature. 17% Aqueous ammonium hydroxide was added and the mixture was stirred for 1h. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with 17% aqueous ammonium

GH

hydroxide, dried (over magnesium sulphate), filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified using Biotage™ chromatography (silica, eluting with DCM:methanol 9:1) to give the title compound (1.75g) as a dark brown oil.

Tlc (SiO₂, CHCl₃:MeOH:H₂O, 65:30:5) R_f 0.7

5

Intermediate 16

(3S)-3-Amino-1-(4-{2-[(dimethylamino)methyl]-1H-imidazol-1-yl}-2-fluorophenyl)pyrrolidin-2-one

Intermediate 15 (1.75g) was dissolved in DCM (11ml) and stirred under nitrogen at ambient temperature. Trifluoroacetic acid (11ml) was added and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified using SPE (silica, eluting with methanol: aqueous ammonia 50:1, and then 19:1) and then using Biotage™ chromatography (silica, eluting with DCM:methanol 9:1) to give the title compound (0.679g) as a brown oil.

15 Tlc (SiO₂, CHCl₃:MeOH:H₂O, 65:30:5) R_f 0.40

Intermediate 17

Di(tert-butyl) (2-bromophenyl)sulfonylimidodicarbonate

1-Bromobenzenesulphonamide (15.40g) was partially dissolved in anhydrous acetonitrile 20 (300ml) and stirred at ambient temperature under nitrogen. Di-tert-butyl dicarbonate (68g) was added in portions followed by 4-dimethylaminopyridine (3.30g). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2h. Di-tert-butyl dicarbonate (34.0g) was added in portions followed by 4-dimethylaminopyridine (2.55g). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 18h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure 25 and the residue was purified using flash vacuum chromatography (silica, eluting with cyclohexane:ether, 3:1) to give the title compound (17.3g) as a yellow solid.

Tlc (SiO₂, cyclohexane:ether, 3:1), R_f 0.32.

Intermediate 18

30 tert-Butyl (3S)-1-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

Intermediate 11 (2.0g) was dissolved in anhydrous DMF (23ml) and stirred under nitrogen at ambient temperature. Potassium acetate (1.41g) and bis(pinacolato)diboron (1.29g) followed by 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene dichloropalladium (II) (0.173g) were added and the 35 reaction mixture was stirred and heated at 80°C under nitrogen for 5h. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and diluted with ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated brine, water and then dried (over magnesium sulphate), filtered and concentrated under reduced-pressure. The residue was dried under high vacuum to give the title compound (2.8g) as a brown solid.

40 Tlc (SiO₂, cyclohexane:ether, 1:3), R_f 0.30.

Intermediate 19

65

Di(*tert*-butyl) (4'-[(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)sulfonylimidodicarbonate

Intermediate 18 (2.5g) was dissolved in anhydrous DME (70ml) and stirred under nitrogen at ambient temperature. Intermediate 17 (2.58g) was added, followed by potassium carbonate (4.11g) and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene dichloropalladium (II) (0.36g). The dark brown reaction mixture was stirred at 80°C for 18h. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was separated and re-extracted with ethyl acetate twice. The combined organic layers were dried (over magnesium sulphate), filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified using Biotage™ chromatography (silica, eluting with cyclohexane:ether 1:3) to give the title compound (0.53g) as a cream froth.

Mass spectrum: Found: MH⁺ 651

15 Intermediate 20

Di(*tert*-butyl) (4'-[(3*S*)-3-amino-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)sulfonylimidodicarbonate

Intermediate 19 (0.53g) was dissolved in anhydrous DCM (5ml) and stirred under nitrogen at ambient temperature. Trifluoroacetic acid (5ml) was added and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2h and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified using SPE (silica, eluting with methanol, methanol: aqueous ammonia 50:1, 19:1) to give the title compound (0.287g) as a cream froth.

Mass spectrum: Found: MH⁺ 350

25 Intermediate 21

tert-Butyl (3*S*)-1-[5-(2-nitrophenyl)pyridin-2-yl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

A solution of crude Intermediate 12, (0.128g) in dry ethyleneglycol dimethylether (8ml) was treated sequentially with 1-iodo-2-nitrobenzene (0.095g), potassium carbonate (0.219g) and 1,1'-bis(diphenylphosphino) ferrocene palladium dichloride (0.018g). The mixture was heated to 80°C under nitrogen for 6h. The resulting black suspension was cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate washing with saturated sodium chloride solution and water. The separated organic layer was dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced pressure to give a crude brown gum. This gum like solid was purified using SPE (silica, eluting with cyclohexane: ethyl acetate 19:1 to 1:1) to give the title compound (0.095g) as a pale yellow gum

Mass spectrum: Found: MH⁺ 399

Using similar chemistry, the following was prepared:

Intermediate 22

40 *tert*-Butyl(3*S*)-1-(3-fluoro-2'-nitro-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

Mass spectrum: Found: MH⁺ 416

86

Intermediate 23

(3S)-3-Amino-1-[5-(2-nitrophenyl)pyridin-2-yl]pyrrolidin-2-one hydrochloride

Intermediate 21 (0.095g) was stirred in 4N hydrochloric acid/dioxane (10ml) at 0°C for 1h, allowing to warm up to room temperature over 18h. The resulting pale yellow suspension was concentrated under reduced pressure to give the title compound (0.081g) as a yellow powder.

Mass spectrum: Found: MH^+ 299

Using similar chemistry and Intermediate 22, the following was prepared:

Intermediates 24

10 **(3S)-3-Amino-1-(3-fluoro-2'-nitro-1,1'-biphenyl-4-yl)pyrrolidin-2-one hydrochloride**

Mass spectrum: Found: MH^+ 316

Intermediate 25

tert-Butyl(3S)-2-oxo-1-(5-phenylpyridin-2-yl)pyrrolidin-3-ylcarbamate

15 A solution of Intermediate 10 (0.15g) in ethyleneglycol dimethylether: water (15ml, 2:1) was treated, sequentially with sodium carbonate (0.103g), phenyl boronic acid (0.054g) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.015g). The pale yellow solution was heated to 80°C for 5h. The cooled reaction mixture was concentrated under reduced pressure, partitioning the residue between diethyl ether and water. The separated organic layer was dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced pressure to give a crude orange residue which was purified using SPE (silica, eluting with cyclohexane: ethyl acetate 4:1) to give the title compound (0.10g) as a white powder.

Mass spectrum: Found: MH^+ 354

25 **Intermediate 26**

1-Bromo-2-isopropoxybenzene

A solution of 2-bromophenol (1.0g) in dry *N,N*-dimethylformamide (10ml) was treated with potassium carbonate (1.2g) followed by 2-bromopropane (0.711g). The mixture was heated to 60°C for 18h. The cooled reaction was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between diethyl ether and 1N sodium hydroxide, washing the separated organic layer with saturated sodium chloride solution and water. The separated organic layer was dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced pressure to give the title compound (1.18g) as a colourless oil.

¹H NMR in CDCl₃: δ 1.38 (d, 6H), 4.55 (septet, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.53 (d, 1H)ppm.

Intermediate 27

tert-Butyl (2-Bromophenyl)sulphonylcarbamate

40 Aqueous ammonia solution (50ml) was added to a stirred solution of 2-bromobenzenesulphonyl chloride (5.0g) in tetrahydrofuran (100ml) at 5°C. The mixture was stirred for 20min and then concentrated under reduced pressure, triturating the residue with water. The solid was collected by filtration and suspended in DCM (100ml). 4-

(Dimethylamino)pyridine (0.25g) and triethylamine (3.2ml) were added, followed by di-*tert*-butyl dicarbonate (5.8g) and the solution was stirred at ambient temperature for 1h. The solution was washed with 1N hydrochloric acid, water and dried (over sodium sulphate). The solvent was removed under reduced pressure to give the title compound (5.8g) as a white

5 powder.

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

Intermediate 28

tert-Butyl(2-bromophenyl)sulfonyl([2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl]carbamate

- 10 A solution of Intermediate 27 (1.0g) in dry THF (15ml), at 0°C, was treated with sodium hydride (0.14g) portionwise. The mixture was stirred for 45min before a solution of 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (0.63ml) in dry THF (10ml) was added dropwise. The reaction was allowed to warm up to room temperature and stirred for 18h. The resulting white suspension was concentrated under reduced pressure, partitioning the residue between diethyl
- 15 ether and water. The separated organic layer was washed with saturated sodium chloride, dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced pressure to give crude material as a pale yellow oil. This was purified using SPB (silica, eluting with cyclohexane:ethylacetate 20:1 and 4:1) to give the title compound (1.29g) as a pale yellow oil.

20 Mass spectrum: Found: MH^+ 485

Intermediate 29

N-(2-Bromophenyl)-N-methylmethanesulphonamide

- A solution of N-(2-bromophenyl)methanesulphonamide (0.2g) in dry acetonitrile (5ml), at
- 25 0°C, was treated with potassium carbonate (0.167g) followed by iodomethane (0.34g). The mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 18h. Solvent was removed under reduced pressure and the residue partitioned between DCM and water. The organic layer was dried through hydrophobic frits and concentrated under reduced pressure. The residue was purified using SPE (silica, eluting with cyclohexane:ethylacetate 20:1 to 2:1)
- 30 to give the title compound (0.19g) as white solid.

Mass spectrum: Found: MH^+ 266

Intermediate 30

tert-Butyl(2-bromophenyl)sulphonyl(methyl)carbamate

- 35 A solution of Intermediate 27 (1.0g) in dry THF (30ml), at 0°C, was treated with sodium hydride (0.14g) portionwise. The mixture was stirred for 45min before iodomethane (1.27g) was added slowly. The mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 18h. Solvent was removed under reduced pressure, partitioning the residue between ethyl acetate and water. The separated organic layer was washed with saturated sodium chloride,
- 40 dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced pressure to give crude material. This was purified using SPB (silica, eluting with cyclohexane:ethylacetate 20:1 to 2:1) to give the title compound (0.56g) as a white solid.

ES

Mass spectrum: Found MNH_4^+ 369

A by-product from this reaction was:

Intermediate 31

5 2-Bromo-N,N-dimethylbenzene sulphonamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 266

Intermediate 32

N-(2-Bromophenyl)-N-([2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]methanesulfonamide

10 Using N-(2-bromophenyl)methanesulphonamide and the synthetic procedure described for Intermediate 28, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found MNH_4^+ 399

Intermediate 33

15 1-Bromo-2-tert-butylbenzene

Bromine (0.25ml) was added dropwise to a cooled flask of phosphorus tribromide (0.47ml). To this was added 2-tert-butyl phenol (3g) and the mixture heated to 230°C for 2.5h. The cooled reaction was partitioned between diethyl ether and 10% aqueous sodium thiosulphate solution. The separated organic layer was washed with 2N potassium hydroxide, dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced pressure to give a crude orange oil. The residue was purified using Biotage™ chromatography (silica, eluting with cyclohexane:ethylacetate 19:1) to give the title compound (0.54g) as a colourless oil.

¹H NMR in CDCl₃: 81.50(s, 9H), 7.02(t, 1H), 7.23(t, 1H), 7.42(d, 1H), 7.59(d, 1H) ppm.

25 Intermediate 34

tert-Butyl(3S)-1-(3-fluoro-2'-nitro-1,1'-biphenyl-4-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

Using 1-iodo-2-nitrobenzene and the synthetic procedure described for Intermediate 21, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 416

30

Intermediate 35

tert-Butyl(4'-((3S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-3'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)sulfonyl(methyl)carbamate

Using Intermediate 29 and the synthetic procedure described for Intermediate 21, the title compound was prepared.

35

Mass spectrum: Found: MNH_4^+ 399

Intermediate 36

tert-Butyl(4'-((3S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)-3'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-yl)sulfonyl([2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]carbamate

40

Using Intermediate 28 and the synthetic procedure described for Intermediate 21, the title compound was prepared.

81

Mass spectrum: Found: MNH_4^+ 697

Intermediate 37

tert-Butyl(3S)-1-[5-[2-((methylsulfonyl)([2-

5 (trimethylsilyl)ethoxy)methyl]amino]phenyl]pyridin-2-yl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

Using Intermediate 32 and the synthetic procedure described for Intermediate 21, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 577

10 Intermediate 38

tert-Butyl(3S)-1-[5-[2-*tert*-butylphenyl]pyridin-2-yl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

Using 1-iodo-2-nitrobenzene and the synthetic procedure described for Intermediate 21, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 410

15

Intermediate 39

tert-Butyl(3S)-2-oxo-1-[5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]pyridin-2-yl]pyrrolidin-3-ylcarbamate

Using Intermediate 10 and the synthetic procedure described for Intermediate 25, the title compound was prepared.

20 Mass spectrum: Found: MH^+ 422

Intermediates 40

tert-Butyl(3S)-1-[5-[2-[(dimethylamino)carbonyl]phenyl]pyridin-2-yl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

25 Using 2-iodo-*N,N*-dimethylbenzamide and the synthetic procedure described for Intermediate 21, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 425

Intermediate 41

30 *tert*-Butyl(3S)-1-[5-[2-cyanophenyl]pyridin-2-yl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

Using 2-bromobenzonitrile and the synthetic procedure described for Intermediate 21, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 379

35 Intermediate 42

tert-Butyl[2-(6-[(3S)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-oxopyrrolidin-1-yl]pyridin-3-yl)phenyl]sulfonyl[2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl]carbamate

Using Intermediate 28 and the synthetic procedure described for Intermediate 21, the title compound was prepared.

40 Mass spectrum: Found: MH^+ 663

Intermediate 43

90 20

tert-Butyl(3*S*)-1-(5-(2-((dimethylamino)sulfonyl)phenyl)pyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

Using Intermediate 31 and the synthetic procedure described for Intermediate 21, the title compound was prepared.

5 Mass spectrum: Found: MH^+ 461

Intermediate 44

tert-Butyl[2-(6-[(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-oxopyrrolidin-1-yl]pyridin-3-yl)phenyl]sulfonyl(methyl)carbamate

10 Using Intermediate 30 and the synthetic procedure described for Intermediate 21, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 547

Intermediate 45

15 *tert*-Butyl(3*S*)-1-(5-(2-[methyl(methylsulfonyl)amino]phenyl)pyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

Using Intermediate 29 and the synthetic procedure described for Intermediate 21, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 461

20

Intermediate 46

tert-Butyl(3*S*)-1-(5-(2-isopropoxyphenyl)pyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

Using Intermediate 26 and the synthetic procedure described for Intermediate 21, the title compound was prepared.

25 Mass spectrum: Found: MH^+ 461

Intermediate 47

4-[(3*S*)-3-Amino-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-sulfonamide hydrochloride

30 Using Intermediate 35 and the synthetic procedure described for Intermediate 24, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 362

Intermediate 48

35 4-[(3*S*)-3-Amino-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3'-fluoro-1,1'-biphenyl-2-sulfonamide hydrochloride

Using Intermediates 36 and the synthetic procedure described for Intermediates 24, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MNH_4^+ 367

40 Intermediate 49

N-(2-(6-[(3*S*)-3-Amino-2-oxopyrrolidin-1-yl]pyridin-3-yl)phenyl)methanesulfonamide hydrochloride

ad

Using Intermediate 37 and the synthetic procedure described for Intermediate 24, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 346

5 Intermediate 50

(3S)-3-Amino-1-[5-(2-*tert*-butylphenyl)pyridin-2-yl]pyrrolidin-2-one hydrochloride

Using Intermediate 39 and the synthetic procedure described for Intermediate 24, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 346

10

Intermediate 51

(3S)-3-Amino-1-[5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]pyridin-2-yl]pyrrolidin-2-one hydrochloride

Using Intermediate 38 and the synthetic procedure described for Intermediate 23, the title compound was prepared.

15 Mass spectrum: Found: MH^+ 322

Intermediate 52

2-[6-[(3S)-3-Amino-2-oxopyrrolidin-1-yl]pyridin-3-yl]-N,N-dimethylbenzamide hydrochloride

20 Using Intermediate 40 and the synthetic procedure described for Intermediate 24, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 325

Intermediate 53

25 2-[6-[(3S)-3-Amino-2-oxopyrrolidin-1-yl]pyridin-3-yl]benzonitrile hydrochloride

Using Intermediate 41 and the synthetic procedure described for Intermediate 24, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 279

30 Intermediate 54

2-[6-[(3S)-3-Amino-2-oxopyrrolidin-1-yl]pyridin-3-yl]benzenesulfonamide hydrochloride

Using Intermediate 42 and the synthetic procedure described for Intermediate 24, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 333

35

Intermediate 55

2-[6-[(3S)-3-Amino-2-oxopyrrolidin-1-yl]pyridin-3-yl]-N,N-dimethylbenzenesulfonamide hydrochloride

Using Intermediate 43 and the synthetic procedure described for Intermediate 24, the title compound was prepared.

40

Mass spectrum: Found: MH^+ 361

92

Intermediate 56

2-(6-[(3S)-3-Amino-2-oxopyrrolidin-1-yl]pyridin-3-yl)-N-methylbenzenesulfonamide hydrochloride

Using Intermediate 44 and the synthetic procedure described for Intermediate 24, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 347

Intermediate 57

N-(2-(6-[(3S)-3-Amino-2-oxopyrrolidin-1-yl]pyridin-3-yl)phenyl)-N-methylmethanesulfonamide hydrochloride

Using Intermediate 45 and the synthetic procedure described for Intermediate 24, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 361

Intermediate 58

(3S)-3-Amino-1-(5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-yl)pyrrolidin-2-one hydrochloride

Using Intermediate 13 and the synthetic procedure described for Intermediate 24, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 332

20

Intermediate 59

(3S)-3-Amino-1-(5-[2-(methylsulfonyl)phenyl]pyridin-2-yl)pyrrolidin-2-one hydrochloride

Using Intermediate 46 and the synthetic procedure described for Intermediate 24, the title compound was prepared.

25 Mass spectrum: Found: MH^+ 312

Intermediate 60

(3S)-3-Amino-1-(5-phenylpyridin-2-yl)pyrrolidin-2-one

Using Intermediate 25 and the synthetic procedure described for Intermediate 24, the title compound was prepared.

30 Mass spectrum: Found: MH^+ 254

Intermediate 61

[(S)-1-(5-Bromo-thiazol-2-yl)carbamoyl]-3-hydroxy-propyl-3-carbamate acid-*tert*-butyl ester

35 Using the chemistry described for Intermediate 8, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 379

Intermediate 62

[(S)-1-(bromo-thiazol-2-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-yl]-carbamate acid-*tert*-butyl ester

40 Using Intermediate 61 and the chemistry described for Intermediate 10, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 362

93

Intermediate 63

(S)-3-Amino-1-(5-bromo-thiazol-2-yl)-pyrrolidin-2-one hydrochloride

Using Intermediate 62 and the chemistry described for Intermediate 23, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 262

Intermediate 64

6-Chloro-naphthalene-2-sulphonic acid [(S)-1-(5-bromo-thiazol-2-yl)-2-oxo-pyrrolidin-3-yl]amide

Using Intermediate 63 and the chemistry described for Example 1, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 326

Intermediate 65

2-(5-Chlorothiophen-2-yl)-1,3-thiazole

To a mixture of 2-bromothiazole (0.325g) and 5-chlorothiophene-2-boronic acid (0.322g) in DME (10ml) under nitrogen, a solution of sodium carbonate (0.546g) in water (10ml), followed by tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)-chloroform adduct (0.051g) and a solution of triphenylphosphine (0.052g) in DME (10ml) were added. The mixture was heated at 80°C under nitrogen for 18h and concentrated under reduced pressure. The resultant aqueous mixture was extracted with ethyl acetate, dried (over magnesium sulphate), filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was partially purified using SPE (silica, cyclohexane:ethyl acetate 19:1 to 9:1) to give an impure sample of the titled intermediate. A portion (0.088g) was further purified by preparative TLC (20cm X 20cm, 1mm thick Whatman PK6F SiO_2 60Å plate, eluting twice with cyclohexane:ethyl acetate 1:9) to give a pure batch of the title intermediate (0.058g) as an off-white solid.

Mass spectrum: Found: MH^+ 202

Intermediate 66

N-Boc-N¹-(2-fluoro-4-bromophenyl)-L-homoserinamide

Using 2-fluoro-4-bromoaniline and the synthetic procedure described for Intermediate 8, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 391

Intermediate 67

tert-Butyl (3S)-1-(2-fluoro-4-bromophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

Using Intermediate 66 and the synthetic procedure described for Intermediate 11, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 373

Intermediate 68

(3S)-3-Amino-1-(2-fluoro-4-iodophenyl)pyrrolidin-2-one hydrochloride

4N Hydrochloric acid in dioxan (70ml) was added to Intermediate 11 (5.23g) and stirred at room temperature for 45min. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue triturated in diethyl ether. The solid was filtered, washed and dried to give the title compound (3.79g) as a white solid.

Mass spectrum: Found: MH^+ 321

Using similar chemistry and Intermediate 67, the following was prepared:

Intermediate 6910 (3S)-3-Amino-1-(2-fluoro-4-bromophenyl)pyrrolidin-2-one hydrochloride

Mass spectrum: Found: MH^+ 273

Intermediate 7015 6-Chloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-iodophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]naphthalene-2-sulfonamide

Using Intermediate 68, and the synthetic procedure described to prepare Example 1, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 545

Using similar chemistry and Intermediate 69, the following was prepared:

20

Intermediate 71N-[(3S)-1-(4-Bromo-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-6-chloronaphthalene-2-sulfonamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 497

25

Intermediate 72*tert*-Butyl (3S)-1-(4-{2-[(dimethylamino)methyl]-1H-imidazol-1-yl}-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

Copper (I) iodide was added to a mixture of Intermediate 11 (0.420g), *N*-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-*N,N*-dimethylamine (0.327g) and potassium carbonate (0.345g) in dimethylsulphoxide (2.5ml) under nitrogen which had been degassed four times with a vacuum/nitrogen cycle. The mixture was again degassed four times using the same method then heated at 123°C for 18h. After cooling to 45°C, 17% ammonium hydroxide solution (5ml) was added and the mixture stirred at room temperature for 1.5h. The mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The separated aqueous phase was extracted further with ethyl acetate, the combined organic extracts were washed with brine, then extracted into 10% citric acid. This solution was neutralised with 2N NaOH and extracted into DCM. The combined organic extracts were dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced pressure to give the title compound (0.390g) as a tan foam.

40 Mass spectrum: Found: MH^+ 418

Intermediate 73

95

4-Propylpyridin-3-ylboronic acid

- A solution of 3-bromo-4-propylpyridine (4.6g) in tetrahydrofuran (20ml) was added dropwise to a solution of n-butyl lithium (15.4ml, 1.62M in hexanes) in tetrahydrofuran (100ml) at -95°C under nitrogen. The solution was warmed to -78°C, stirred for 5min and
- 5 treated dropwise with triisopropyl borate (6.0g) in tetrahydrofuran (10ml). The resulting suspension was allowed to warm to room temperature, stirred for 30min, and treated with water (200ml). The mixture was neutralised with hydrochloric acid (2N, ca. 12ml) and extracted with diethyl ether. The dried (over magnesium sulphate) organic extracts was concentrated under reduced pressure to give the title compound (1.75g) as a pale yellow solid.
- 10 Mass spectrum: Found: MH^+ 166

Intermediate 74

tert-Butyl (3S)-1-[4-(2-chloropyridin-3-yl)-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

- A mixture of Intermediate 18 (0.084g), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene dichloro
- 15 palladium(II) complex with DCM (0.016mg), potassium acetate (0.138g) and 2-chloro-3-bromopyridine (0.046g) in degassed dimethoxyethane (5ml) was heated at 80°C overnight under nitrogen, then diluted with methanol and added to a SPE (SCX-2) column (eluting with methanol) to give the title compound (0.067g) as an off white solid.
- Mass spectrum: Found: MH^+ 406

20

Intermediate 75

tert-Butyl (3S)-1-[4-(2-cyanopyridin-3-yl)-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

- Using Intermediate 18 and 3-bromo-2-cyanopyridine, and the synthetic procedure described for Intermediate 74, the title compound (0.053g) was prepared.
- 25 Mass spectrum: Found: MH^+ 397

Intermediate 76

(3S)-3-Amino-1-[4-(3-chloropyridin-4-yl)-2-fluorophenyl]pyrrolidin-2-one trifluoroacetate

- 30 A solution of Intermediate 11 (0.420g) and tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (0.025g) in degassed dimethoxyethane (20ml) was purged with nitrogen for 5min. 3-Chloropyridin-4-ylboronic acid pentahydrate (0.248g) and degassed 0.5M sodium carbonate (6ml) were added. The resultant solution was heated at 85°C for 3h. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure and partitioned between DCM and water. The separated organic layer
- 35 was dried (hydrophobic frit) and loaded onto a SPE (SCX-2) column (silica, eluting with methanol then, 1N ammonia/methanol) to give *tert*-butyl (3S)-1-[4-(2-chloropyridin-4-yl)-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate (0.269g). This material was then dissolved in DCM (10ml), trifluoroacetic acid (1ml) added and the solution stirred at room temperature for 2h. The solution was concentrated under reduced pressure to give the title compound
- 40 (0.205g) as a brown oil.
- Mass spectrum: Found: MH^+ 306

96

Intermediate 77

tert-Butyl (3S)-1-(2-fluoro-4-pyrimidin-2-ylphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

Using Intermediate 18, 2-bromopyrimidine, and the synthetic procedure described for Intermediate 74, provided the title compound.

Mass spectrum: Found: MH^+ 372

Intermediate 78

tert-Butyl (3S)-1-[4-(3-chloropyridin-2-yl)-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

10 A mixture of Intermediate 18 (0.25), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.025g), 2,3-dichloropyridine (0.074g), 2M potassium phosphate (0.5ml) and toluene (1.5ml) was heated at 80°C for 18h. The reaction mixture was diluted with DCM and dried (using a hydrophobic frit). The crude solution was purified by SPE (SCX-2, eluting with methanol, then 0.5M ammonia in methanol) to give the title compound (0.086g) as a brown gum.

15 Mass spectrum: Found: MH^+ 406

Intermediate 79

Ethyl 2-(5-chlorothiophen-2-yl)-2-hydroxypropane-1-sulfonate

A solution of ethyl methanesulphonate (4.97g) in THF (20ml) was added dropwise to a solution of lithium hexamethyldisilylamine (42.0 ml of 1M solution in THF plus 20ml of THF) at -78°C under nitrogen, and the solution was stirred for 30min. A solution of 2-acetyl-5-chlorothiophene (6.75g) in THF (70ml) was added to this over 15min and the temperature maintained at -78°C for 90min. The reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride and the mixture extracted with ethyl acetate. The combined organic fractions were washed with brine; dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced pressure to afford a crude oil that was purified by Biotage™ chromatography (silica, eluting with ether-cyclohexane 1:3) to give the title compound (10.9g) as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃): 8.679(1H, d), 6.73(1H, d), 4.26(2H, m), 4.14(1H, s), 3.32(1H, d), 3.52(1H, d), 1.8(3H, s), 1.36(3H, t) ppm.

30

Intermediate 80

Ethyl (1E)-2-(5-chlorothiophen-2-yl)prop-1-ene-1-sulfonate

A solution of Intermediate 79 (10.9g) in DCM (300 ml) was cooled to 0°C under nitrogen, to which was added methanesulphonic acid (15.0ml) in a dropwise fashion. After stirring for 90min, saturated aqueous sodium bicarbonate was added, followed by water and brine. The layers were separated and the aqueous layer back extracted with DCM; the organic fractions were combined, washed with brine and dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified using Biotage™ chromatography (silica, eluting chloroform and 15% *tert*-butylmethyl ether in cyclohexane) to give the title compound (2.9g) as a white crystalline solid.

40

¹H NMR (CDCl₃): 8.716(1H, d), 6.92(1H, d), 6.47(1H, d), 4.26(2H, q), 2.50(3H, d), 1.42 (3H, t) ppm.

107

Intermediate 81

(1E)-2-(5-Chlorothiophen-2-yl)prop-1-ene-1-sulfonyl chloride

Tetrabutylammonium iodide (4.03g) was added to a solution of Intermediate 80 (2.9g) in
5 acetone (180ml) under nitrogen and the solution heated under reflux for 17h. The solution
was cooled and concentrated under reduced pressure to produce a yellow-brown solid. This
was stirred in phosphorus oxychloride (30ml) at room temperature for 3.5h, after which the
volatiles were concentrated under reduced pressure and the residue co-evaporated twice with
toluene. The residue was purified using Biotage™ chromatography (silica, eluting with,
10 cyclohexane and cyclohexane:diethyl ether 1:1) to give the title compound (2.1g) as a yellow
crystalline solid.

¹H NMR (CDCl₃): 87.31(1H, d), 6.99(1H, d), 6.96(1H, q), 2.64(3H, d) ppm.

Intermediate 82

15 tert-Butyl (1S)-1-([(2-fluoro-4-nitrophenyl)amino]carbonyl)-3-hydroxypropyl carbonate

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

Mass spectrum: Found: MH⁺ 358

The following were prepared similarly:

20 Intermediate 83

tert-Butyl (1S)-1-([(4-cyano-2-fluorophenyl)amino]carbonyl)-3-hydroxypropyl carbonate

Mass spectrum: Found: MH⁺ 338

Intermediate 84

25 tert-Butyl (1S)-1-([(2,4-dichlorophenyl)amino]carbonyl)-3-hydroxypropyl carbonate

Mass spectrum: Found: MH⁺ 363

Intermediate 85

30 tert-Butyl (1S)-1-([(4-tert-butyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]carbonyl)-3-hydroxypropyl carbonate

Mass spectrum: Found: MH⁺ 357

Intermediate 86

35 tert-Butyl (1S)-1-([(4-(benzyloxy)phenyl)amino]carbonyl)-3-hydroxypropyl carbonate

Mass spectrum: Found: MH⁺ 400

Intermediate 87

40 tert-Butyl (1S)-1-([(4-(dimethylamino)phenyl)amino]carbonyl)-3-hydroxypropyl carbonate

Mass spectrum: Found: MH⁺ 337

Intermediate 88

tert-Butyl (1S)-1-([(4-tert-butylphenyl)amino]carbonyl)-3-hydroxypropyl carbonate

Mass spectrum: Found: MH^+ 350

Intermediate 89

tert-Butyl (1S)-1-[(2,3-dihydro-1H-inden-5-ylamino)carbonyl]-3-hydroxypropylcarbamate

5 Mass spectrum: Found: MH^+ 334

Intermediate 90

tert-Butyl (1S)-3-hydroxy-1-[(4-phenoxyphenyl)amino]carbonyl]propylcarbamate

Mass spectrum: Found: MH^+ 386

10

Intermediate 91

tert-Butyl (1S)-3-hydroxy-1-[(1,3-thiazol-2-ylamino)carbonyl]propylcarbamate

Mass spectrum: Found: MH^+ 302

15 Intermediate 92

tert-Butyl (1S)-1-[(1,3-benzothiazol-2-ylamino)carbonyl]-3-hydroxypropylcarbamate

Mass spectrum: Found: MH^+ 352

Intermediate 93

20 *tert*-Butyl (1S)-1-[(3-fluoro-4-morpholin-4-ylphenyl)amino]carbonyl]-3-

hydroxypropylcarbamate

Mass spectrum: Found: MH^+ 398

Intermediate 94

25 *tert*-Butyl (1S)-3-hydroxy-1-[(pyrazin-2-yl)amino]carbonyl]propylcarbamate:

Mass spectrum: Found: MH^+ 297

H.p.l.o. (1) R_T 2.12min

Intermediate 95

30 *tert*-Butyl (3S)-1-(2-fluoro-4-nitrophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

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

Mass spectrum: Found: MH^+ 340

The following were also prepared similarly:

35

Intermediate 96

tert-Butyl (3S)-1-(4-cyano-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

Mass spectrum: Found: MH^+ 320

40 Intermediate 97

tert-Butyl (3S)-1-(2,4-dichlorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

Mass spectrum: Found: MH^+ 345

99

Intermediate 98

tert-Butyl (3S)-1-(4-*tert*-butyl-1,3-thiazol-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

Mass spectrum: Found: MH(- Boc)⁺ 240

5

Intermediate 100

tert-Butyl (3S)-1-(4-*tert*-butylphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

Mass spectrum: Found: MH⁺ 333

10 Intermediate 101

tert-Butyl (3S)-1-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

Mass spectrum: Found: MH(- Boc)⁺ 217

Intermediate 102

15 *tert*-Butyl (3S)-2-oxo-1-(4-phenoxyphenyl)pyrrolidin-3-ylcarbamate

Mass spectrum: Found: MH(- Boc)⁺ 269

Intermediate 103

tert-Butyl (3S)-2-oxo-1-(1,3-thiazol-2-yl)pyrrolidin-3-ylcarbamate

20 Mass spectrum: Found: MH⁺ 284

Intermediate 104

tert-Butyl (3S)-1-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

Mass spectrum: Found: MH⁺ 334

25

Intermediate 105

tert-Butyl (3S)-1-(2-fluoro-4-isopropenylphenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

- To a solution of 2-bromopropene (0.18ml) in anhydrous THF (3ml) cooled to -78°C under nitrogen, a solution of n-butyl lithium (2.5M in hexanes, 0.86ml) was added slowly. The mixture was stirred for a further 15min before a solution of zinc chloride (1M in diethyl ether, 2.14ml) was added slowly. This resulting solution was stirred for a further 30min at -78°C under nitrogen before it was added to a solution of Intermediate 11 (0.300g) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (0.060g) in anhydrous THF (3.5ml) cooled to -78°C. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature and stirred for a further 20h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between aqueous ammonium chloride and DCM. The organic phases were concentrated under reduced pressure and the resulting crude product was purified by BiotageTM chromatography, (silica, eluting with cyclohexane:ethyl acetate 4:1 to 2:1) followed by mass directed preparative h.p.l.c. to give the title compound (120mg) as an off-white solid.

40

Mass spectrum: Found: MH⁺ 335

H.p.l.c. (1) Rt 3.19min

Intermediate 106**tert-Butyl (3S)-1-[2-fluoro-4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate**

- A mixture of Intermediate 11 (0.420g), 1H-imidazole (0.068g), copper (I) iodide (0.0048g),
5 potassium phosphate (0.446g) and *trans* diaminocyclohexane in dioxan (2ml) were heated at 110°C under nitrogen for 43h. The reaction mixture was partitioned between DCM and water. The organic phase was dried (hydrophobic frit) and loaded onto a SPE column (eluting with DCM, methanol and finally 0.5M ammonia/methanol) to give an impure sample of the title compound. Further purification on SPE (Silica, eluting with DCM, chloroform,
10 diethyl ether) to give the title compound (0.05g) as a white solid.

Mass spectrum: Found: MH^+ 361

H.p.l.c. (1) Rt 2.17min

Using similar chemistry, the following were prepared:

15 Intermediate 107**tert-Butyl (3S)-1-[2-fluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate**

Mass spectrum: Found: MH^+ 375

20 Intermediate 108**tert-Butyl (3S)-1-[2-fluoro-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl carbamate**

Mass spectrum: Found: MH^+ 361

Intermediate 109**25 tert-Butyl (3S)-1-(pyrazin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate**

Mass spectrum: Found: MH^+ 279

Intermediate 110**(3S)-3-Amino-1-(5-iodopyridin-2-yl)pyrrolidin-2-one dihydrochloride**

- 30 Using the synthetic procedure described for Intermediate 24, the title compound was prepared.

Mass spectrum: Found: MH^+ 304

Using similar chemistry, the following were prepared:

35 Example 111**(3S)-3-Amino-1-(2-fluoro-4-nitrophenyl)pyrrolidin-2-one hydrochloride**

Mass spectrum: Found: MH^+ 240

Example 112**40 4-[(3S)-3-Amino-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluorobenzonitrile hydrochloride**

Mass spectrum: Found: MH^+ 220

Intermediate 113(3S)-3-Amino-1-(2-fluoro-4-isopropenylphenyl)pyrrolidin-2-oneMass spectrum: Found: MH^+ 2355 Intermediate 1144-N-(3S)-3-Amino-1-(pyrazin-2-yl)pyrrolidin-2-one dihydrochlorideMass spectrum: Found: MH^+ 179Intermediate 11510 (3S)-3-Amino-1-(3-fluoro-4-morpholin-4-ylphenyl)pyrrolidin-2-one

A mixture of diisopropylazodicarboxylate (0.288g) and tri-*n*-butylphosphine (0.45ml) in dry THF (2ml) was stirred at room temperature under nitrogen for 5min. This solution was then added dropwise to a solution of *tert*-butyl (1S)-1-[(3-fluoro-4-morpholin-4-ylphenyl)amino]carbonyl-3-hydroxypropylcarbamate (0.379g) in dry THF (4ml) and stirred for 20h at ambient temperature. The mixture was concentrated under reduced pressure to give a creamy white solid (1.09g) which was treated with DCM/TFA 1:1 (9ml). After standing at room temperature for 3.5h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give an oil and basified with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. Extraction with DCM gave a pale brown oil (0.913g). This crude product was dissolved in methanol, loaded onto a SCX-2 ion-exchange cartridge (eluting with methanol and concentrated aqueous ammonia/methanol 1:9) to give the title compound (0.25g) as a white solid.

Mass spectrum: Found: MH^+ 280Intermediate 11625 4-N(3S)-3-Amino-1-(pyrazin-2-yl)pyrrolidin-2-one dihydrochlorideMass spectrum: Found: MH^+ 179Intermediate 11730 *tert*-Butyl (3S)-1-(4-[(dimethylamino)carbonyl]-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

A solution of *tert*-butyl (3S)-1-(2-fluoro-4-iodophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate (0.6g) in dry *N,N*-dimethylformamide (8ml) was treated with dimethylamine (2N in tetrahydrofuran) (3.56ml) and bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (0.06g). Carbon monoxide gas was bubbled through the mixture for 10min and the reaction was then heated to 80°C, for 18h, under positive carbon monoxide pressure. The cooled reaction was concentrated under reduced pressure, partitioning the residue between ethyl acetate and water. The separated organic layer was dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced pressure to give crude material which was dissolved in minimum DCM and loaded onto pre-conditioned Silica phase SPE (eluting with cyclohexane: ethylacetate 10:1, 5:2 and neat ethylacetate) to give the title compound (0.188g) as a white powder.

Mass spectrum: Found: MH^+ 366

Using similar chemistry, the following were prepared:

Intermediate 118

~~tert-Butyl (3S)-1-[2-fluoro-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate.~~

5 Mass spectrum: Found: MH^+ 392

Intermediate 119

~~tert-Butyl (3S)-1-[5-(aminocarbonyl)pyridin-2-yl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate~~

Mass spectrum: Found: MH^+ 321

10

Intermediate 120

~~Di(tert-butyl)(3S)-1-[4-(aminocarbonyl)-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-ylimidodicarbonate~~

Mass spectrum: Found: MH^+ 438

15

Intermediate 121

~~tert-Butyl (3S)-1-[2-fluoro-4-[(methylamino)carbonyl]phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate~~

Mass spectrum: Found: MH^+ 352

20

Intermediate 122

~~tert-Butyl (3S)-1-[2-fluoro-4-[(isopropyl(methyl)amino)carbonyl]phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate~~

Mass spectrum: Found: MH^+ 394

25

Intermediate 123

~~(3S)-3-Amino-1-[2-fluoro-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)phenyl]pyrrolidin-2-one~~

Mass spectrum: Found: MH^+ 292

30 **Intermediate 124**

~~6-[(3S)-3-Amino-2-oxopyrrolidin-1-yl]nicotinamide hydrochloride~~

This material was used in crude form in the next stage of the synthetic sequence.

Intermediate 125

35 **~~4-[(3S)-3-Amino-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluorobenzamide hydrochloride~~**

This material was used in crude form in the next stage of the synthetic sequence.

Intermediate 126

~~4-[(3S)-3-Amino-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluoro-N-methylbenzamide hydrochloride~~

40 Mass spectrum: Found: MH^+ 252

Intermediate 127

803

4-[(3S)-3-Amino-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluoro-N,N-dimethylbenzamide hydrochloride

Mass spectrum: Found: MH^+ 266

Intermediate 128

5 4-[(3S)-3-Amino-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluoro-N-isopropyl-N-methylbenzamide hydrochloride

Mass spectrum: Found: MH^+ 294

Intermediate 129

10 Di(*tert*-butyl) (3S)-1-(2-fluoro-4-iodophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl imidodicarbonate

tert-Butyl (3S)-1-(2-fluoro-4-iodophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl carbamate (1.0g), suspended in dry acetonitrile (10ml) at 0°C was treated with di-*tert*-butyl dicarbonate (0.571g) in dry acetonitrile (2.5ml) and 4-(dimethylamino)pyridine (0.05g). The reaction was warmed to ambient temperature under nitrogen and stirred for 3.5 h. More di-*tert*-butyl dicarbonate (0.571g) in dry acetonitrile (2.5ml) and 4-(dimethylamino)pyridine (0.05g) were added to the mixture allowing to stir for 18h under nitrogen. Solvent was removed under reduced pressure, partitioning the residue between ethyl acetate and saturated sodium bicarbonate solution. The separated organic layer was washed with water, dried (over magnesium sulphate) and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in minimum DCM and loaded onto pre-conditioned SPE (Silica, eluting with cyclohexane: ethylacetate 20:1 to 9:1) to give the title compound (0.991g) as white solid.

Mass spectrum found MH^+ 521

25 Intermediate 130

tert-Butyl (3S)-1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

A de-gassed solution of *tert*-butyl (3S)-1-(2-fluoro-4-iodophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate (1.05g) in dry N,N-dimethylformamide (20ml) was treated sequentially with sodium carbonate (0.42g), triethylamine(0.67ml), butyl vinyl ether (1.62ml), 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (0.124g) and palladium(II) acetate (0.034g). The mixture was heated to 80°C under nitrogen for 7h, allowing to cool and stir for 18h. Solvent was removed under reduced pressure and the crude residue treated with 0.1% formic acid: water (10ml) and acetonitrile (10ml). The mixture was stirred at ambient temperature for 4h before concentrating under reduced pressure. The residue was dissolved in minimum DCM and loaded onto pre-conditioned SPE (Silica, eluting with cyclohexane: ethylacetate 5:1 to neat ethylacetate) to give the title compound (0.362g) as a yellow powder

Mass spectrum: Found: MH^+ 337

Using similar chemistry, the following were prepared:

40 Intermediate 131

tert-Butyl (3S)-1-(5-acetylpyridin-2-yl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

Mass spectrum: Found: MH^+ 320

204

Intermediate 132

(3S)-1-(4-Acetyl-2-fluorophenyl)-3-aminopyrrolidin-2-one hydrochloride

Mass spectrum: Found: MH^+ 237

5

Intermediate 133

(3S)-1-(5-Acetylpyridin-2-yl)-3-aminopyrrolidin-2-one hydrochloride

Mass spectrum: Found: MH^+ 220

10 **Intermediate 134**

(E)-N-((3S)-1-[4-(1-Bromoethyl)-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)-2-(5-chlorothien-2-yl)ethanesulfonamide

A solution of (E)-2-(5-chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(1-hydroxyethyl)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide Example 135 (0.149g) in dry DCM (6ml) at 0°C was

- 15 treated with carbon tetrabromide (0.136g), stirring for 5min. To the mixture was added triphenylphosphine (0.106g) in portions and the reaction stirred at 0°C for 2h before more carbon tetrabromide (0.136g) and triphenylphosphine (0.106g) were added. The reaction was warmed up to ambient temperature and stirred for 18h under nitrogen. The mixture was diluted with DCM and washed with water. The separated organic layer was dried
- 20 (hydrophobic frits) and concentrated under reduced pressure, to a small volume, and loaded onto pre-conditioned SPE (Silica, eluting with cyclohexane: ethylacetate 10:1 to 2:1) to give the title compound (0.09g) as a beige solid.

Mass spectrum: Found: MH^+ 506

25 **Intermediate 135**

(E)-2-(5-Chlorothien-2-yl)-N-((3S)-1-[4-[1-(diformylamino)ethyl]-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethanesulfonamide

A solution of Intermediate 134 (0.09g), in dry N,N-dimethylformamide (4ml), was treated with sodium diformamide (0.019g) and then heated to 50°C under nitrogen for 3.5h. The

- 30 reaction was cooled to ambient temperature and the solvent removed under reduced pressure, partitioning the residue between DCM and water. The separated organic layer was dried (hydrophobic frits) and re-concentrated under reduced pressure to give the title compound (0.075g) as an orange gum

Mass spectrum: Found: MH^+ 498

35

Intermediate 136

tert-Butyl(3S)-1-[2-fluoro-4-(isopropylamino)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

A solution of tert-butyl (3S)-1-(4-amino-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate (0.329g) in ethyl alcohol (4ml) was treated with dry acetone (0.118ml) and titanium (IV)

- 40 isopropoxide (0.106ml) allowing the mixture to stir at ambient temperature for 18h. Sodium borohydride (0.027g) was added in portions and the reaction was allowed to stir for a further 3h, before quenching with 35% aqueous ammonia (1ml). The resulting precipitate was

removed by filtration and the filtrate concentrated under reduced pressure. The crude material was taken up in minimum DCM and loaded onto pre-conditioned SPE (Silica, eluting with cyclohexane: ethylacetate 10:1 to 1:2) to give the title compound (0.080g) as a yellow powder.

5 Mass spectrum: Found: MH^+ 352

Intermediate 137

tert-Butyl (3S)-1-[2-fluoro-4-(isobutyrylamino)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

10 *tert*-Butyl (3S)-1-(4-amino-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate (0.133g) was dissolved in DCM (4ml) and the mixture cooled to 0°C using a salt and ice bath. 2-Methylpropanoyl chloride (0.041ml) was added dropwise, and the mixture left for 4h and then concentrated under reduced pressure to give a white solid. The solid was purified by SPE (benzenesulphonic acid on silica, methanol elution) to give the title compound (0.086g) as a white solid.

15 Mass spectrum: Found: MH^+ 380

Using similar chemistry, the following were prepared:

Intermediate 138

tert-Butyl (3S)-1-[4-(acetylamino)-2-fluorophenyl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

20 Mass spectrum: Found: MH^+ 352

Intermediate 139

tert-Butyl (3S)-1-[2-fluoro-4-(propionylamino)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

Mass spectrum: Found: MH^+ 366.2

25

Intermediate 140

tert-Butyl (3S)-1-[2-fluoro-4-[formyl(isopropyl)amino]phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate

98% Formic acid (0.344ml) was added to acetic anhydride (0.718ml) at 0°C. The mixture was
30 heated to 60°C for 2h, cooled to ambient temperature and diluted with dry tetrahydrofuran (6ml). The reaction was cooled again to 0°C and treated with a solution of *tert*-butyl(3S)-1-[2-fluoro-4-(isopropylamino)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate (0.10g) in dry tetrahydrofuran (6ml) in dropwise manner, before allowing to warm up to room temperature and stir for 2h. The solvent was removed under reduced pressure to give the title compound
35 (0.10g) as a pink gum.

Mass spectrum: Found: MNH_4^+ 297

Intermediate 141

N-[4-[(3S)-3-Amino-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluorophenyl]-2-methylpropanamide

40 *tert*-Butyl (3S)-1-[2-fluoro-4-(isobutyrylamino)phenyl]-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate (0.086g) was dissolved in methanol (2ml) and cooled to 0°C using a salt/ice bath. Acetyl chloride (1ml) was added dropwise, and the mixture left to warm to room temperature. The

Job

mixture was stirred for 1.5h then concentrated under a stream of nitrogen to give the title compound (0.063g) as a clear gum.

Mass spectrum: Found: MH^+ 280

Using similar chemistry, the following were prepared:

5

Intermediate 142

N-{4-[(3S)-3-Amino-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluorophenyl}acetamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 252.2

10 Intermediate 143

N-{4-[(3S)-3-Amino-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluorophenyl}propanamide

Mass spectrum: Found: MH^+ 266

Intermediate 144

15 4-[(3S)-3-Amino-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluorophenyl(isopropyl)formamide hydrochloride

Mass spectrum: Found: MH^+ 297

Intermediate 145

2-(2-Bromoethyl)-5-chlorothiophene

- 20 To a solution of 2-(5-chloro-2-thienyl)-ethanol* (12.2g) and triphenylphosphine (21.4 g) in anhydrous THF (150 ml) at 0°C was added carbon tetrabromide (27.5g). The reaction was stirred at 5°C for 15min then at room temperature for 2.5h. Ether was added and the reaction was then filtered and the filtrate concentrated. The resultant residue was purified by flash column chromatography (silica, eluting with cyclohexane:DCM 8:1) to give the title compound (15g) as an oil.

¹H NMR in CDCl₃: δ 3.27 (2H, t, J 8 Hz), 3.53 (2H, t, J 8 Hz), 6.66 (1H, d, J 4 Hz), 6.76 (1H, d, J 4Hz) ppm.

* Schick et al., J.Amer. Chem. Soc., 70, 1948, 1646.

30

Intermediate 146

2-(5-Chlorothiien-2-yl)ethanesulfonyl chloride

- To a stirred solution of Intermediate 145 (14g) in acetone (125ml) was added an aqueous solution of sodium sulphite (10.5g in 125ml of water). The reaction was heated at reflux for 18h then concentrated to yield a pink solid, which was dried under vacuum at 50°C for 18h. A suspension of the salt in phosphorus oxychloride (90ml) was heated at 150°C for 2.5h. The reaction was concentrated and DCM and water added to the resultant residue. The organic portion was collected, concentrated and the resultant oil purified by flash column chromatography (silica, eluting with petroleum ether:toluene 7:3) to give the title compound (12.47g) as a brown oil.

40

¹H NMR in CDCl₃: δ 3.70 (2H, m), 3.22 (2H, m), 6.72 (1H, d, J 4 Hz), 6.79 (1H, d, J 4Hz) ppm.

Intermediate 147**tert-Butyl (3S)-1-(4-amino-2-fluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate**

A solution of Intermediate 95 (2.50g) in ethanol (220ml) was added under vacuum to 10% palladium on carbon (1.54g, 50% wet). The resulting suspension was stirred under an atmosphere of hydrogen for 16h, then filtered through Celite™ washing thoroughly with ethanol. The combined filtrates were evaporated under reduced pressure to give a grey foam which was purified by SPE -SCX (eluting with 10% 0.88 (specific gravity) aqueous ammonia in methanol) to give the title compound (1.985g) as a white foam.

10 Mass spectrum: Found: MH⁺ 310

Intermediate 148**tert-Butyl (3S)-1-(2-fluoro-4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)-2-oxopyrrolidin-3-ylcarbamate**

A solution of Intermediate 147 (0.1g) in anhydrous DCM (1ml) was cooled to 0° C under nitrogen and treated sequentially with anhydrous pyridine (0.06ml) and methanesulphonyl chloride (0.03ml) then stirred for 2h at 0 °C (solution colour change noted during this time: clear to yellow to orange to pink). The solution was allowed to warm to room temperature, diluted with DCM and washed with saturated sodium bicarbonate. The yellow organic layer was dried (hydrophobic frit) and evaporated under nitrogen to give a pink solid which was purified by SPE (silica, eluting with DCM then ethyl acetate) to give the title compound (0.068g) as a white solid.

20 Mass spectrum: Found: MH⁺ 388

Intermediate 149

25 **N-(4-[(3S)-3-Amino-2-oxopyrrolidin-1-yl]-3-fluorophenyl)methanesulfonamide hydrochloride**

A solution of Intermediate 148 (0.066g) in methanol (5ml) was treated with acetyl chloride (0.5ml) and stirred under an atmosphere of nitrogen for 6 hours then stood for 48hr. The solution was evaporated under reduced pressure to give a white foam which was purified using SPE (C18, eluting with water) to give the hydrochloride salt as a white foam (0.055g). The hydrochloride salt was applied to SPE (silica, eluting with DCM:methanol:0.88(SG) aqueous ammonia 100:10:1) gave the title compound (0.033g) as a clear glass.

30 Mass spectrum: Found: MH⁺ 288

35 **References**

1. Klimkowaki, Valentine Joseph; Kyle, Jeffrey Alan; Masters, John Joseph; Wiley, Michael Robert. PCT Int. Appl. (2000), WO 0039092.

40

In vitro assay for inhibition of Factor Xa (1)

108

Compounds of the present invention (Examples 2, 19, 20, 21, 22, 23, 52, 73, 83, 85, 89, 90, 102, 105, 123, 124, 125, 127) 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
 5 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
 10 trypsin inhibitor or H-D-PHE-PRO-ARG-Chloromethylketone. BioTek EL340 or Tecan Spectrafluoro Plus plate readers were used to monitor the absorbance at 405 nm. To obtain IC₅₀ values the data were analysed using ActivityBase[®] and XLfit[®].

In vitro assay for inhibition of Factor Xa (2)

15 All other 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 fluorogenic assay, using Rhodamine 110, bis-(CBZ-glycylglycyl-L-arginine amide as the fluorogenic substrate. Compounds were diluted from a 10mM stock solution in dimethylsulfoxide at appropriate concentrations. Assay was performed at room temperature using buffer consisting
 20 of: 50mM Tris-HCl, 150mM NaCl, 5mM CaCl₂, pH 7.4, containing human Factor Xa (final conc. Of 0.0003U.mL⁻¹). Compound and enzyme were preincubated for 15min prior to addition of the substrate (final conc. of 10 μ M). The reaction was stopped after 3 hrs with the addition of H-D-PHE-PRO-ARG-Chloromethylketone. An LJI-Analyst fluorimeter was used to monitor fluorescence with 485 nm excitation/535 nm emission. To obtain IC₅₀ values the
 25 data were analysed using ActivityBase[®] and XLfit[®].

Calculation of Ki values:

$$K_i = IC_{50} / (1 + [Substrate]/K_m).$$

The Ki value for the above assay can be obtained by dividing the IC₅₀ value by 1.6.

30

All of the synthetic Example compounds tested by one of the above described *in vitro* assays for Factor Xa exhibited inhibitory activity.

Preferably compounds have a Ki value of less than 1 μ M (Examples 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11,
 35 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 63, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 110, 111, 112, 113, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 125, 128, 129, 132, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,
 40 142, 143, 144). More preferably, compounds have an Ki value of less than 200nM (Examples 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29 30, 31, 32, 33, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 62,

63, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 104, 105, 106, 107, 108, 110, 112, 113, 120, 121, 122, 123, 125, 128, 129, 132, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144), even more preferably compounds have a K_i value of less than 20nM (1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 53, 55, 57, 62, 64, 70, 72, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 91, 92, 93, 95, 96, 97, 100, 104, 107, 110, 112, 120, 121, 122, 128, 129, 132, 133, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 143, 144) and most preferably compounds have a K_i value of less than 10nM (1, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 57, 62, 64, 75, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 85, 87, 91, 92, 93, 97, 100, 104, 107, 109, 110, 112, 120, 122, 128, 129, 133, 134, 136, 139, 140, 141, 142, 143, 144).

Method for measurement of prothrombin time (PT)

15 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.

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

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

30 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.

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

General purification and analytical methods

220

LC/MS Method

Analytical HPLC was conducted on a Supelcoasil LCABZ+PLUS column (3 μ m, 3.3cm x 4.6mm ID) eluting with 0.1% HCO₂H and 0.01 M ammonium acetate in water (solvent A),
5 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 $\rightarrow$ 100%B, 4.2-5.3 minutes 100%B, 5.3-5.5 minutes 100 $\rightarrow$ 0%B at a flow rate of 3 ml/minutes (System 1). The mass spectra (MS) were recorded on a Pisons VG Platform mass spectrometer using electrospray positive ionisation [(ES+ve to give MH⁺ and M(NH₄)⁺ molecular ions] or electrospray negative ionisation [(ES-
10 ve to give (M-H)⁻ molecular ion] modes.

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

15 BiotageTM 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 performance liquid chromatography on a HPLCABZ+ 5 μ m column (5cm x 10mm I.d.) with
20 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 $\rightarrow$ 30%B, 8.0-8.9 minutes 30%B, 8.9-9.0 minutes 30 $\rightarrow$ 95%B, 9.0-9.9 minutes 95%B, 9.9-10 minutes 95 $\rightarrow$ 0%B at a flow rate of 8ml minutes⁻¹ (System 2). The Gilson 202-fraction collector was triggered by a VG Platform Mass Spectrometer on detecting the mass of interest.

25 Hydrophobic frits refers to filtration tubes sold by Whatman.

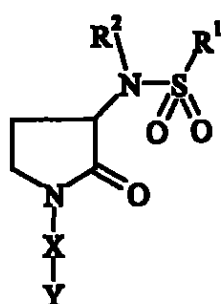
SPE (solid phase extraction) refers to the use of cartridges sold by International Sorbent Technology Ltd.

30 TLC (thin layer chromatography) refers to the use of TLC plates sold by Merck coated with silica gel 60 ₂₅₄.

35

Claims

1. A compound of formula (I):

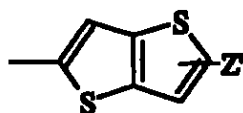
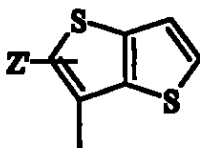
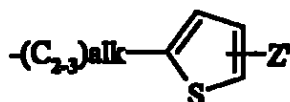
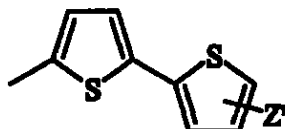
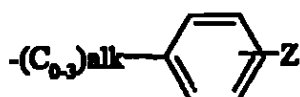
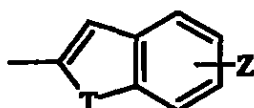
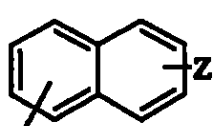


5

(I)

wherein:

R^1 represents a group selected from:



each of which optionally contain a further heteroatom N,

Z represents an optional substituent halogen, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ or $-\text{CN}$,

10 Z' represents an optional substituent halogen, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ or $-\text{CN}$,

alk represents alkylene or alkarylene,

T represents S, O or NH;

R^2 represents hydrogen, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylCONR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylCO}_2\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylmorpholino}$, -

15 $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, or $-\text{C}_{1-3}\text{alkylCO}_2\text{H}$;

282

X represents phenyl or a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, -CN, -C₁₋₄alkyl, -C₂₋₄alkenyl, -CF₃, -NR^aR^b, -NO₂, -N(C₁₋₄alkyl)(CHO), -NHCOC₁₋₄alkyl, -NHSO₂R^a, C₀₋₄alkylOR^d, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^a, and -S(O)_nNR^aR^b;

Y represents (i) a substituent selected from hydrogen, halogen, -CN, -C₁₋₄alkyl, -C₂₋₄alkenyl, -CF₃, -NR^aR^b, -NO₂, -N(C₁₋₄alkyl)(CHO), -NHCOC₁₋₄alkyl, -NHSO₂R^a, C₀₋₄alkylOR^d, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^a, or -S(O)_nNR^aR^b, or (ii) phenyl or a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, -CN, -C₁₋₄alkyl, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -(CH₂)_nN^aR^aR^bCH₂CONH₂, C₀₋₄alkylOR^d, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^a, -S(O)_nNR^aR^b, =O, oxide to a ring N, -CHO, -NO₂ and -N(R^a)(SO₂R^a);

15 R^a and R^b independently represent hydrogen, -C₁₋₄alkyl, or together with the N atom to which they are bonded form a 5-, 6- or 7- membered heterocyclic ring optionally containing an additional heteroatom selected from O, N or S, optionally substituted by C₁₋₄alkyl, and optionally the S heteroatom is substituted by O i.e. represents S(O)_n;

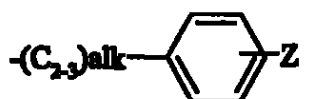
R^a represents -C₁₋₄alkyl;

20 R^d represents hydrogen or -C₁₋₄alkyl;

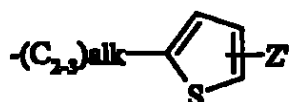
n represents 0-2;

and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein Y represents (i) a substituent selected from hydrogen, halogen, -CN, -C₁₋₄alkyl, -C₂₋₄alkenyl, -CF₃, -NR^aR^b, -NO₂, -N(C₁₋₄alkyl)(CHO), -NHCOC₁₋₄alkyl, -NHSO₂R^a, C₀₋₄alkylOR^d, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^a, or -S(O)_nNR^aR^b, (ii) phenyl optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, -CN, -C₁₋₄alkyl, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, C₀₋₄alkylOR^d, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^a, -S(O)_nNR^aR^b, -CHO, -NO₂ and -N(R^a)(SO₂R^a), (iii) a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is substituted by a group selected from: -S(O)_nR^a, -S(O)_nNR^aR^b, -NO₂ or -N(R^a)(SO₂R^a), or (iv) when R¹ represents



or

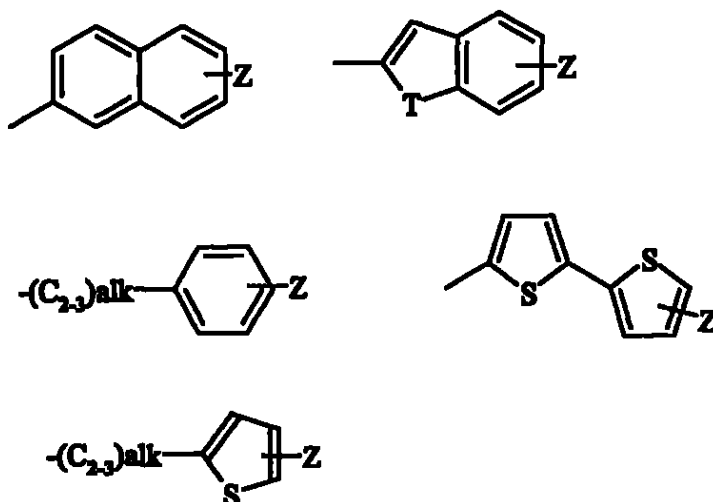


2.3

Y represents a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, -CN, -C₁₋₄alkyl, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -(CH₂)_nN⁺R^aR^bCH₂CONH₂, C₆₋₁₀alkylOR^d, -C(O)R^e, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^e, -S(O)_nNR^aR^b, oxide to a ring N, -CHO, -NO₂ and -N(R^a)(SO₂R^e).

3. A compound according to claim 1 wherein:

R¹ represents a group selected from:



Z represents an optional substituent halogen,

10 alk represents alkylene or alkenylene,

T represents S, O or NH;

R² represents hydrogen

15 X represents phenyl or a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen -CN, -C₁₋₄alkyl, -CF₃, -NR^aR^b, -(CH₂)_nOR^e, -C(O)R^e, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^e, -S(O)_nNR^aR^b;

20 Y represents (i) a substituent selected from: hydrogen, halogen -CN, -C₁₋₄alkyl, -CF₃, -NR^aR^b, -(CH₂)_nOR^e, -C(O)R^e, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^e, -S(O)_nNR^aR^b, or (ii) phenyl or a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen -CN, -C₁₋₄alkyl, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -(CH₂)_nOR^e, -C(O)R^e, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^e, -S(O)_nNR^aR^b;

R^a and R^b independently represent hydrogen, -C₁₋₆alkyl or together with the N atom to which they are bonded form a 5-, 6- or 7- membered heterocyclic ring optionally containing an

224

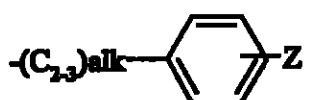
additional heteroatom selected from O, N or S and are optionally substituted by C_{1-4} alkyl, optionally the S heteroatom is substituted by O i.e. represents $S(O)_n$;

R^a represents $-C_{1-4}$ alkyl;

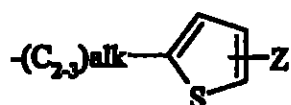
n represents 0-2;

5 and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

4. A compound according to claim 3 wherein Y represents (i) a substituent selected from hydrogen, halogen, $-CN$, $-C_{1-4}$ alkyl, $-CF_3$, $-NR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^a$, or $-S(O)_nNR^aR^b$, (ii) phenyl optionally substituted by 0-2 groups selected from:
 10 halogen, $-CN$, $-C_{1-4}$ alkyl, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^a$, and $-S(O)_nNR^aR^b$, (iii) a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is substituted by a group selected from: $-S(O)_nR^a$, $-S(O)_nNR^aR^b$, or (iv) when R^1 represents

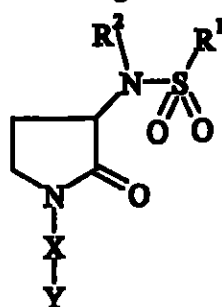


or



- and Z represents an optional substituent halogen, Y represents a 5 or 6 membered aromatic or
 15 non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, $-CN$, $-C_{1-4}$ alkyl, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nOR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_nR^a$, and $-S(O)_nNR^aR^b$.

5. A compound according to claim 1 having the formula (IA):

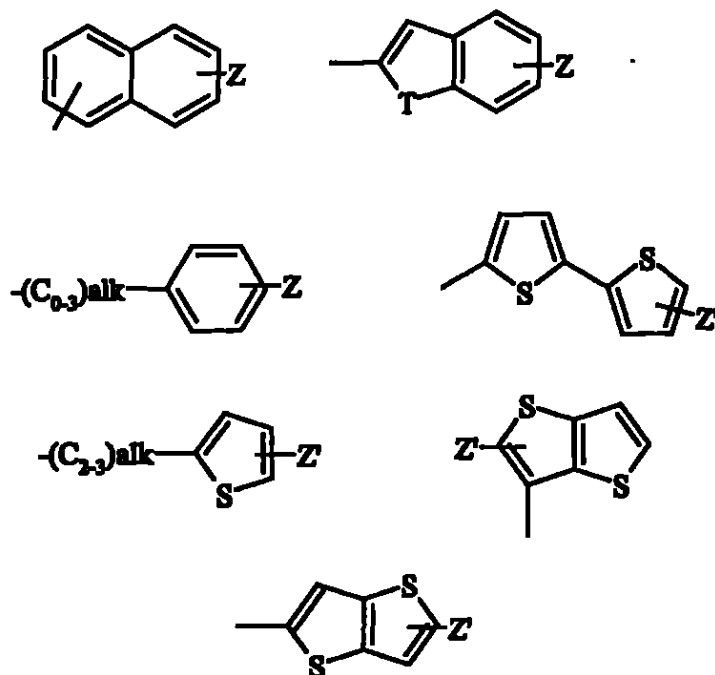


(IA)

20

wherein:

R^1 represents a group selected from:



each of which optionally contain a further heteroatom N,

Z represents an optional substituent halogen, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ or $-\text{CN}$,

Z' represents an optional substituent halogen, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ or $-\text{CN}$,

alk represents alkylene or alkenylene,

5 T represents S, O or NH;

R^1 represents hydrogen, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylCONR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylCO}_2\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{1-3}\text{alkylmorpholine}$, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, or $-\text{C}_{1-3}\text{alkylCO}_2\text{H}$;

10 X represents phenyl or a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{C}_{2-4}\text{alkenyl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})(\text{CHO})$, $-\text{NHCOC}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^d$, $\text{C}_{2-4}\text{alkylOR}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^e$, and $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;

15

Y represents phenyl or a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{R}^a\text{R}^b\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $\text{C}_{2-4}\text{alkylOR}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{O}$,

20 oxide to a ring N, $-\text{CHO}$, $-\text{NO}_2$ and $-\text{N}(\text{R}^e)(\text{SO}_2\text{R}^e)$;

R^a and R^b independently represent hydrogen, $-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, or together with the N atom to which they are bonded form a 5-, 6- or 7- membered heterocyclic ring optionally containing an

186

additional heteroatom selected from O, N or S, optionally substituted by C₁₋₄alkyl, and optionally the S heteroatom is substituted by O i.e. represents S(O)_n;

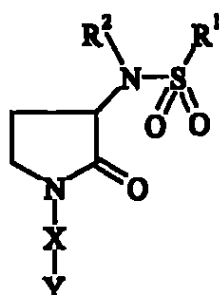
R⁶ represents -C₁₋₄alkyl;

R⁴ represents hydrogen or -C₁₋₄alkyl;

5 n represents 0-2;

and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

6. A compound according to claim 1 having the formula (IC):

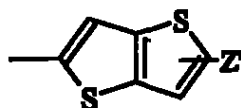
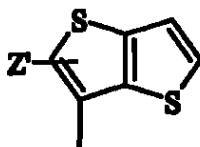
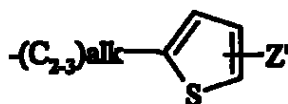
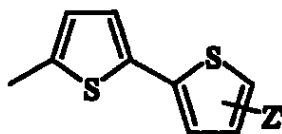
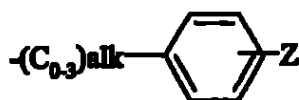
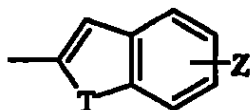
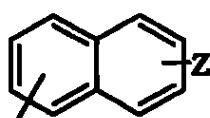


(IC)

10

wherein:

R¹ represents a group selected from:



each of which optionally contain a further heteroatom N,

Z represents an optional substituent halogen, -CH₂NH₂, -NR^aR^b or -CN,

15 Z' represents an optional substituent halogen, -CH₂NH₂, or -CN,

alk represents alkylene or alkenylene,

T represents S, O or NH;

R² represents hydrogen, -C₁₋₃alkylCONR^aR^b, -C₁₋₃alkylCO₂C₁₋₄alkyl, -C₁₋₃alkylmorpholino, -CO₂C₁₋₄alkyl, or -C₁₋₃alkylCO₂H;

5

X represents phenyl or a 5 or 6 membered aromatic or non-aromatic heterocyclic group containing at least one heteroatom selected from O, N or S, each of which is optionally substituted by 0-2 groups selected from: halogen, -CN, -C₁₋₄alkyl, -C₂₋₄alkenyl, -CF₃, -NR^aR^b, -NO₂, -N(C₁₋₄alkyl)(CHO), -NHCOC₁₋₄alkyl, -NHSO₂R^a, C₃₋₄alkylOR^d, -C(O)R^e, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^e, and -S(O)₂NR^aR^b;

10

Y represents a substituent selected from hydrogen, halogen, -CN, -C₁₋₄alkyl, -C₂₋₄alkenyl, -CF₃, -NR^aR^b, -NO₂, -N(C₁₋₄alkyl)(CHO), -NHCOC₁₋₄alkyl, -NHSO₂R^a, C₃₋₄alkylOR^d, -C(O)R^e, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^e, or -S(O)₂NR^aR^b;

15

R^a and R^b independently represent hydrogen, -C₁₋₄alkyl, or together with the N atom to which they are bonded form a 5-, 6- or 7- membered heterocyclic ring optionally containing an additional heteroatom selected from O, N or S, optionally substituted by C₁₋₄alkyl, and optionally the S heteroatom is substituted by O i.e. represents S(O)_n;

20 R^c represents -C₁₋₄alkyl;

R^d represents hydrogen or -C₁₋₄alkyl;

n represents 0-2;

and pharmaceutically acceptable derivatives thereof.

25 7. A compound according to any of claims 1-6 for use in therapy.

8. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1-6 together with a pharmaceutical carrier and/or excipient.

30 9. Use of a compound according to any of claims 1-6 for the manufacture of a medicament for the treatment of a patient suffering from a condition susceptible to amelioration by a Factor Xa inhibitor.

10. 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 according to any of claims 1-6.

35

COMPUESTOS QUÍMICOS

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos químicos, a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su uso en medicina, en particular para el uso en la mejoría de un trastorno clínico 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 proteasas séricas del tipo de la tripsina. Es una enzima clave en la cascada de la coagulación. Una unión de uno-a-uno de los factores Xa y Va con iones de calcio y fosfolípidos convierte la protrombina en trombina. La trombina desempeña un papel central en el mecanismo de la coagulación de la sangre, convirtiendo el fibrinógeno, una proteína plasmática soluble, en fibrina insoluble. La matriz de fibrina insoluble es necesaria para la estabilización del tapón hemostático primario. Muchos estados de enfermedad importantes están relacionados con una hemostasis anormal. Con respecto a la vasculatura arterial coronaria, la formación anormal de trombos debida a la ruptura de una placa aterosclerótica establecida es la causa principal de infarto de miocardio agudo y angina inestable. El tratamiento de un trombo coronario oclusivo mediante terapia trombolítica y angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) a menudo se realiza mediante la reobstrucción trombótica aguda del vaso afectado que requiere una resolución inmediata. Con respecto a la vasculatura venosa, un alto porcentaje de pacientes sometidos a cirugía mayor en las extremidades inferiores o el área abdominal padecen de formación de trombos en la vasculatura venosa, que puede producir una disminución del flujo sanguíneo a la extremidad afectada y una predisposición al embolismo pulmonar. La coagulopatía intravascular diseminada se produce normalmente dentro de ambos sistemas vasculares durante un choque séptico, ciertas infecciones víricas y cáncer, y se caracteriza por el consumo rápido de factores de coagulación y coagulación sistémica,

189

que da como resultado la formación de trombos que ponen en peligro la vida por toda la vasculatura, conduciendo a una insuficiencia de los órganos generalizada. Más allá de su papel directo en la formación de coágulos sanguíneos ricos en fibrina, se ha informado que la trombina tiene profundos efectos biorreguladores sobre una serie de componentes celulares dentro de la vasculatura y la sangre (Shuman, M.A., Ann. NY Acad. Sic., 405:349 (1986)).

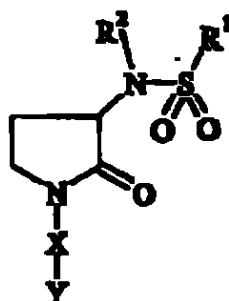
Un inhibidor del factor Xa puede resultar útil en el tratamiento de enfermedades vasculares agudas, como trombosis coronaria (por ejemplo, infarto de miocardio y angina inestable), tromboembolia, oclusión de vasos aguda asociada con terapia trombolítica y angioplastia coronaria transluminal percutánea, ataques isquémicos transitorios, embolia pulmonar, trombosis de venas profundas, oclusión arterial periférica, prevención del estrechamiento luminal de vasos (reestenosis), y prevención de acontecimientos tromboembólicos asociados con fibrilación auricular, por ejemplo accidentes cerebrovasculares. También pueden tener utilidad como agentes anticoagulantes tanto in vivo como ex vivo, y en casos de edema e inflamación. Se ha informado que la trombina contribuye a la proliferación de fibroblastos pulmonares y, por tanto, los inhibidores del factor Xa pueden ser útiles para el tratamiento de algunas enfermedades fibróticas pulmonares. Los inhibidores del factor Xa también pueden ser útiles en el tratamiento de metástasis tumorales, evitando el depósito de fibrina y la metástasis provocada por la activación inapropiada del factor Xa por cisteína-proteinasas producidas por ciertas células tumorales. La trombina puede inducir la retracción de neuritas y, por tanto, los inhibidores del factor Xa pueden tener potencial en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson y de Alzheimer. También se ha informado su uso junto con agentes trombolíticos, permitiendo con ello el uso de una dosis menor del agente trombolítico.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):

120

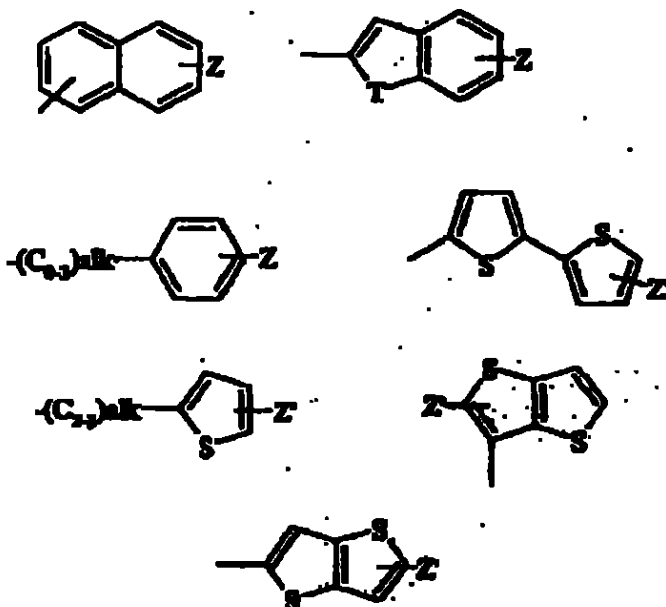
- 3 -



(I)

en la que:

R¹ representa un grupo seleccionado de:



- 5 cada uno de los cuales opcionalmente contiene otro heteroátomo N,
 Z representa un sustituyente opcional halógeno, -CH₂NH₂, -NRᵃRᵇ o -CN,
 Z' representa un sustituyente opcional halógeno, -CH₂NH₂ o -CN,
 10 alk representa alquileo o alquenileno,
 T representa S, O o NH;
 R² representa hidrógeno, -(alquil C₁-₃)CONRᵃRᵇ, -(alquil C₁-₃)CO₂(alquilo C₁-₄), -(alquil C₁-₃)morfolino, -CO₂(alquilo C₁-₄) o -(alquil C₁-₃)CO₂H;
 15 X representa fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un

21

- heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -alquenilo C₂₋₄, -CF₃, -NR^aR^b, -NO₂, -N(alquil C₁₋₄)(CHO), -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHSO₂R^c, (alquil C₆₋₄)OR^d, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c y -S(O)_nNR^aR^b;
- 5 Y representa (i) un sustituyente seleccionado de hidrógeno, halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -alquenilo C₂₋₄, -CF₃, -NR^aR^b, -NO₂, -N(alquil C₁₋₄)(CHO), -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHSO₂R^c, (alquil C₆₋₄)OR^d, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c o -S(O)_nNR^aR^b, o
- 10 (ii) fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -
- 15 (CH₂)_nN^aR^aR^bCH₂CONH₂, (alquil C₆₋₄)OR^d, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c, -S(O)_nNR^aR^b, =O, óxido a un anillo N, -CHO, -NO₂ y -N(R^a)(SO₂R^c);
- R^a y R^b representan independientemente hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, o junto con el átomo de N al cual están unidos forman un
- 20 anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, y opcionalmente el heteroátomo S está sustituido con O, es decir, representa S(O)_n;
- 25 R^c representa -alquilo C₁₋₆;
- R^d representa hidrógeno o -alquilo C₁₋₆;
- n representa 0-2;
- y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

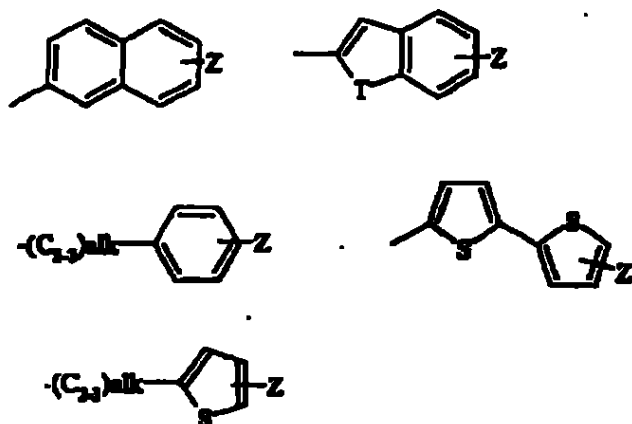
Otros aspectos de la invención son:

- 30 - una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención junto con un vehículo y/o excipiente farmacéuticos.
- un compuesto de la invención para su uso en terapia.
- el uso de un compuesto de la invención para la
- 35 fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que padece un trastorno susceptible de mejoría por un inhibidor del factor Xa.
- un método para tratar un paciente que padece un

trastorno susceptible de mejoría por un inhibidor del factor Xa, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I) en los que:

R¹ representa un grupo seleccionado de:



Z representa un sustituyente opcional halógeno,

alk representa alquileo o alquenileno,

T representa S, O o NH;

10 R² representa hidrógeno;

X representa fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de

15 halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -NR^aR^b, -(CH₂)_nOR^c, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c y -S(O)₂NR^aR^b;

Y representa (i) un sustituyente seleccionado de hidrógeno, halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -NR^aR^b, -(CH₂)_nOR^c, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c o -S(O)₂NR^aR^b, o (ii) fenilo, o un grupo

20 heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -(CH₂)_nOR^c, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c y -

25 S(O)₂NR^aR^b;

R^a y R^b representan independientemente hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, o junto con el átomo de N al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene

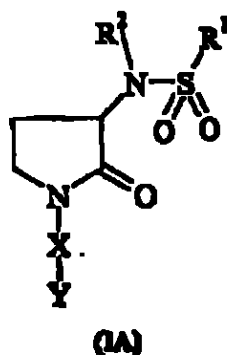
opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S, y están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, y opcionalmente el heteroátomo S está sustituido con O, es decir, representa S(O)_n;

5 R^c representa -alquilo C₁₋₆;

n representa 0-2;

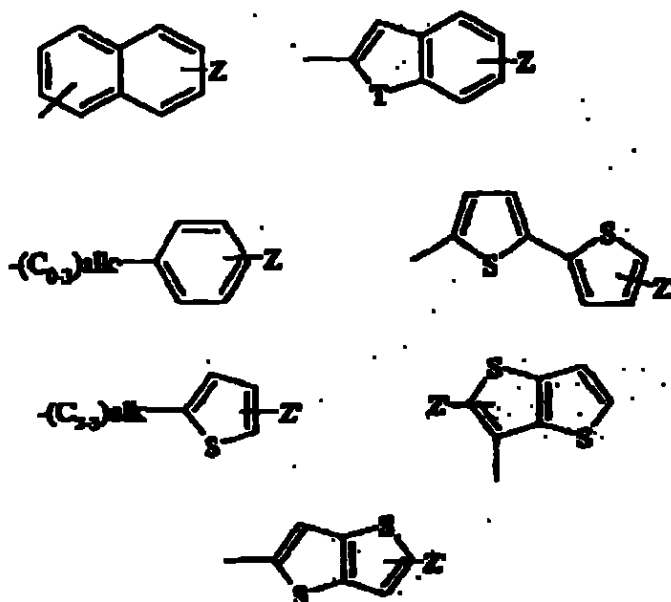
y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula (IA):



10 en la que:

R¹ representa un grupo seleccionado de:



cada uno de los cuales opcionalmente contiene otro heteroátomo N,

Z representa un sustituyente opcional halógeno, -CH₂NH₂, -

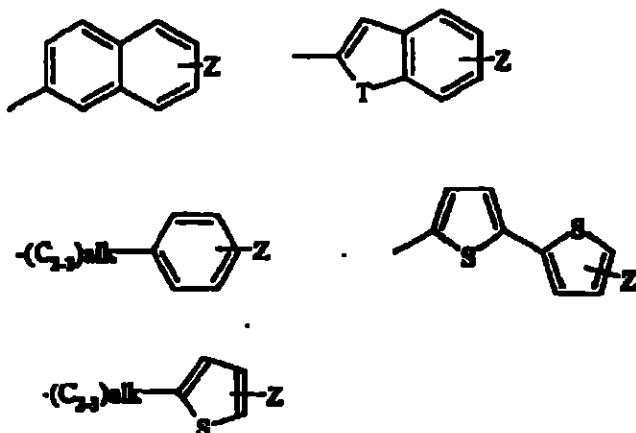
15 NR^aR^b o -CN,

824

- Z' representa un sustituyente opcional halógeno, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ o $-\text{CN}$,
 alk representa alquilenos o alquilenos,
 T representa S, O o NH;
- 5 R^2 representa hidrógeno, $-(\text{alquil } \text{C}_{1-3})\text{CONR}^a\text{R}^b$, $-(\text{alquil } \text{C}_{1-3})\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{alquil } \text{C}_{1-3})\text{morfolino}$, $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ o $-(\text{alquil } \text{C}_{1-3})\text{CO}_2\text{H}$;
- X representa fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un
 10 heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{alqueno } \text{C}_{2-4}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-4})(\text{CHO})$, $-\text{NHCO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^c$, $(\text{alquil } \text{C}_{1-4})\text{OR}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;
- 15 Y representa fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{R}^a\text{R}^b\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $(\text{alquil } \text{C}_{1-4})\text{OR}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $=\text{O}$, óxido a un anillo N, $-\text{CHO}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{SO}_2\text{R}^c)$;
- 20 R^a y R^b representan independientemente hidrógeno, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$, o junto con el átomo de N al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene
 25 opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S, opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , y opcionalmente el heteroátomo S está sustituido con O, es decir, representa $\text{S}(\text{O})_n$;
- 30 R^c representa $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$;
 R^d representa hidrógeno o $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$;
 n representa 0-2;
 y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona compuestos de
 35 fórmula (IA) en la que:
 R^1 representa un grupo seleccionado de:

125



Z representa un sustituyente opcional halógeno,

alk representa alquileo o alquenileno,

T representa S, O o NH;

5 R² representa hidrógeno;

X representa fenilo opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -NR^aR^b, - (CH₂)_nOR^c, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c y -S(O)₂NR^aR^b;

Y representa fenilo opcionalmente sustituido con 0-2 grupos
10 seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, - (CH₂)_nNR^aR^b, - (CH₂)_nOR^c, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c y - S(O)₂NR^aR^b;

R^a y R^b representan independientemente hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, o junto con el átomo de N al cual están unidos forman un
15 anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S, y están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, y opcionalmente el heteroátomo S está sustituido con O, es decir, representa S(O)_n;

20 R^c representa -alquilo C₁₋₆;

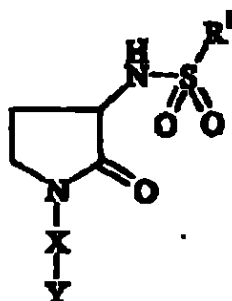
n representa 0-2;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula (IB):

826

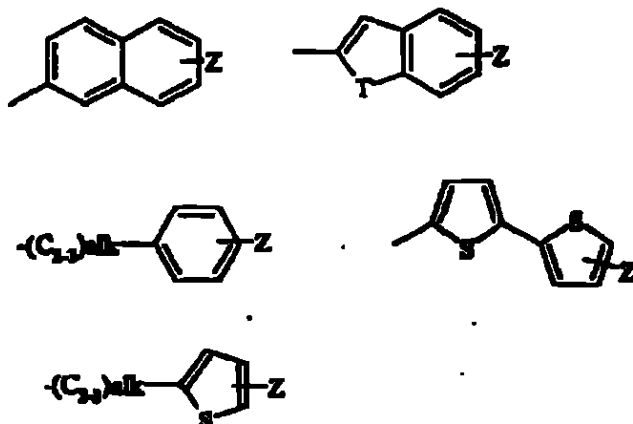
- 9 -



(1B)

en la que:

R¹ representa un grupo seleccionado de:



Z representa un sustituyente opcional halógeno,

5 alk representa alquileo o alquencileno,

T representa S, O o NH;

X representa fenilo opcionalmente sustituido con 0-2 grupos
seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -
(CH₂)_nOR^c, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c y -S(O)₂NR^aR^b;

10 Y representa -NR^aR^b;

R^a y R^b representan independientemente hidrógeno, -alquilo C₁₋₆,
o junto con el átomo de N al cual están unidos forman un
anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene
opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S, y
15 están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, y
opcionalmente el heteroátomo S está sustituido con O, es
decir, representa S(O)_n;

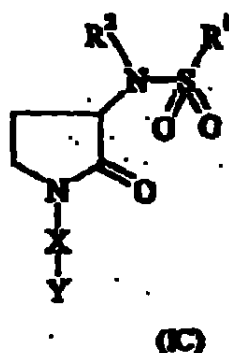
R^c representa -alquilo C₁₋₆;

n representa 0-2;

20 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

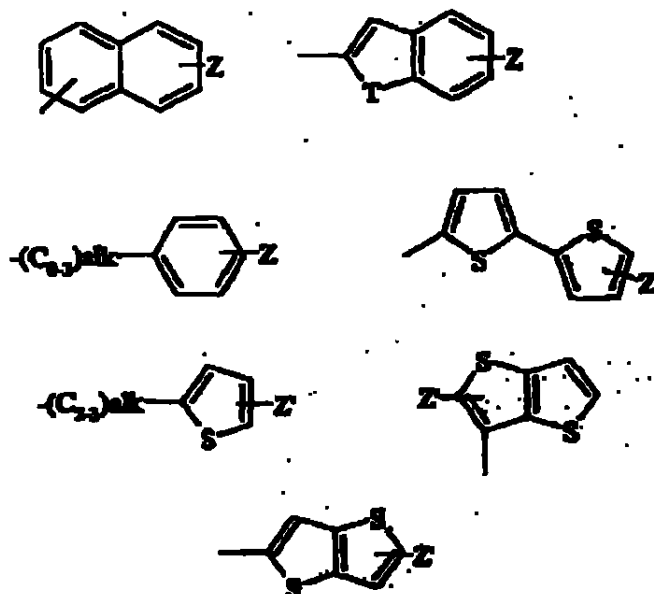
127

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula (IC):



en la que:

R¹ representa un grupo seleccionado de:

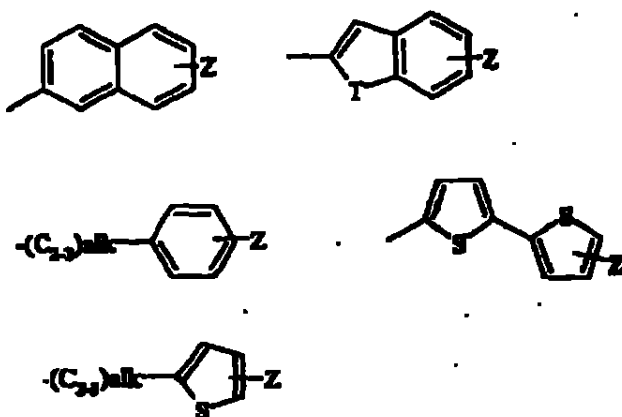


- 5 cada uno de los cuales contiene opcionalmente otro heteroátomo N,
 Z representa un sustituyente opcional halógeno, -CH₂NH₂, -NRᵃRᵇ o -CN,
 Z' representa un sustituyente opcional halógeno, -CH₂NH₂ o -
 10 CN,
 alk representa alquileno o alquenileno,
 T representa S, O o NH;
 R² representa hidrógeno, -(alquil C₁-₃)CONRᵃRᵇ, -(alquil C₁-₃)CO₂(alquilo C₁-₄), -(alquil C₁-₃)morfolino, -CO₂(alquilo C₁-₄)
 15 o -(alquil C₁-₃)CO₂H;

- X representa fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de
- 5 halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -alquenilo C₂₋₄, -CF₃, -NR^aR^b, -NO₂, -N(alquil C₁₋₄)(CHO), -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHSO₂R^c, (alquil C₆₋₄)OR^d, -C(O)R^e, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^e y -S(O)₂NR^aR^b;
- Y representa un sustituyente seleccionado de hidrógeno, halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -alquenilo C₂₋₄, -CF₃, -NR^aR^b, -
- 10 NO₂, -N(alquil C₁₋₄)(CHO), -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHSO₂R^c, (alquil C₆₋₄)OR^d, -C(O)R^e, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^e o -S(O)₂NR^aR^b;
- R^a y R^b representan independientemente hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, o junto con el átomo de N al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene
- 15 opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, y opcionalmente el heteroátomo S está sustituido con O, es decir, representa S(O)_n;
- R^c representa -alquilo C₁₋₆;
- 20 R^d representa hidrógeno o -alquilo C₁₋₆;
- n representa 0-2;
- y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (IC) en la que:

- 25 R¹ representa un grupo seleccionado de:



Z representa un sustituyente opcional halógeno,
 alk representa alquileno o alquenileno,
 T representa S, O o NH;

129

R² representa hidrógeno;

X representa fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales
5 está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -NR^aR^b, -(CH₂)_nOR^c, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c y -S(O)_nNR^aR^b;

Y representa un sustituyente seleccionado de hidrógeno, halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -NR^aR^b, -(CH₂)_nOR^c, -C(O)R^c,
10 -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c o -S(O)_nNR^aR^b;

R^a y R^b representan independientemente hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, o junto con el átomo de N al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene
15 opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S, y están opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, y opcionalmente el heteroátomo S está sustituido con O, es decir, representa S(O)_n;

R^c representa -alquilo C₁₋₆;

n representa 0-2;

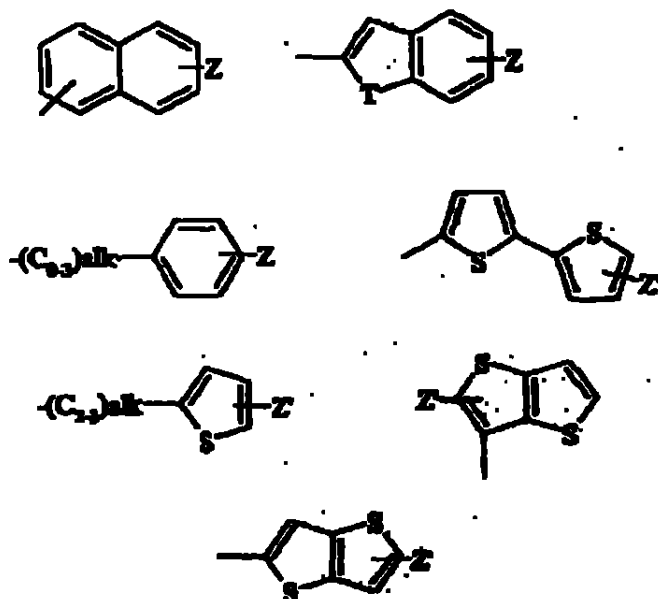
20 y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), en la que X e Y son como se definió anteriormente, y R¹ representa cloronaftileno, preferiblemente 6-cloronaftileno.

25 Los compuestos de fórmula (I) contienen centros quirales (asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereoisómeros), y sus mezclas, se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

En un compuesto de fórmula (I), preferiblemente R¹
30 representa un grupo seleccionado de:

130



cada uno de los cuales opcionalmente contiene otro heteroátomo N,

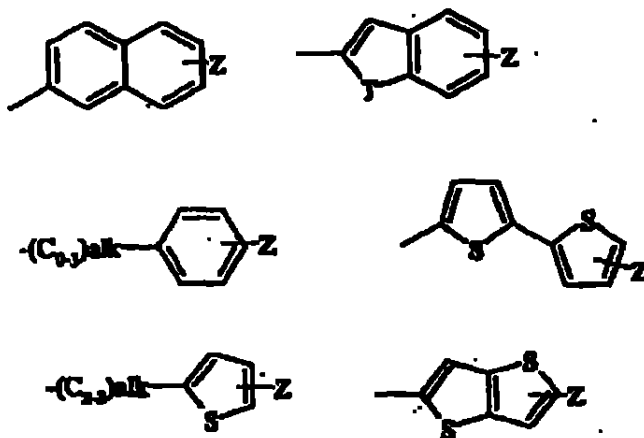
Z representa un sustituyente opcional halógeno, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, -
5 NR^aR^b o $-\text{CN}$,

Z' representa un sustituyente opcional halógeno, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ o -
CN,

alk representa alquileo o alquenileno,

T representa S o O.

10 Más preferiblemente, R^1 representa un grupo seleccionado de:

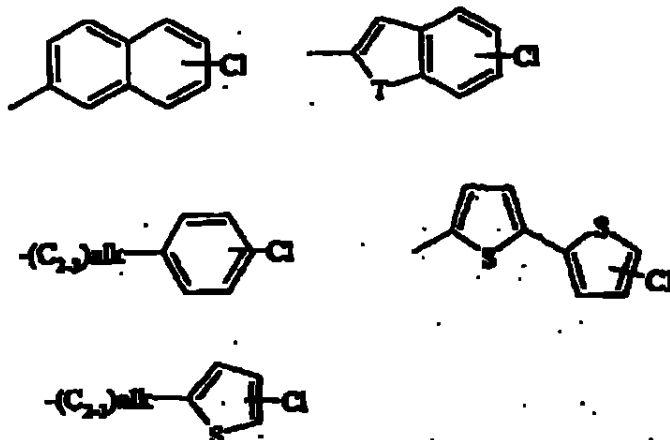


cada uno de los cuales opcionalmente contiene otro heteroátomo N,

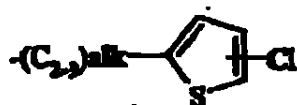
Z representa un sustituyente opcional halógeno,

alk representa alquilenos o alquilenilos,
T representa S o O.

Aún más preferiblemente, R^1 representa un grupo seleccionado de:



5 Lo más preferible, R^1 representa:



Preferiblemente, R^1 representa hidrógeno, CH_2CONH_2 , $CH_2CO_2CH_3$, CH_2CO_2 (alquilo C_4), CH_2CO_2H , CO_2 (alquilo C_4), $(CH_2)_2$ morfolino. Preferiblemente, R^2 representa hidrógeno o CH_2CONH_2 . Preferiblemente, cuando R^2 representa C_2H_4 morfolino, el anillo morfolino está unido a través de N a la cadena alquímica.

Preferiblemente, X representa fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C_{1-4} , -alqueno C_{2-4} , $-NR^aR^b$, $-N$ (alquil C_{1-4})(CHO), $-NO_2$, $-NHCO$ (alquilo C_{1-4}), $NH_2SO_2R^c$, (alquil C_{6-4})OR^d, $-C(O)R^e$ y $-C(O)NR^aR^b$. Más preferiblemente, X representa fenilo, o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C_{1-4} , -alqueno C_{2-4} , $-NR^aR^b$, $-N$ (alquil C_{1-4})(CHO), NO_2 , $NHSO_2R^c$, (alquil C_{6-4})OR^d, -

C(O)R^c y -C(O)NR^aR^b. Aún más preferiblemente, X representa fenilo, o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquenilo C₂₋₄, -N(alquil C₁₋₄)(CHO), -C(O)R^c y -C(O)NR^aR^b. Aún más preferiblemente, X representa fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S. Aún más preferiblemente, X representa fenilo sustituido con hidrógeno o halógeno, o piridina. Lo más preferible, X representa fenilo sustituido en la posición 2 con flúor, o piridina.

Preferiblemente, Y representa (i) un sustituyente seleccionado de hidrógeno, halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -alquenilo C₂₋₄, -NR^aR^b, -N(alquil C₁₋₄)(CHO), NO₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHSO₂R^c, (alquil C₆₋₄)OR^d, -C(O)R^c o -C(O)NR^aR^b, o (ii) fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -(CH₂)_nN^aR^aR^bCH₂CONH₂, (alquil C₆₋₄)OR^d, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^c, -S(O)₂NR^aR^b, =O, óxido a un anillo N, -CHO, -NO₂ y -N(R^a)(SO₂R^c). Más preferiblemente, Y representa (i) un sustituyente seleccionado de hidrógeno, halógeno, -CN, -alquenilo C₂₋₄, -NR^aR^b, -N(alquil C₁₋₄)(CHO), NO₂, -NHSO₂R^c, (alquil C₆₋₄)OR^d, -C(O)R^c o -C(O)NR^aR^b, o (ii) fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -(CH₂)_nN^aR^aR^bCH₂CONH₂, (alquil C₆₋₄)OR^d, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^c, -S(O)₂NR^aR^b, =O, óxido a un anillo N, -CHO, -NO₂ y -N(R^a)(SO₂R^c). Aún más preferiblemente, Y representa (i) un sustituyente seleccionado de hidrógeno, halógeno, -CN, -alquenilo C₂₋₄, -N(alquil C₁₋₄)(CHO), -C(O)R^c o -C(O)NR^aR^b, o (ii) fenilo, o un grupo heterocíclico aromático

o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -

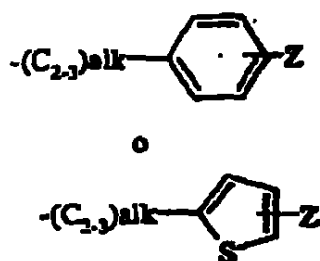
5 (CH₂)_nN⁺R^aR^bCH₂CONH₂, (alquil C₀₋₄)OR^d, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c, -S(O)₂NR^aR^b, NO₂ y -N(R^a)(SO₂R^c). Lo más preferible, y representa (i) un sustituyente seleccionado de hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)R^c o -C(O)NR^aR^b, o (ii) fenilo, pirazol, imidazol o piridina, cada uno de los cuales está

10 opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, - (CH₂)_nN⁺R^aR^bCH₂CONH₂, (alquil C₀₋₄)OR^d, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c, -S(O)₂NR^aR^b, NO₂ y -N(R^a)(SO₂R^c). En otro aspecto preferido, y representa (i) un sustituyente seleccionado de hidrógeno,

15 halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -alqueno C₂₋₄, -CF₃, -NR^aR^b, NO₂, -N(alquil C₁₋₄)(CHO), -NHCO(alquil C₁₋₄), -NHSO₂R^c, (alquil C₀₋₄)OR^d, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c o -S(O)₂NR^aR^b, (ii) fenilo opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -

20 (CH₂)_nNR^aR^b, (alquil C₀₋₄)OR^d, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c, -S(O)₂NR^aR^b, -CHO, -NO₂ y -N(R^a)(SO₂R^c), (iii) un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un

25 grupo seleccionado de -S(O)_nR^c, -S(O)₂NR^aR^b, -NO₂ o -N(R^a)(SO₂R^c), o cuando R¹ representa

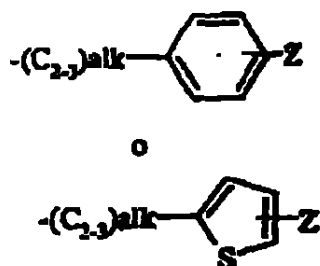


Y representa un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está

30 opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -

$(CH_2)_n N^a R^b CH_2 CONH_2$, (alquilo C_{0-4})OR^d, -C(O)R^e, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^c, -S(O)₂NR^aR^b, -CHO, -NO₂ y -N(R^a)(SO₂R^c).

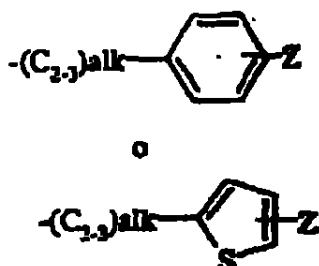
Más preferiblemente, Y representa (i) un sustituyente seleccionado de hidrógeno, halógeno, -CN, -alquilo C_{1-4} , -CF₃, -NR^aR^b, -(CH₂)_nOR^c, -C(O)R^e, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^c o -S(O)₂NR^aR^b, (ii) fenilo opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C_{1-4} , -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -(CH₂)_nOR^c, -C(O)R^e, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^c o -S(O)₂NR^aR^b, (iii) un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de -S(O)₂R^c o -S(O)₂NR^aR^b, o (iv) cuando R¹ representa



y Z representa un sustituyente opcional halógeno,

Y representa un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C_{1-4} , -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -(CH₂)_nOR^c, -C(O)R^e, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^c y -S(O)₂NR^aR^b.

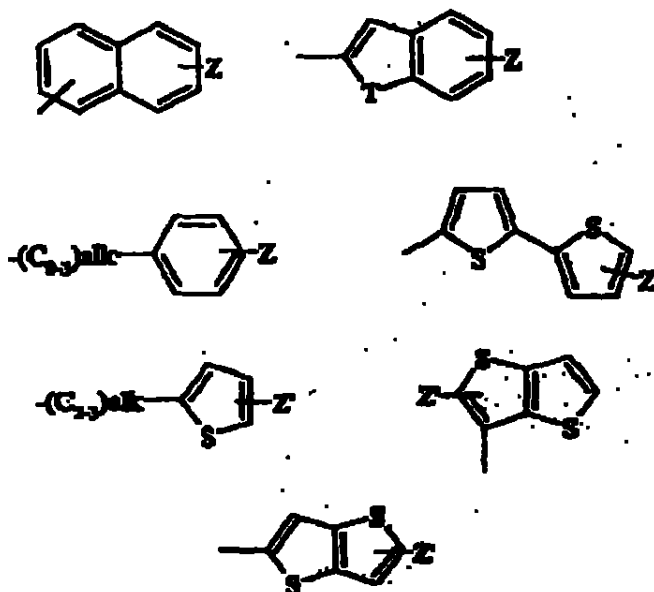
Lo más preferible, Y representa (i) un sustituyente seleccionado de hidrógeno, halógeno, -CN, -alquilo C_{1-4} , -CF₃, -NR^aR^b, (CH₂)_nOR^c, -C(O)R^e, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^c o -S(O)₂NR^aR^b, o (ii) fenilo opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C_{1-4} , -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -(CH₂)_nOR^c, -C(O)R^e, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^c y -S(O)₂NR^aR^b, o (iii) cuando R¹ representa



y Z representa un sustituyente opcional halógeno,
Y representa pirazol, imidazol o piridina, cada uno de los
cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos
5 seleccionados de halógeno, $-CN$, $-alquilo\ C_{1-4}$, $-CF_3$, $-(CH_2)_2NR^aR^b$, $-(CH_2)_2OR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^c$ y $-S(O)_2NR^aR^b$. Preferiblemente, cuando X es fenilo, Y es un
sustituyente en la posición 4 (es decir, en posición para con
respecto al resto de la molécula) del anillo fenilo.

10 Preferiblemente, R^a y R^b representan independientemente
hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En un compuesto de fórmula (IA), preferiblemente R^1
representa un grupo seleccionado de:



15 cada uno de los cuales contiene opcionalmente otro
heteroátomo N,

Z representa un sustituyente opcional halógeno, $-CH_2NH_2$, $-NR^aR^b$ o $-CN$,

Z' representa un sustituyente opcional halógeno, $-CH_2NH_2$ o -

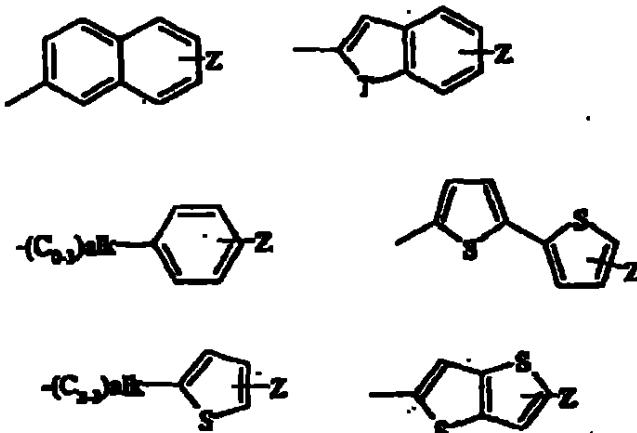
1786

CN,

alk representa alquilenos o alquenilenos,

T representa S o O.

Más preferiblemente, R¹ representa un grupo seleccionado
5 de:



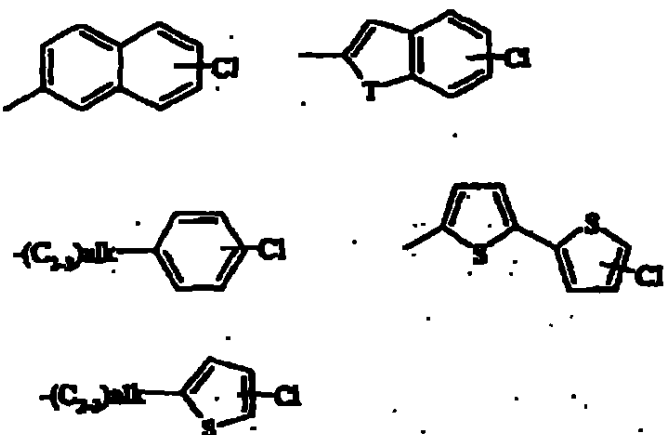
cada uno de los cuales contiene opcionalmente otro heteroátomo N,

Z representa un sustituyente opcional halógeno,

alk representa alquilenos o alquenilenos,

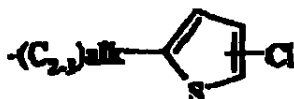
10 T representa S o O.

Aún más preferiblemente, R¹ representa un grupo seleccionado de:



Lo más preferible, R¹ representa un grupo seleccionado
de:

137



Preferiblemente, R^2 representa hidrógeno, CH_2CONH_2 , $CH_2CO_2CH_3$, CH_2CO_2 (alquilo C_4), CH_2CO_2H , CO_2 (alquilo C_4), $(CH_2)_2$ morfolino. Preferiblemente, R^2 representa hidrógeno o CH_2CONH_2 . Preferiblemente, cuando R^2 representa C_2H_4 morfolino, el anillo morfolino está unido a través de N a la cadena alquilica.

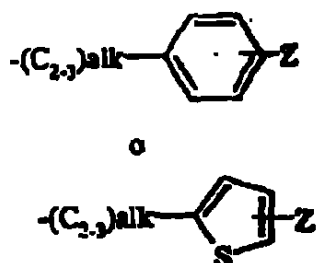
Preferiblemente, X representa fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S. Más preferiblemente, X representa fenilo, o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno. Aún más preferiblemente, X representa fenilo sustituido con halógeno, o piridina. Lo más preferible, X representa fenilo sustituido en la posición 2 con flúor, o piridina.

Preferiblemente, Y representa fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, $-CN$, $-alquilo\ C_{1-4}$, $-CF_3$, $-(CH_2)_2NR^aR^b$, $-(CH_2)_2N^+R^aR^bCH_2CONH_2$, $(alquil\ C_{0-4})OR^d$, $-C(O)R^e$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2NR^aR^b$, óxido a un anillo N, $-CHO$, $-NO_2$ o $-N(R^a)(SO_2R^e)$. Más preferiblemente, Y representa fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, $-CN$, $-alquilo\ C_{1-4}$, $-CF_3$, $-(CH_2)_2NR^aR^b$, $-(CH_2)_2N^+R^aR^bCH_2CONH_2$, $(alquil\ C_{0-4})OR^d$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NO_2$ o $-N(R^a)(SO_2R^e)$. Lo más preferible, Y representa fenilo, piridina o pirazol opcionalmente sustituidos con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, $-CN$, $-alquilo\ C_{1-4}$, $-CF_3$, $-(CH_2)_2NR^aR^b$, $-$

(CH₂)_nN^aR^aR^bCH₂CONH₂, (alquil C₀₋₄)OR^d, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c, -S(O)₂NR^aR^b, NO₂ o -N(R^a)(SO₂R^c). En otro aspecto preferido, Y representa (i) fenilo opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -

5 (CH₂)_nNR^aR^b, (alquil C₀₋₄)OR^d, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c, -S(O)₂NR^aR^b, -CHO, -NO₂ y -N(R^a)(SO₂R^c), (ii) un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un

10 grupo seleccionado de -S(O)_nR^c, -S(O)₂NR^aR^b, NO₂ o -N(R^a)(SO₂R^c), (iii) cuando R¹ representa



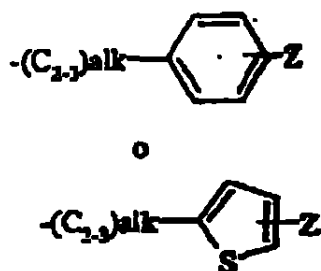
Y representa un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está

15 opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -(CH₂)_nN^aR^aR^bCH₂CONH₂, (alquil C₀₋₄)OR^d, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c, -S(O)₂NR^aR^b, -CHO, NO₂ y -N(R^a)(SO₂R^c).

Más preferiblemente, Y representa (i) fenilo

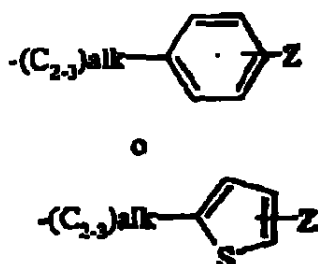
20 opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -(CH₂)_nOR^c, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c y -S(O)₂NR^aR^b, (ii) un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S,

25 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de -S(O)_nR^c o -S(O)₂NR^aR^b, o (iii) cuando R¹ representa



Y representa un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está
5 opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -(CH₂)_nOR^c, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c y -S(O)₂NR^aR^b.

Lo más preferible, Y representa (i) fenilo opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de
10 halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -(CH₂)_nOR^c, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c y -S(O)₂NR^aR^b, o (ii) cuando R¹ representa



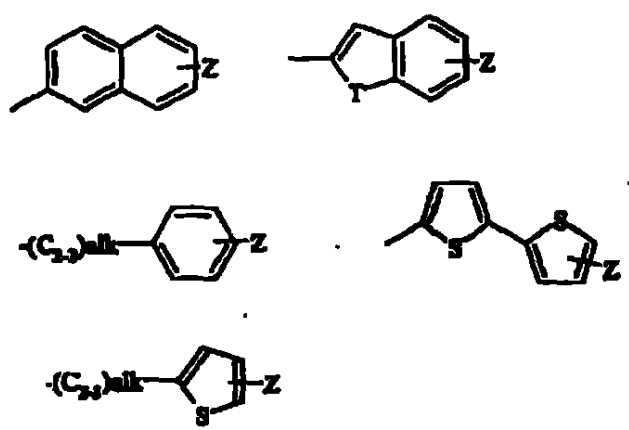
Y representa fenilo, pirazol, imidazol o piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos
15 seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -(CH₂)_nOR^c, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c y -S(O)₂NR^aR^b.

Preferiblemente, cuando X es fenilo, Y es un sustituyente en la posición 4 (es decir, en posición para con respecto al resto de la molécula) del anillo fenilo.
20

Preferiblemente, R^a y R^b representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

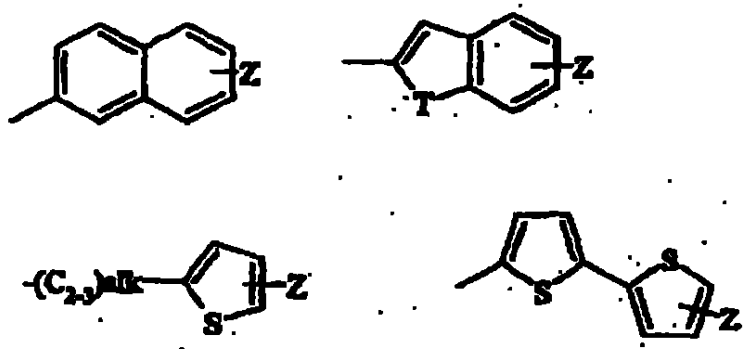
En un compuesto de fórmula (IC), preferiblemente R¹ representa un grupo seleccionado de:

740



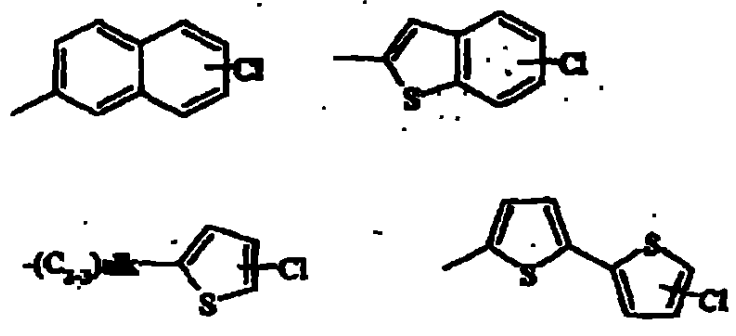
Z representa un sustituyente opcional halógeno,
T representa S.

Aún más preferiblemente, R¹ representa un grupo
5 seleccionado de:



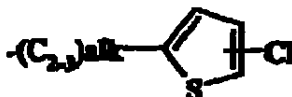
Z representa un sustituyente opcional halógeno,
T representa S.

Más preferiblemente, R¹ representa un grupo seleccionado
de:



10 Lo más preferible, R¹ representa:

241



Preferiblemente, R^2 representa hidrógeno o CH_2CONH_2 .

Preferiblemente, X representa fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C_{1-4} , -alquenilo C_{2-4} , $-NR^aR^b$, $-N(\text{alquil } C_{1-4})(CHO)$, NO_2 , $-NHCO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-NHSO_2R^a$, $(\text{alquil } C_{2-4})OH$, $-C(O)R^c$ y $-C(O)NR^aR^b$. Más preferiblemente, X representa fenilo, o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, alquenilo C_{2-4} , $-NR^aR^b$, $-N(\text{alquil } C_{1-4})(CHO)$, NO_2 , $(\text{alquil } C_{2-4})OH$, $-C(O)R^c$ y $-C(O)NR^aR^b$. Aún más preferiblemente, X representa fenilo, o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, $-N(\text{alquil } C_{1-4})(CHO)$, $-C(O)R^c$ y $-C(O)NR^aR^b$. Aún más preferiblemente, X representa fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S. Aún más preferiblemente, X representa fenilo sustituido con halógeno, o piridina. Aún más preferiblemente, X representa fenilo sustituido con halógeno. Lo más preferible, X representa fenilo sustituido en la posición 2 con halógeno.

Preferiblemente, Y representa un sustituyente seleccionado de hidrógeno, halógeno, -CN, -alquilo C_{1-4} , -alquenilo C_{2-4} , $-NR^aR^b$, NO_2 , $-N(\text{alquil } C_{1-4})(CHO)$, $-NHCO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-NHSO_2R^a$, $(\text{alquil } C_{2-4})OR^d$, $-C(O)R^c$ o $-C(O)NR^aR^b$. Más preferiblemente, Y representa un sustituyente seleccionado de hidrógeno, halógeno, -CN, -alquenilo C_{2-4} , $-NR^aR^b$, NO_2 , $-N(\text{alquil } C_{1-4})(CHO)$, $(\text{alquil } C_{1-4})OH$, $-C(O)R^c$ o $-C(O)NR^aR^b$. Aún

más preferiblemente, Y representa un sustituyente seleccionado de hidrógeno, halógeno, -CN, -alqueno C_{2-4} , -N(alquil C_{1-4})(CHO), (alquil C_{1-4})OH, -C(O)R^c o -C(O)NR^aR^b. Lo más preferible, Y representa un sustituyente seleccionado de hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)R^c o -C(O)NR^aR^b.
5 Preferiblemente, cuando X es fenilo, Y es un sustituyente en la posición 4 (es decir, en posición para con respecto al resto de la molécula) del anillo fenilo.

Debe entenderse que la presente invención cubre todas
10 las combinaciones de los grupos preferidos, más preferidos, aún más preferidos y los más preferidos descritos en la presente anteriormente.

Tal como se utiliza en la presente, el término "alquilo" significa grupos hidrocarbonados saturados de
15 cadena lineal y ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (-CH₃), etilo (-C₂H₅), propilo (-C₃H₇) y butilo (-C₄H₉).

Tal como se utiliza en la presente, el término "alquilenos" significa grupos enlazadores hidrocarbonados
20 saturados de cadena lineal y ramificada. Los ejemplos de grupos alquilenos incluyen metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-) y propileno (-CH₂CH₂CH₂-).

Tal como se utiliza en la presente, el término "alquilenos" significa grupos enlazadores hidrocarbonados
25 insaturados de cadena lineal y ramificada, en los que la insaturación está presente sólo en forma de dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alquilenos incluyen etenileno (-CH=CH-) y propenileno (-CH₂-CH=CH-).

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "grupo
30 heterocíclico" significa anillos opcionalmente sustituidos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno. El heterociclo puede ser aromático o no aromático, es decir, puede estar saturado, o parcial o totalmente insaturado. Los ejemplos de grupos de 5
35 miembros incluyen tienilo, furanilo, pirrolidinilo, tiazolilo, oxazolilo e imidazolilo. Los ejemplos de grupos de 6 miembros incluyen piridilo, piperidinilo, pirimidinilo y morfolinilo. Los ejemplos de grupos de 7 miembros incluyen

hexameteniminilo. Ciertos grupos heterocíclicos, por ejemplo tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo y pirimidinilo, están unidos a través de C al resto de la molécula. Otros grupos heterocíclicos, por ejemplo
5 pirrolidinilo, imidazolilo, piperidilo, morfolinilo y hexameteniminilo, pueden estar unidos a través de C o de N al resto de la molécula.

Tal como se utiliza en la presente, el término "halógeno" significa un átomo seleccionado de flúor, cloro,
10 bromo y yodo.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa un compuesto que es adecuado para un uso farmacéutico.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión
15 "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable, por ejemplo éster o carbamato, o sal o solvato de dicho profármaco, de un compuesto de fórmula (I), que tras su administración al receptor es capaz de proporcionar (de modo
20 directo o indirecto) un compuesto de fórmula (I), o un residuo o metabolito activo del mismo. Los derivados farmacéuticamente aceptables preferidos son sales, solvatos, ésteres, carbamatos y ésteres de fosfato. Los derivados farmacéuticamente aceptables particularmente preferidos son
25 sales, solvatos y ésteres. Los derivados farmacéuticamente aceptables más preferidos son sales y solvatos.

Las sales adecuadas según la invención incluyen las formadas con ácidos y bases orgánicos e inorgánicos. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables
30 incluyen las formadas con ácidos minerales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y con ácidos orgánicos como ácido cítrico, tartárico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, succínico, oxálico, fórmico, fumárico, maleico, oxaloacético, metansulfónico, etansulfónico,
35 p-toluensulfónico, bencensulfónico e isetiónico. Las sales farmacéuticamente aceptables particularmente preferidas incluyen las formadas con ácido clorhídrico, trifluoroacético y fórmico.

144

Los expertos en la técnica de la química orgánica advertirán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar, o a partir de los cuales precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los solvatos del compuesto de fórmula (I) se encuentran dentro del alcance de la invención.

Las sales y solvatos de los compuestos de fórmula (I) que son adecuados para su uso en medicina son aquellos en los que el contraión o el 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 presente invención, por ejemplo, para su uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Tal como se utiliza en la presente, el término "profármaco" significa un compuesto que se convierte dentro del cuerpo, por ejemplo mediante hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene efectos médicos. Los profármacos farmacéuticamente aceptables se describen en T. Higuchi y V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, vol. 14 de A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, y en D. Fleisher, S. Ramon y H. Barbra, "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", Advanced Drug Delivery Reviews (1996), 19(2), 115-130, cada uno de los cuales se incorpora en la presente como referencia. Los ésteres pueden ser activos por sí mismos y/o pueden ser hidrolizables bajo condiciones *in vivo* dentro del cuerpo humano. Los grupos éster hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los que se degradan con facilidad en el cuerpo humano para producir el ácido de origen o su sal.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

6-cloro-N-[(3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida;

- 6-cloro-N-{ (3S)-1-[4-(dimetilamino)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-sulfonamida;
 (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-{ (3S)-1-[5-[2'-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-il}etensulfonamida;
 5 (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-{ (3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il}etensulfonamida;
 5-cloro-N-{ (3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il}-1-benzofuran-2-sulfonamida;
 10 N-{ (3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il}isoquinolein-5-sulfonamida;
 (E)-2-(4-clorofenil)-N-{ (3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il}etensulfonamida;
 15 5'-cloro-N-{ (3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il}-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida;
 20 6-(dimetilamino)-N-{ (3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-sulfonamida;
 N-{ (3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il}quinolein-8-sulfonamida;
 25 6-cloro-N-{ (3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il}-1-benzotiofen-2-sulfonamida;
 5-cloro-N-{ (3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il}-1-benzotiofen-2-sulfonamida;
 30 sal formiato de 6-cloro-N-{ (3S)-1-[4-(2-[(dimetilamino)metil]-1H-imidazol-1-il)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il}-1-benzotiofen-2-sulfonamida (1:1);
 sal formiato de (1E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-{ (3S)-1-[4-(2-[(dimetilamino)metil]-1H-imidazol-1-il)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il}prop-1-en-1-sulfonamida (1:1);
 35 N-{ (3S)-1-[2'-(aminosulfonil)-3-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il}-6-cloro-1-benzotiofen-2-

sulfonamida;

4'-[(3S)-3-([[(1E)-2-(5-clorotien-2-il)prop-1-enil]sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-3'-fluoro-1,1'-bifenil-2-sulfonamida;

5 (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-[5-(2-nitrofenil)piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-il]etensulfonamida;

(E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-(3-fluoro-2'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxopirrolidin-3-il]etensulfonamida;

10 4'-[(3S)-3-([[(E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil]sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-3'-fluoro-N-metil-1,1'-bifenil-2-sulfonamida;

4'-[(3S)-3-([[(E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil]sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-3'-fluoro-1,1'-bifenil-2-sulfonamida;

15 (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-[5-(2-(metilsulfonil)amino)fenil]piridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]etensulfonamida;

(E)-N-[(3S)-1-[5-(2-terc-butilfenil)piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-il]-2-(5-clorotien-2-il)etensulfonamida;

20 5-cloro-N-[(3S)-1-[5-(2-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida;

(E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-2-oxo-1-[5-(2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il)pirrolidin-3-il]etensulfonamida;

25 2-[6-[(3S)-3-([[(E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil]sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-3-il]-N,N-dimetilbenzamida;

(E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-[5-(2-cianofenil)piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-il]etensulfonamida;

30 2-[6-[(3S)-3-([[(E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil]sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-3-il]bencensulfonamida;

2-[6-[(3S)-3-([[(E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil]sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-3-il]-N,N-dimetilbencensulfonamida;

35 2-[6-[(3S)-3-([[(E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil]sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-3-il]-N-

- metilbencensulfonamida;
- (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-(5-{2-[metil(metilsulfonil)amino]fenil}piridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]etensulfonamida;
- 5 (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-[5-(2-isopropoxifenil)piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-il]etensulfonamida;
- 6-cloro-N-[(3S)-2-oxo-1-(5-fenilpiridin-2-il)pirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida;
- 10 5-cloro-N-[(3S)-1-[5-[2-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-il]tieno[2,3-b]piridin-2-sulfonamida;
- 4-ciano-N-[(3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il]bencensulfonamida;
- 3-ciano-N-[(3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il]bencensulfonamida;
- 15 6-cloro-N-[(3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzofuran-2-sulfonamida;
- 6-cloro-N-[(3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il]tieno[3,2-b]piridin-2-sulfonamida;
- 20 5-cloro-N-[(3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il]tieno[3,2-b]piridin-2-sulfonamida;
- 25 (1E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il]prop-1-en-1-sulfonamida;
- [[[(E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil]sulfonil][(3S)-1-[5-[2-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-il]amino]acetato de terc-butilo;
- 30 ácido [[[(E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil]sulfonil][(3S)-1-[5-[2-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-il]amino]acético;
- sal formiato de (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-[5-[2-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-morfolin-4-iletil)etensulfonamida (1:1);
- 35 2-[[[(E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil]sulfonil]-[(3S)-1-[5-[2-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-

- 148
- il) amino] acetamida;
- [(E)-2-(5-clorotien-2-il) etenil] sulfonil} {(3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il} carbamato de terc-butilo;
- 5 (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-{(3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-(2-morfolin-4-iletil) etensulfonamida;
- 2-({[(E)-2-(5-clorotien-2-il) etenil] sulfonil} {(3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il} amino) acetamida;
- 10 ({[(E)-2-(5-clorotien-2-il) etenil] sulfonil} {(3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il} amino) acetato de terc-butilo;
- ácido {[(E)-2-(5-clorotien-2-il) etenil] sulfonil} - {(3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil) fenil] piridin-2-il}-2-oxopirrolidin-3-il} amino] acético;
- 15 ácido {[(E)-2-(5-clorotien-2-il) etenil] sulfonil} {(3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il} amino) acético;
- 20 amida del ácido 4'-{(S)-3-(6-cloronaftalen-2-sulfonil amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-3'-fluorobifenil-3-carboxílico;
- [(S)-1-[5-(2-metilsulfanilfenil) tiazol-2-il]-2-oxopirrolidin-3-il] amida del ácido 6-cloronaftalen-2-sulfónico;
- 25 [(S)-1-[5-(2-metansulfonilfenil) tiazol-2-il]-2-oxopirrolidin-3-il] amida del ácido 6-cloronaftalen-2-sulfónico;
- 3-(aminometil)-N-{(3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il} bencensulfonamida;
- 30 4-(aminometil)-N-{(3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il} bencensulfonamida;
- 6-cloro-N-{(3S)-1-(2-fluoro-4-piridin-4-ilfenil)-2-oxopirrolidin-3-il} naftalen-2-sulfonamida;
- 35 6-cloro-N-{(3S)-1-[4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il} naftalen-2-sulfonamida;
- 6-cloro-N-{(3S)-1-(2-fluoro-4-piridin-3-ilfenil)-2-oxopirrolidin-3-il} naftalen-2-sulfonamida;

- 6-cloro-N-{ (3S)-1-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il) fenil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-sulfonamida;
- 6-cloro-N-{ (3S)-1-[2-fluoro-4-(4-propilpiridin-3-il) fenil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-sulfonamida;
- 5 6-cloro-N-{ (3S)-1-[2-fluoro-4-[6-(metiltio)piridin-3-il] fenil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-sulfonamida;
- N-{ (3S)-1-[4-(5-bromopiridin-3-il)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il}-6-cloronaftalen-2-sulfonamida;
- 6-cloro-N-{ (3S)-1-[2-fluoro-4-(4-metoxipiridin-3-il) fenil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-sulfonamida;
- 10 6-cloro-N-{ (3S)-1-(2-fluoro-4-pirimidin-5-ilfenil)-2-oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-sulfonamida;
- N-{ (3S)-1-[3'-(aminometil)-3-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il}-6-cloronaftalen-2-sulfonamida;
- 15 6-cloro-N-{ (3S)-1-[2-fluoro-4-(3-furil) fenil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-sulfonamida;
- 6-cloro-N-{ (3S)-1-[2-fluoro-4-(4-metiltien-2-il) fenil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-sulfonamida;
- 6-cloro-N-{ (3S)-1-(2-fluoro-4-tien-3-ilfenil)-2-oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-sulfonamida;
- 20 6-cloro-N-{ (3S)-1-[2-fluoro-4-(5-metiltien-2-il) fenil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-sulfonamida;
- 6-cloro-N-{ (3S)-1-[2-fluoro-4-(4-metiltien-3-il) fenil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-sulfonamida;
- 25 6-cloro-N-{ (3S)-1-[2-fluoro-4-(3-formiltien-2-il) fenil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-sulfonamida;
- 6-cloro-N-{ (3S)-1-[4-(5-clorotien-2-il)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-sulfonamida;
- 6-cloro-N-{ (3S)-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-sulfonamida;
- 30 6-cloro-N-{ (3S)-1-[2-fluoro-4-(5-metil-2-furil) fenil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-sulfonamida;
- 6-cloro-N-{ (3S)-1-(3-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxopirrolidin-3-il}naftalen-2-sulfonamida;
- 35 bis(trifluoroacetato) de (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-{ (3S)-1-(4-[2-[(dimetilamino)metil]-1H-imidazol-1-il]-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il}etensulfonamida;
- 6-cloro-N-{ (3S)-1-[2-fluoro-4-(1-oxidopiridin-4-

152

- il)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida;
6-cloro-N-{ (3S)-1-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida;
6-cloro-N-{ (3S)-1-[4-(2-cloropiridin-3-il)-2-
5 fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida;
6-cloro-N-{ (3S)-1-[4-(2-cianopiridin-3-il)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida;
(E)-N-{ (3S)-1-[4-(3-cloropiridin-4-il)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il]-2-(5-clorotien-2-il)etensulfonamida;
10 6-cloro-N-{ (3S)-1-(2-fluoro-4-pirimidin-2-ilfenil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida;
6-cloro-N-{ (3S)-1-[4-(3-cloropiridin-2-il)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida;
6-cloro-N-{ (3S)-1-[4-(3-cloropiridin-4-il)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida;
15 formiato de 6-cloro-N-{ (3S)-1-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida;
6-cloro-N-{ (3S)-1-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida;
20 2-(5-clorotien-2-il)-N-{ (3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il]-1,3-tiazol-5-sulfonamida;
5-cloro-N-{ (3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il]tieno[3,2-b]tiofen-3-sulfonamida;
25 2-cloro-N-{ (3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il]tieno[3,2-b]tiofen-3-sulfonamida;
6-cloro-N-{ (3S)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida;
(E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-{ (3S)-1-(5-yodopiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]etensulfonamida;
6-cloro-N-{ (3S)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-2-oxopirrolidinil]-1-benzotiofen-2-sulfonamida X;
35 5'-cloro-N-{ (3S)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida;
2-(5-cloro-2-tienil)-N-{ (3S)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-

151

- 2-oxopirrolidinil]etansulfonamida;
6-cloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-2-oxopirrolidinil]-1-benzotiofen-2-sulfonamida;
(E)-2-(5-cloro-2-tienil)-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-2-oxopirrolidinil]etansulfonamida;
5 5'-cloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida;
6-cloro-N-[(3S)-1-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofen-2-sulfonamida;
10 (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]etansulfonamida;
2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]etansulfonamida;
(E)-2-(5-cloro-2-tienil)-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-isopropenilfenil)-2-oxopirrolidinil]etansulfonamida;
15 6-cloro-N-[(3S)-1-(2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida;
N-[(3S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidinil]-6-cloro-2-naftalensulfonamida;
20 6-cloro-N-[(3S)-1-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxopirrolidinil]-2-naftalensulfonamida;
4-[(3S)-3-(((E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil)sulfonil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;
25 (E)-2-(5-cloro-2-tienil)-N-[(3S)-1-[2-fluoro-4-(1-pirrolidinilcarbonil)fenil]-2-oxopirrolidinil]-etansulfonamida;
6-[(3S)-3-(((E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil)sulfonil)-amino]-2-oxopirrolidin-1-il]nicotinamida;
30 4-[(3S)-3-(((E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil)sulfonil)-amino]-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluorobenzamida;
4-[(3S)-3-(((E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil)sulfonil)-amino]-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluoro-N-metilbenzamida;
4-[(3S)-3-[(6-cloro-1-benzotien-2-il)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;
35 4-[(3S)-3-(((1E)-2-(5-clorotien-2-il)prop-1-enil)sulfonil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;

- 4-((3S)-3-(((6-cloro-1-benzotien-2-il)sulfonil)amino)-
2-oxopirrolidin-1-il)-3-fluoro-N-isopropil-N-metilbenzamida;
(E)-N-[(3S)-1-(4-acetil-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-
3-il]-2-(5-clorotien-2-il)etensulfonamida;
5 (E)-N-[(3S)-1-(5-acetilpiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-
il]-2-(5-clorotien-2-il)etensulfonamida;
N-(4-[(3S)-3-(((E)-2-(5-cloro-2-tienil)etenil)-
sulfonil)amino)-2-oxopirrolidinil]-3-fluorofenil)acetamida;
N-(4-[(3S)-3-(((E)-2-(5-cloro-2-tienil)etenil)-
10 sulfonil)amino)-2-oxopirrolidinil]-3-fluorofenil)propanamida;
N-(4-[(3S)-3-(((E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil)-
sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluorofenil)-2-
metilpropanamida;
N-(4-((3S)-3-(((6-cloro-1-benzotien-2-il)sulfonil)-
15 amino)-2-oxopirrolidinil)-3-fluorofenil)acetamida;
N-(4-((3S)-3-(((6-cloro-1-benzotien-2-il)sulfonil)-
amino)-2-oxopirrolidinil)-3-fluorofenil)propanamida;
N-(4-((3S)-3-(((6-cloro-1-benzotien-2-il)sulfonil)-
amino)-2-oxopirrolidinil)-3-fluorofenil)-2-metilpropanamida;
20 (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-(2-fluoro-4-
[formil(isopropil)amino]fenil)-2-oxopirrolidin-3-
il)etensulfonamida;
6-cloro-N-((3S)-1-(2-fluoro-4-[formil(isopropil)amino]-
fenil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-benzotiofen-2-sulfonamida;
25 6-cloro-N-((3S)-1-(2-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-
2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida;
6-cloro-N-[(3S)-1-(2,4-diclorofenil)-2-
oxopirrolidinil]-2-naftalensulfonamida;
N-[(3S)-1-(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)-2-
30 oxopirrolidinil]-6-cloro-2-naftalensulfonamida;
N-[(3S)-1-(4-terc-butilfenil)-2-oxopirrolidinil]-6-
cloro-2-naftalensulfonamida;
(1E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-2-oxo-1-pirazin-2-
ilpirrolidin-3-il]prop-1-en-1-sulfonamida;
35 6-cloro-N-[(3S)-2-oxo-1-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidinil]-
2-naftalensulfonamida;
6-cloro-N-((3S)-1-(2-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-
il)fenil)-2-oxopirrolidinil)-2-naftalensulfonamida;

- 6-cloro-N-[(3S)-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-2-oxopirrolidinil]-2-naftalensulfonamida;
- N-[(3S)-1-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)-2-oxopirrolidinil]-2-(5-cloro-2-tienil)etansulfonamida;
- 5 6-cloro-N-[(3S)-1-(pirazin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofen-2-sulfonamida;
- 2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-(5-yodopiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]etan-1-sulfonamida;
- 4-[(3S)-3-((2-amino-2-oxoetil)((E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil)sulfonil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluorobenzamida;
- 10 4-[(3S)-3-((2-amino-2-oxoetil)((E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil)sulfonil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;
- 15 (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-[2-fluoro-4-(1-hidroxietyl)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il]etansulfonamida;
- (1E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-(5-yodopiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]prop-1-en-1-sulfonamida;
- (1E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-[2-fluoro-4-20 [(metilsulfonil)amino]fenil]-2-oxopirrolidin-3-il]prop-1-en-1-sulfonamida;
- (E)-N-[(3S)-1-(4-acetilfenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-2-(5-clorotien-2-il)etansulfonamida;
- 2-[(3S)-1-[2'-(aminosulfonil)-3-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il][(1E)-2-(5-clorotien-2-il)prop-1-enil)sulfonil)amino)acetamida;
- 25 2-[(3S)-1-[2'-(aminosulfonil)-3-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il][(1Z)-2-(5-clorotien-2-il)prop-1-enil)sulfonil)amino)acetamida;
- 30 formiato de 2-[(6-clorobenzo[b]tiofen-2-sulfonil)-[(S)-1-(3-fluoro-2'-sulfamoylbifenil-4-il)-2-oxopirrolidin-3-il]amino)acetamida;
- 2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-(4-{2-[(dimetilamino)metil]-1H-imidazol-1-il}-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]etansulfonamida;
- 35 formiato de 2-amino-N-[(1-{4-[(3S)-3-[(E)-2-(5-clorotien-2-il)prop-1-enil)sulfonil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}-3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il)metil]-N,N-dimetil-2-

154

oxoetanaminio;

formiato de 2-amino-N-[(1-[4-[(3S)-3-[[2-(5-clorotien-2-il)etil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluorofenil]-1H-imidazol-2-il)metil]-N,N-dimetil-2-

5 oxoetanaminio;

formiato de 2-amino-N-[(1-[4-[(3S)-3-[[6-cloro-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluorofenil]-1H-imidazol-2-il)metil]-N,N-dimetil-2-oxoetanaminio.

10 Los compuestos de la invención pueden mostrar propiedades ventajosas, pueden ser más eficaces, mostrar mayor selectividad, tener menos efectos secundarios, una mayor duración de acción, ser más biodisponibles por la vía preferida, o pueden tener otras propiedades más deseables que
15 otros compuestos conocidos.

Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores del factor Xa, y como tales resultan útiles en el tratamiento de trastornos clínicos susceptibles de mejoría por la administración de un inhibidor del factor Xa. Estos
20 trastornos incluyen enfermedades vasculares agudas como trombosis coronaria (por ejemplo, infarto de miocardio y angina inestable), tromboembolia, oclusión de vasos aguda asociada con terapia trombolítica y angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), ataques isquémicos
25 transitorios, embolia pulmonar, trombosis de venas profundas, oclusión arterial periférica, prevención del estrechamiento luminal de vasos (reestenosis), y prevención de acontecimientos tromboembólicos asociados con fibrilación auricular, por ejemplo accidentes cerebrovasculares; edema y
30 enfermedades inflamatorias mediadas por PAF como síndrome de choque respiratorio de adultos, choque séptico y daños por reperfusión; el tratamiento de la fibrosis pulmonar; el tratamiento de metástasis tumorales; enfermedades neurodegenerativas como enfermedad de Parkinson y de
35 Alzheimer; infecciones víricas; síndrome de Kasabach Merritt; síndrome urémico hemolítico; artritis; osteoporosis; como anticoagulantes para sangre extracorporal, por ejemplo en diálisis, filtración de sangre, bypass y conservación de

155

productos sanguíneos; y para revestir dispositivos invasores como prótesis, válvulas artificiales y catéteres para reducir el riesgo de formación de trombos.

Por consiguiente, un aspecto de la presente invención
5 proporciona un compuesto de fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia médica, en particular para su uso en la mejoría de un trastorno clínico en un mamífero, incluyendo un ser humano, para el cual está indicado un inhibidor del factor Xa.

10 En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento y/o la profilaxis de un mamífero, incluyendo un ser humano, que padece un trastorno susceptible de mejoría por un inhibidor del factor Xa, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un
15 compuesto de fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de
20 un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno susceptible de mejoría por un inhibidor del factor Xa.

Preferiblemente, el trastorno susceptible de mejoría por un inhibidor del factor Xa se selecciona del tratamiento
25 de enfermedades vasculares agudas como trombosis coronaria (por ejemplo, infarto de miocardio y angina inestable), tromboembolia, oclusión de vasos aguda asociada con terapia trombolítica y angioplastia coronaria transluminal percutánea, ataques isquémicos transitorios, embolia
30 pulmonar, trombosis de venas profundas, oclusión arterial periférica, prevención del estrechamiento luminal de vasos (reestenosis), y prevención de acontecimientos tromboembólicos asociados con fibrilación auricular, por ejemplo accidentes cerebrovasculares.

35 Más preferiblemente, el trastorno susceptible de mejoría por un inhibidor del factor Xa se selecciona de trombosis coronaria (por ejemplo, infarto de miocardio y angina inestable), embolia pulmonar, trombosis de venas

156

profundas y prevención de acontecimientos tromboembólicos asociados con fibrilación auricular, por ejemplo accidentes cerebrovasculares.

Se apreciará que la referencia al tratamiento incluye la profilaxis o el tratamiento agudo, así como el alivio de síntomas establecidos.

Aunque es posible que, para su uso en terapia, un compuesto de la presente invención pueda administrarse como el compuesto químico bruto, es preferible presentar el ingrediente activo como una formulación farmacéutica.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, asociado con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptables. El vehículo y/o excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación, y no debe ser perjudicial para el receptor de la misma.

Por consiguiente, la presente invención proporciona además una formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, asociado con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptables. El vehículo y/o excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación, y no debe ser perjudicial para el receptor de la misma.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, al menos un compuesto de fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, asociado con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptables, para su uso en terapia, y en particular en el tratamiento de sujetos humanos o animales que padecen un trastorno susceptible de mejoría por un inhibidor del factor Xa.

La presente invención proporciona además un proceso para preparar una composición farmacéutica, comprendiendo dicho proceso mezclar al menos un compuesto de fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, con un

157

vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos para su uso según la presente invención pueden formularse para la administración oral, bucal, parenteral, tópica, rectal o transdérmica, o en una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación (a través de la boca o de la nariz).

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma, por ejemplo, de comprimidos o cápsulas preparadas mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptable, como agentes ligantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o bifosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden revestirse mediante métodos muy conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden tomar la forma, por ejemplo, de disoluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otros vehículos adecuados antes de su uso. Estas preparaciones líquidas pueden prepararse mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, como agentes suspensores (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábica); 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 también pueden contener sales tamponantes, agentes aromatizantes, colorantes y edulcorantes, según sea apropiado.

Las preparaciones para la administración oral pueden formularse de forma apropiada para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo.

150

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

Los compuestos según la presente invención pueden formularse para la administración parenteral mediante inyección, por ejemplo mediante inyección en embolada o infusión continua. Las formulaciones para inyección deben presentarse en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo en ampollas o en recipiente de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar la forma de suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación como agentes suspensores, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua apirógena estéril, antes de su uso.

Los compuestos según la presente invención pueden formularse para la administración tópica mediante insuflación e inhalación. Los ejemplos de tipos de preparación para la administración tópica incluyen pulverizados y aerosoles para su uso en un inhalador o insuflador.

Los polvos para la aplicación externa pueden formarse con la ayuda de cualquier base en polvo adecuada, por ejemplo, lactosa, talco o almidón. Las composiciones pulverizadas pueden formularse como disoluciones o suspensiones acuosas, o como aerosoles administrados a partir de recipientes presurizados, como inhaladores de dosis dosificada, con el uso de un propelente adecuado.

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

Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos también pueden formularse como una preparación depot. Estas formulaciones de acción duradera pueden administrarse mediante implante (por ejemplo, por vía subcutánea, transcutánea o intramuscular), o mediante

159

inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos según la presente invención pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable), o resinas de intercambio iónico, o con derivados poco solubles, por ejemplo, con una sal poco soluble.

Una dosis propuesta de los compuestos según la presente invención para la administración a un ser humano (con un peso corporal de aproximadamente 70 kg) es desde 0,1 mg a 1 g, preferiblemente desde 1 mg a 500 mg del ingrediente activo por dosis unitaria, expresados como el peso de la base libre. La dosis unitaria puede administrarse, por ejemplo, de 1 a 4 veces diarias. La dosis dependerá de la vía de administración. Se apreciará que puede ser necesario realizar variaciones habituales en la dosificación, dependiendo de la edad y peso del paciente, así como de la gravedad del trastorno que se va a tratar. La dosificación también dependerá de la vía de administración. La vía de administración y dosis precisa serán, en último término, decisión del médico o veterinario encargado.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden utilizarse junto con otros agentes terapéuticos. Esta invención, por tanto, proporciona en otro aspecto una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con otro agente terapéutico.

Cuando un compuesto de fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, se utiliza junto con un segundo agente terapéutico activo contra el mismo estado de enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de la que se utiliza cuando el compuesto se administra por sí solo. Los expertos en la técnica advertirán con facilidad las dosis apropiadas. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención requerida para su uso en un tratamiento variará según la naturaleza del trastorno que se está tratando, y de la edad y condición del paciente, y en último término será decisión del médico o veterinario encargado. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse junto con otros

fármacos antitrombóticos, como inhibidores de trombina, antagonistas del receptor de tromboxano, miméticos de prostaciclina, inhibidores de fosfodiesterasa, antagonistas del fibrinógeno, fármacos trombolíticos como el activador de plasminógeno tisular y estreptoquinasa, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, como aspirina, y similares.

Las combinaciones indicadas anteriormente pueden presentarse de modo conveniente para su uso en forma de una formulación farmacéutica y, por tanto, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación según se definió anteriormente, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden otro aspecto de la invención. Los componentes individuales de estas combinaciones pueden administrarse de forma secuencial o simultánea, en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas, mediante cualquier vía conveniente.

Cuando la administración se realiza de forma secuencial, tanto el inhibidor del factor Xa como el segundo agente terapéutico puede administrarse primero. Cuando la administración se realiza de forma simultánea, la combinación puede administrarse en la misma o diferente composición farmacéutica.

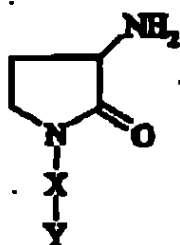
Cuando se combinan en la misma formulación se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los otros componentes de la formulación. Cuando se formulan por separado pueden proporcionarse en cualquier formulación conveniente, de cualquier manera conocida en la técnica para dichos compuestos.

Los compuestos de fórmula (I), y los derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden prepararse mediante los procesos descritos en la presente a continuación, constituyendo dichos procesos otro aspecto de la invención. En la siguiente descripción, los grupos son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (I), a menos que se indique lo contrario.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso (A) para preparar un compuesto de fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un compuesto de

127
161

fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III), en la que V es un grupo reactivo, como un haluro, preferiblemente cloruro. La reacción se realiza de modo conveniente en presencia de una base, por ejemplo piridina, y en un disolvente adecuado, por ejemplo DCM, de modo adecuado a temperatura ambiente.



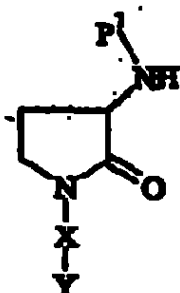
(II)



(III)

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse mediante métodos conocidos en la bibliografía, o mediante procesos conocidos por los expertos en la técnica.

10 Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IV):

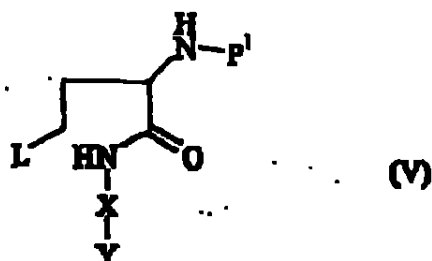


(IV)

en la que P¹ es un grupo protector de amino adecuado, por ejemplo Boc (t-butiloxicarbonilo), mediante la eliminación del grupo protector bajo condiciones convencionales. Por ejemplo, cuando P¹ representa Boc, la eliminación del grupo protector puede realizarse bajo condiciones ácidas, utilizando por ejemplo TFA (ácido trifluoroacético) en un disolvente como DCM o cloruro de hidrógeno en dioxano, de forma adecuada a temperatura ambiente.

20 Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse a

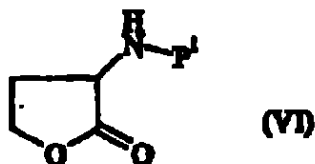
partir de compuestos de fórmula (V):



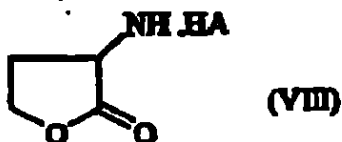
mediante ciclación, en la que L representa un grupo saliente. Por ejemplo, cuando L es un grupo hidroxilo, el cierre del anillo puede realizarse mediante un tratamiento con aril- o alquifosfina, por ejemplo tri-n-butilfosfina, y un azodicarboxilato de dialquilo, por ejemplo azodicarboxilato de diisopropilo, en un disolvente adecuado, por ejemplo THF (tetrahidrofurano).

Las personas expertas en la técnica advertirán que los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse mediante interconversión, utilizando otros compuestos de fórmula (V) que están opcionalmente protegidos por grupos protectores convencionales, como precursores. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (V), en la que L es OH, pueden convertirse en compuestos de fórmula (V) que poseen otros sustituyentes en L, por ejemplo un halógeno, $^t\text{SMerW}$ u OSO_2R , mediante métodos muy conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Smith, M.B. y March, J., *Advanced Organic Chemistry*, 5ª edición, 2001, John Wiley & Sons). En general, R representa alquilo o aralquilo, y W representa haluro, en especial yoduro o sulfato. En estos casos, el cierre del anillo puede realizarse mediante tratamiento con una base en un disolvente adecuado, por ejemplo MeCN.

Los compuestos de fórmula (V), en la que L es un grupo hidroxilo, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII):

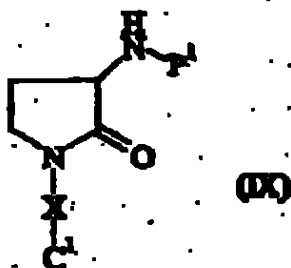


- en la que P¹ es un grupo protector adecuado como se describió anteriormente. La reacción se realiza de modo conveniente mediante la adición de un ácido de Lewis, por ejemplo
- 5 trimetilaluminio, a compuestos de fórmula (VII) en un disolvente adecuado, por ejemplo DCM, bajo una atmósfera inerte, por ejemplo nitrógeno, de forma adecuada a temperatura ambiente, seguido de la adición de un compuesto de fórmula (VI) en un disolvente compatible, por ejemplo DCM.
- 10 Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VIII), en la que HA es una sal adecuada, por ejemplo hidrocloreuro, utilizando métodos muy conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, "Protective groups in organic synthesis", por T.W.
- 15 Green y P.G.M. Wuts (John Wiley & Sons, 1991), o "Protecting Groups", por P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag, 1994).
- También se proporciona otro proceso (B) para preparar compuestos de fórmula (IV).



- Según el proceso (B), los compuestos de fórmula (IV)
- 20 pueden prepararse mediante el acoplamiento catalizado con metal de un compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula (X), en las que C¹ y C² son grupos de acoplamiento adecuados, por ejemplo, cuando están unidos a un átomo de carbono del anillo, C¹ y C² pueden ser boronato [B(OH)₂],
- 25 haluro, preferiblemente yoduro(I), trifluorometansulfonato

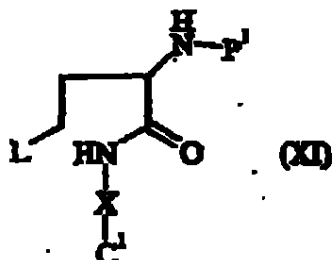
(OTf), o estannano, como trialkilestano, y P^1 es como se definió anteriormente. C^2 también puede ser hidrógeno cuando está unido directamente a un heteroátomo de Y. Un catalizador metálico adecuado incluye paladio(0), o una sal del mismo, en presencia de un ligando, por ejemplo trifenilfosfina, y una base, por ejemplo carbonato de sodio, y opcionalmente con un codisolvente adecuado, por ejemplo agua, de forma adecuada a una temperatura en el intervalo desde la temperatura ambiente a 150°C. Por ejemplo, cuando C^1 es $B(OH)_2$ y C^2 es un bromuro, el acoplamiento de los compuestos de fórmula (IX) con los compuestos de fórmula (X) puede realizarse con tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en presencia de carbonato de sodio en tetrahidrofurano acuoso a 75°C.



Los expertos en la técnica advertirán que se prefieren ciertas combinaciones de grupos de acoplamiento C^1 y C^2 en los compuestos de fórmula (IX) y (X), y los catalizadores metálicos. Pueden encontrarse ejemplos de éstos en Smith, M.B. y March, J., Advanced Organic Chemistry, 5ª edición, 2001, John Wiley & Sons. Además, los expertos en la técnica también advertirán que los grupos de acoplamiento C^1 y C^2 en los compuestos de fórmula (IX) y (X) pueden interconvertirse utilizando métodos conocidos.

Como alternativa, cuando $Y-C_2$ representa un grupo NHR^aR^b , es decir, cuando C^2 es un hidrógeno unido directamente a un heteroátomo de Y, los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse mediante acoplamiento catalizado con metal de un compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula (X), en las que C^1 es un grupo de acoplamiento adecuado, por ejemplo boronato $[B(OH)_2]$, haluro, preferiblemente yoduro(I), y P^1 es

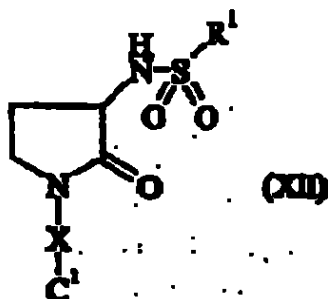
- como se definió anteriormente. Los catalizadores metálicos adecuados incluyen paladio(0) o una sal del mismo, en presencia de un ligando, por ejemplo tri-*o*-tolilfosfina, o una sal de cobre, por ejemplo yoduro de cobre(I), y una base, por ejemplo *terc*-butóxido de sodio o carbonato de potasio, y opcionalmente con un codisolvente adecuado, por ejemplo trietilamina, de forma adecuada en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente a 150°C. Por ejemplo, cuando C¹ es yoduro, el acoplamiento de los compuestos de fórmula (IX) con los compuestos de fórmula (X) puede realizarse con yoduro de cobre(I) en presencia de carbonato de potasio en dimetilsulfóxido a 123°C o tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y tri-*o*-tolilfosfina en presencia de *terc*-butóxido de sodio en dioxano a 100°C.
- Por consiguiente, los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XI), en la que P¹, L y C¹ son como se definió anteriormente:



- mediante ciclación, en la que L representa un grupo saliente. Por ejemplo, cuando L es un grupo hidroxilo, el cierre del anillo puede realizarse mediante un tratamiento con aril- o alquilmfosfina, por ejemplo tri-*n*-butilfosfina, y un azodicarboxilato de dialquilo, por ejemplo azodicarboxilato de diisopropilo, en un disolvente adecuado, por ejemplo THF (tetrahidrofurano).
- Los compuestos de fórmula (XI), en la que L es un grupo hidroxilo, pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (VI) con NH₂-XC¹. La reacción se realiza de modo conveniente mediante la adición de un ácido de Lewis, por ejemplo trimetilaluminio, a NH₂XC¹, en un disolvente adecuado, por ejemplo DCM, bajo una atmósfera inerte, por ejemplo de nitrógeno, de forma adecuada a temperatura

ambiente, seguido de la adición de un compuesto de fórmula (VI) en un disolvente compatible, por ejemplo DCM.

Se proporciona otro proceso (C) para preparar compuestos de fórmula (I) a partir de compuestos de fórmula (XII)



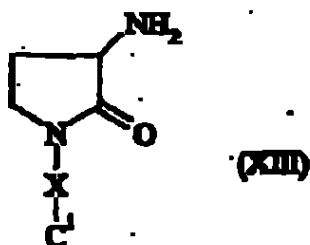
mediante acoplamiento catalizado con metal de un compuesto de fórmula (XII) con un compuesto de fórmula (X), en las que C¹ y C² son grupos de acoplamiento adecuados, por ejemplo boronato [B(OH)₂], haluro, preferiblemente yoduro(I), trifluorometansulfonato (OTf), o estannano, como trialquilestaño, y P¹ es como se definió anteriormente. Los catalizadores metálicos adecuados incluyen yoduro de cobre(I), paladio(0) o una sal del mismo, en presencia de un ligando, por ejemplo trifenilfosfina, y una base, por ejemplo carbonato de sodio o carbonato de potasio, y opcionalmente con un codisolvente adecuado, por ejemplo agua, de forma adecuada a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente a 150°C. Por ejemplo, cuando C¹ es B(OH)₂ y C² es un bromuro, el acoplamiento de los compuestos de fórmula (XII) con compuestos de fórmula (X) puede realizarse con tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en presencia de carbonato de sodio en tetrahidrofurano acuoso a 75°C.

Como alternativa, cuando Y-C² representa un grupo NHR¹R², es decir, cuando C² es hidrógeno unido a un heteroátomo nitrógeno de Y, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XII) mediante acoplamiento catalizado con metal de un compuesto de fórmula (XII) con un compuesto de fórmula (X), en las que C¹ es un grupo de acoplamiento adecuado, por ejemplo, boronato [B(OH)₂], haluro, preferiblemente yoduro(I), y P¹ es como se definió anteriormente. Los catalizadores metálicos adecuados

167

incluyen paladio(0) o una sal del mismo, en presencia de un
ligando, por ejemplo tri-o-tolilfosfina, o una sal de cobre,
por ejemplo yoduro de cobre(I), y una base, por ejemplo terc-
butóxido de sodio o carbonato de potasio, y opcionalmente con
5 un codisolvente adecuado, por ejemplo trietilamina, de forma
adecuada en un intervalo de temperatura desde la temperatura
ambiente a 150°C. Por ejemplo, cuando C¹ es yoduro, el
acoplamiento de los compuestos de fórmula (XII) con los
compuestos de fórmula (X) puede realizarse con yoduro de
10 cobre(I) en presencia de carbonato de potasio en
dimetilsulfóxido a 123°C o tris(dibencilidenacetona)-
dipaladio(0) y tri-o-tolilfosfina en presencia de terc-
butóxido de sodio en dioxano a 100°C.

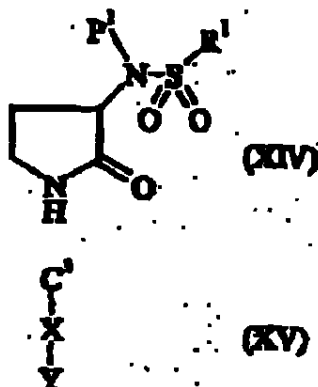
Los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse
15 haciendo reaccionar compuestos de fórmula (XIII) con un
compuesto de fórmula (III)



La reacción se realiza de modo conveniente en presencia
de una base, por ejemplo piridina, y en un disolvente
adecuado, por ejemplo DCM, de modo adecuado a temperatura
20 ambiente.

Los compuestos de fórmula (XIII) pueden prepararse
mediante la desprotección de los compuestos de fórmula (IX),
como se describió anteriormente.

Se proporciona otro proceso (D) para preparar
25 compuestos de fórmula (I) mediante el acoplamiento de
compuestos de fórmula (XIV) con compuestos de fórmula (XV),
en la que C³ es un grupo de acoplamiento adecuado, por
ejemplo B(OH)₂, o haluro como bromuro.

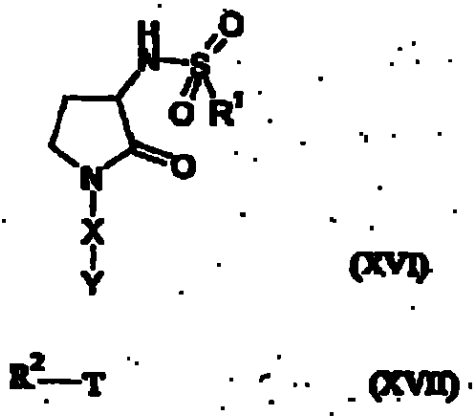


La reacción puede realizarse de modo adecuado con catálisis metálica (por ejemplo, sal de cobre como $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ o CuCl) en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina o K_2CO_3 , en un disolvente adecuado, por ejemplo DCM o xileno, y opcionalmente en presencia de tamices moleculares u otra base, por ejemplo tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina, en un intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente a 200°C .

Se proporciona otro proceso (E) para la síntesis de compuestos de fórmula (XII) mediante el acoplamiento de un compuesto de fórmula (XIV) con $\text{C}^3\text{-X-C}^1$ utilizando procesos descritos anteriormente.

Los compuestos de fórmula (XIV) pueden prepararse a partir de la conocida 3-aminopirrolidin-2-ona o una sal de la misma, utilizando métodos muy conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, "Synthesis of (+)-azetidine-2-carboxylic acid and 2-pyrrolidinone derivatives", Yamada, Yasuhiro; Emori, Tomio; Kinoshita, Shinichi; Okada, Hirosuke, Fac. Eng. Osaka Univ., Suita, Japón; Agr. Biol. Chem. (1973), 37(3), 649-652.

Se proporciona otro proceso (F) para preparar compuestos de fórmula (I), en la que R^2 es un sustituyente diferente del hidrógeno, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVI) con un compuesto de fórmula (XVII):



en las que R^1 y R^2 se definieron anteriormente, y T es un grupo saliente adecuado como un haluro, por ejemplo bromuro. La reacción se realiza en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo THF, DMF, en presencia de una base, por ejemplo LiHMDS (hexametildisililamida de litio), carbonato de potasio o carbonato de sodio, a un intervalo de temperatura desde -78°C a +50°C, preferiblemente desde -78°C a la temperatura ambiente. Además, se apreciará que el sustituyente R^2 , diferente del hidrógeno, puede introducirse en diversas etapas intermedias mediante métodos muy conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula (XVI) pueden prepararse según los métodos descritos anteriormente para un compuesto de fórmula (I), en la que R^2 representa hidrógeno.

Los expertos en la técnica advertirán que los compuestos de fórmula (I), o un solvato del mismo, pueden sintetizarse a partir de intermedios apropiados mediante procesos de química de fase sólida.

Los expertos en la técnica advertirán que los compuestos que contienen grupos R^a y R^b adecuados pueden convertirse en los correspondientes compuestos en los que Y es un heterociclo. Los ejemplos de estas interconversiones pueden encontrarse en Smith, M.B. y March, J., Advanced Organic Chemistry, 5ª edición, 2001, John Wiley & Sons.

Los expertos en la técnica advertirán que en la preparación de un compuesto de fórmula (I), o un solvato del mismo, puede resultar necesario y/o deseable proteger uno o

más grupos sensibles en la molécula, o el intermedio apropiado, para evitar reacciones secundarias no deseadas. Los grupos protectores adecuados para su uso según la presente invención son muy conocidos por los expertos en la técnica, y pueden emplearse de manera convencional. Véase, por ejemplo, "Protective groups in organic synthesis", por T.W. Green y P.G.M. Wuts (John Wiley & Sons, 1991), o "Protecting Groups", por P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag, 1994). Los ejemplos de grupos protectores de amino adecuados incluyen grupos protectores de tipo acilo (por ejemplo, formilo, trifluoroacetilo, acetilo), grupos protectores de tipo uretano aromático (por ejemplo, benciloxycarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido), grupos protectores de uretano alifático (por ejemplo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), t-butiloxycarbonilo (Boc), isopropiloxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo), y grupos protectores de tipo alquilo o aralquilo (por ejemplo, bencilo, tritilo, clorotritilo). Los ejemplos de grupos protectores de oxígeno adecuados incluyen, por ejemplo, grupos alquilsililo, como trimetilsililo o terc-butildimetilsililo; éteres de alquilo como tetrahidropirranilo o terc-butilo; o ésteres como acetato.

Diversos compuestos intermedios utilizados en el proceso mencionado anteriormente que incluyen, pero no se limitan a ciertos compuestos de fórmula (II), (IV), (V), (IX), (XI), (XII), (XIII) y (XIV), son nuevos y, por consiguiente, constituyen otro aspecto de la presente invención.

La presente invención se ilustrará a continuación mediante los ejemplos adjuntos, que no deben considerarse limitantes del alcance de la invención de ninguna manera.

Todas las publicaciones, que incluyen, pero no se limitan a las patentes y solicitudes de patente, citadas en esta memoria descriptiva se incorporan a la presente como referencia, como si cada publicación individual estuviese específica e individualmente indicada para ser incorporada como referencia en la presente, como si se presentase en su totalidad.

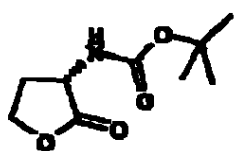
Ejemplos

Abreviaturas

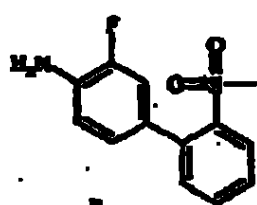
- THF: tetrahidrofurano
TFA: ácido trifluoroacético
5 DCM: diclorometano
BOC: t-butiloxicarbonilo
Cbz o Z: benciloxicarbonilo
HOBT: 1-hidroxibenzotriazol
a: ancho
10 m: multiplete
q: cuadruplete
s: singulete
t: triplete

Ejemplo 1

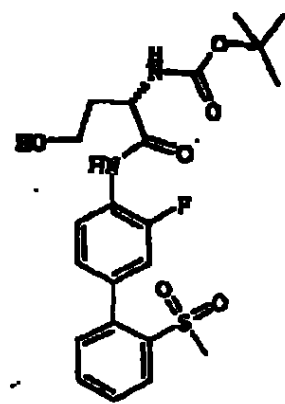
- 15 6-cloro-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-yl]-2-oxopirrolidin-3-yl)naftalen-2-sulfonamida



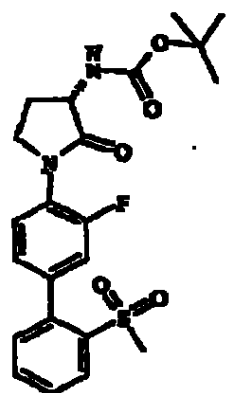
A



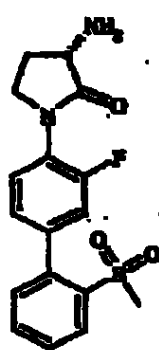
B



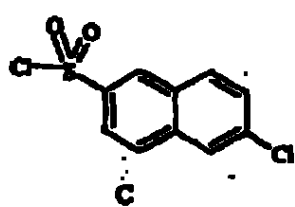
Intermedio 1



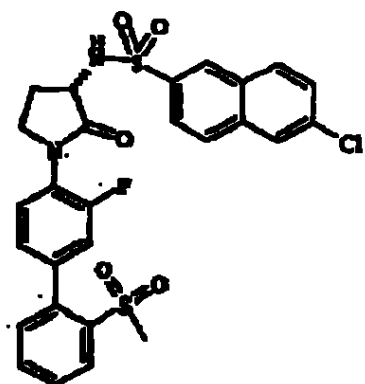
Intermedio 2



Intermedio 3



C



Ejemplo 1

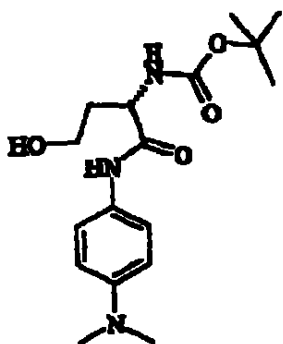
La amina (3S)-3-amino-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]pirrolidín-2-ona (0,042 g) se disolvió en DCM anhidro (2 ml) a temperatura ambiente. A esta disolución se le añadió piridina (0,012 ml) y cloruro de 6-cloro-2-naftilsulfonilo¹ (C). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. Después de este tiempo la fase orgánica se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica separada se lavó y se concentró a presión reducida para producir el producto bruto como un vidrio amarillo, que posteriormente se purificó utilizando HPLC preparativa dirigida a masas, para producir el compuesto del título (0,046 g) como un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 573

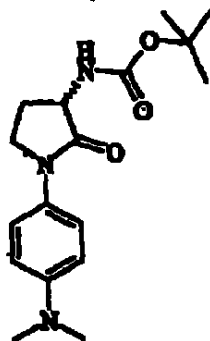
HPLC (1), Rt 3,52 min

15 Ejemplo 2

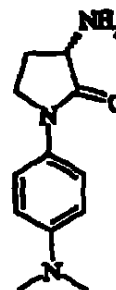
6-cloro-N-((3S)-1-[4-(dimetilamino)fenil]-2-oxopirrolidín-3-il)naftalen-2-sulfonamida



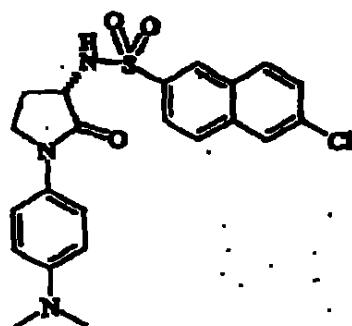
Intermedio 1



Intermedio 2



Intermedio 3



Ejemplo 2

La (3S)-3-amino-1-[4-(dimetilamino)fenil]pirrolidín-2-

ona (0,0074 g) se disolvió en DCM anhidro (2 ml) a temperatura ambiente. A esta disolución se le añadió piridina (0,005 ml) y cloruro de 6-cloro-2-naftilsulfonilo¹ (0,014 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, y después se evaporó bajo una corriente de nitrógeno. El residuo resultante se disolvió en una mezcla de DMSO:metanol 1:1 (0,5 ml), y se purificó mediante HPLC preparativa dirigida a masas, para producir el compuesto del título (0,007 g) como un sólido blanco.

10 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 444
HPLC, Rt 3,44 min

Utilizando una química similar se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 3

15 (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-(5-[2'-(metilsulfonil)-fenil]piridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il)etensulfonamida
Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 538
HPLC (1), Rt 3,23 min

Ejemplo 4

20 (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il)etensulfonamida
Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 554
HPLC (1), Rt 3,29 min

25 Ejemplo 5

5-cloro-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il)-1-benzofuran-2-sulfonamida
Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 563
HPLC (1), Rt 3,19 min

30 Ejemplo 6

N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il)isoquinolein-5-sulfonamida
Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 540
HPLC (1), Rt 2,78 min

35 Ejemplo 7

(E)-2-(4-clorofenil)-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il)etensulfonamida
Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 549

HPLC (1), Rt 3,27 min

Ejemplo 8

5'-cloro-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il)-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 611

HPLC (1), Rt 3,48 min

Ejemplo 9

6-(dimetilamino)-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

10 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 582

HPLC (1), Rt 3,25 min

Ejemplo 10

N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il)quinolein-8-sulfonamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 540

HPLC (1), Rt 2,99 min

Ejemplo 11

6-cloro-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il)-1-benzotiofen-2-sulfonamida

20 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 579

HPLC (1), Rt 3,40 min

Ejemplo 12

5-cloro-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il)-1-benzotiofen-2-sulfonamida

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 579

HPLC (1), Rt 3,39 min

Ejemplo 13

Sal formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-(4-{2-[(dimetilamino)metil]-1H-imidazol-1-il}-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-benzotiofen-2-sulfonamida (1:1)

30 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 548

HPLC (1), Rt 2,56 min

Ejemplo 14

Sal formiato de (1E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-(4-{2-[(dimetilamino)metil]-1H-imidazol-1-il}-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il)prop-1-en-1-sulfonamida (1:1)

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 538

HPLC (1), Rt 2,46 min

Ejemplo 15

N-((3S)-1-[2'-(aminosulfonil)-3-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloro-1-benzotiofen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 580

5 HPLC (1), Rt 3,37 min

Ejemplo 16

4'-[(3S)-3-(((1E)-2-(5-clorotien-2-il)prop-1-enil)sulfonil)-amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-3'-fluoro-1,1'-bifenil-2-sulfonamida

10 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 570

HPLC (1), Rt 3,33 min

Ejemplo 17

(E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[5-(2-nitrofenil)piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-il)etensulfonamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 503

HPLC (1), Rt 3,50 min

Ejemplo 18

(E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-(3-fluoro-2'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxopirrolidin-3-il]etensulfonamida

20 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 520

HPLC (1), Rt 3,44 min

Ejemplo 19

4'-[(3S)-3-(((E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-3'-fluoro-N-metil-1,1'-bifenil-2-

25 sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 568

HPLC (1), Rt 3,31 min

Ejemplo 20

4'-[(3S)-3-(((E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-3'-fluoro-1,1'-bifenil-2-sulfonamida

30 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 568

HPLC (1), Rt 3,31 min

Ejemplo 21

(E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-(5-(2-[(metilsulfonil)-amino]fenil)piridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]etensulfonamida

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 551

HPLC (1), Rt 3,23 min

Ejemplo 22

(E)-N-((3S)-1-[5-(2-terc-butilfenil)piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-il)-2-(5-clorotien-2-il)etensulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^- 514

5 HPLC (1), Rt 3,90 min

Ejemplo 23

5-cloro-N-((3S)-1-[5-[2-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-il)-1-benzofuran-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 545

10 HPLC (1), Rt 3,33 min

Ejemplo 24

(E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-2-oxo-1-[5-[2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il]pirrolidin-3-il)etensulfonamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH^- 526

HPLC (1), Rt 3,73 min

Ejemplo 25

2-{6-[(3S)-3-([(E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil]sulfonil)-amino]-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-3-il}-N,N-

20 dimetilbenzamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^- 529

HPLC (1), Rt 3,17 min

Ejemplo 26

(E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[5-(2-cianofenil)piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-il)etensulfonamida

25 Espectro de masas: Encontrado: MH^- 483

HPLC (1), Rt 3,47 min

Ejemplo 27

2-{6-[(3S)-3-([(E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil]sulfonil)-amino]-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-3-il}bencensulfonamida

30 Espectro de masas: Encontrado: MH^- 537

HPLC (1), Rt 3,18 min

Ejemplo 28

2-{6-[(3S)-3-([(E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil]sulfonil)-amino]-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-3-il}-N,N-dimetilbencensulfonamida

35

Espectro de masas: Encontrado: MH^- 565

HPLC (1), Rt 3,42 min

127
127

Ejemplo 29

2-{6-[(3S)-3-([(E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil)sulfonil]-
amino)-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-3-il)-N-
metilbencensulfonamida

- 5 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 553
HPLC (1), Rt 3,33 min

Ejemplo 30

(E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-(5-{2-[metil(metil-
sulfonil)amino]fenil}piridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-
10 il]etensulfonamida

- Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 567
HPLC (1), Rt 3,32 min

Ejemplo 31

(E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-[5-(2-isopropoxifenil)-
15 piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-il]etensulfonamida

- Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 518
HPLC (1), Rt 3,79 min

Ejemplo 32

6-cloro-N-[(3S)-2-oxo-1-(5-fenilpiridin-2-il)pirrolidin-3-
20 il]naftalen-2-sulfonamida

- Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 562
HPLC (1), Rt 3,42 min

Ejemplo 33

5-cloro-N-[(3S)-1-[5-{2-(metilsulfonil)fenil}piridin-2-il)-2-
25 oxopirrolidin-3-il]tieno[2,3-b]piridin-2-sulfonamida

- Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 472
HPLC (1), Rt 3,79 min

Ejemplo 34

4-ciano-N-[(3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-
30 4-il]-2-oxopirrolidin-3-il]bencensulfonamida

- Espectro de masas: Encontrado: MNH_4^+ 531
HPLC (1), Rt 3,17 min

Ejemplo 35

3-ciano-N-[(3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-
35 4-il]-2-oxopirrolidin-3-il]bencensulfonamida

- Espectro de masas: Encontrado: MNH_4^+ 531
HPLC (1), Rt 3,16 min

Ejemplo 36

6-cloro-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il)-1-benzofuran-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 563

HPLC (1), Rt 3,35 min

5 Ejemplo 37

6-cloro-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridin-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 580

HPLC (1), Rt 3,24 min

10 Ejemplo 38

5-cloro-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il)tieno[3,2-b]piridin-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 580

HPLC (1), Rt 3,19 min

15 Ejemplo 39

(1E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il)prop-1-en-1-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MNH_4^+ 586

20 HPLC (1), Rt 3,37 min

Ejemplo 40

[{[(E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil]sulfonil}((3S)-1-(5-[2-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il)amino]acetato de terc-butilo

25 El ejemplo 3 (0,05 g) se disolvió en DMF anhidra (1 ml) en un reactivial. Se añadió bromoacetato de terc-butoxicarbonilo (0,029 g), seguido de carbonato de potasio (0,037 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, y se
30 lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso. La capa acuosa se separó y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (0,049 g) como un aceite transparente.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 652

HPLC (1), Rt 3,81 min

35 Utilizando una química similar se prepararon los siguiente compuestos:

Ejemplo 41

Ácido [{[(E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil]sulfonil}((3S)-1-(5-

[2-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il}-2-oxopirrolidin-3-il)amino]acético

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 610

HPLC (1), Rt 3,41 min

5 Ejemplo 42

Sal formiato de (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-{5-[2-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il}-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-morfolin-4-iletíl)etensulfonamida (1:1)

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 651

10 HPLC (1), Rt 2,64 min

Ejemplo 43

2-[[[(E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil]sulfonil]-((3S)-1-{5-[2-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il}-2-oxopirrolidin-3-il)amino]acetamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 595

HPLC (1), Rt 3,11 min

Ejemplo 44

[(E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil]sulfonil){(3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il}carbamato de terc-butilo

20 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 655

HPLC (1), Rt 3,69 min

Ejemplo 45

(E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-morfolin-4-iletíl)etensulfonamida

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 668

HPLC (1), Rt 2,88 min

Ejemplo 46

2-[[[(E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil]sulfonil){(3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il}amino]acetamida

30 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 612

HPLC (1), Rt 3,33 min

35 Ejemplo 47

[[[(E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil]sulfonil){(3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il}amino]acetato de terc-butilo

1980

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 669

HPLC (1), Rt 3,91 min

Ejemplo 48

5 Ácido {[(E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil]sulfonil}-((3S)-1-(5-[2-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il)amino]acético

El ejemplo 40 (0,0497 g) se disolvió en DCM anhidro (0,5 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (0,50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La
10 mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo entonces se purificó utilizando SPE (sílice, eluyendo con DCM, éter dietílico, acetato de etilo y acetonitrilo) para producir el compuesto del título (0,03 g) como un sólido de color crema.

15 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 596

HPLC (1), Rt 3,53 min

Utilizando una química similar se preparó el siguiente compuesto:

Ejemplo 49

20 Ácido ([(E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil]sulfonil){ (3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il}amino]acético

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 613

HPLC (1), Rt 3,53 min

25 Ejemplo 50

Amida del ácido 4'-[(S)-3-(6-cloronaftalen-2-sulfonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il]-3'-fluorobifenil-3-carboxílico

Una disolución de la [(S)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]amida del ácido 6-cloronaftalen-2-sulfónico (0,083 g), ácido 3-(aminocarbonil)fenilborónico (0,03 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,01 g) en DME (5 ml) que contiene una disolución de carbonato de sodio 0,5 M (1 ml) se desgasificó con nitrógeno y después se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla después se
30 calentó a 80°C durante 4 h, se dejó enfriar y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó utilizando cromatografía de resolución rápida (sílice, eluyendo con DCM, seguido de acetato de etilo), para producir el compuesto del

181

título (0,066 g) como un sólido de color crema.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 538

HPLC (1), Rt 3,31 min

- Utilizando una química similar se preparó el siguiente
5 compuesto:

Ejemplo 51

[(S)-1-[5-(2-metilsulfanilfenil)tiazol-2-il]-2-oxopirrolidin-3-il]amida del ácido 6-cloronaftalen-2-sulfónico

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 530

- 10 HPLC (1), Rt 3,58 min

Ejemplo 52

[(S)-1-[5-(2-metansulfonilfenil)tiazol-2-il]-2-oxopirrolidin-3-il]amida del ácido 6-cloronaftalen-2-sulfónico

- A una disolución del ejemplo 51 (0,085 g) en DCM (5 ml)
15 se le añadió ácido meta-cloroperbenzoico (0,102 g), la disolución se agitó durante 4 h, y después se lavó con una disolución de carbonato de sodio saturada. Se separó la capa orgánica, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó utilizando
20 cromatografía de resolución rápida (sílice, eluyendo con DCM, DCM:acetato de etilo 5:1) para producir el compuesto del título (0,032 g) como un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 562

HPLC (1), Rt 3,35 min

- 25 Ejemplo 53

3-(aminometil)-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il)bencensulfonamida

- El ejemplo 35 (0,109 g) se disolvió en etanol (4,5 ml) y ácido clorhídrico diluido (2 N, 0,5 ml). A esta disolución
30 se le añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (0,0086 g) y la suspensión resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (413,68 kPa) a 60°C durante 60 h. El catalizador se filtró a través de Celite[®], y los componentes volátiles del filtrado se eliminaron a presión reducida. El
35 residuo se purificó mediante extracción de intercambio iónico en fase sólida (eluyendo con metanol y después con amoníaco acuoso al 10% en metanol) para producir el compuesto del título (0,066 g) como una goma blancuzca.

158
182

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 518

HPLC (1), Rt 2,17 min

Utilizando el ejemplo 34 y una química similar se preparó el siguiente compuesto:

5 Ejemplo 54

4-(aminometil)-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il]bencensulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 518

HPLC (1), Rt 2,24 min

10 Ejemplo 55

6-cloro-N-((3S)-1-(2-fluoro-4-piridin-4-ilfenil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

Una disolución del intermedio 70 (0,242 g) y tretrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,025 g) en dimetoxietano (purgado con nitrógeno, 10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió ácido piridin-4-borónico (0,66 g), seguido de carbonato de sodio 0,5 M (2,7 ml). La mezcla resultante se calentó durante 18 h a 80-85°C. La disolución enfriada se diluyó con DCM y se filtró a través de un embudo de vidrio poroso hidrófobo. El filtrado se añadió a una columna de SPE SCX-2 (sílice, eluyendo con metanol y después con amoníaco 2 M en metanol) para producir el compuesto del título (0,14 g) como un sólido color melocotón.

25 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 496

HPLC (1), Rt 3,08 min

Utilizando una química similar se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 56

30 6-cloro-N-((3S)-1-[4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 557

HPLC (1), Rt 3,46 min

Ejemplo 57

35 6-cloro-N-((3S)-1-(2-fluoro-4-piridin-3-ilfenil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 496

HPLC (1), Rt 3,22 min

Ejemplo 58

6-cloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 526

5 HPLC (1), Rt 3,53 min

Ejemplo 59

6-cloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(4-propilpiridin-3-il)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 538

10 HPLC (1), Rt 3,48 min

Ejemplo 60

6-cloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-[6-(metiltio)piridin-3-il]fenil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 542

15 HPLC (1), Rt 3,74 min

Ejemplo 61

N-((3S)-1-[4-(5-bromopiridin-3-il)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 576

20 HPLC (1), Rt 3,68 min

Ejemplo 62

6-cloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(4-metoxipiridin-3-il)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 526

25 HPLC (1), Rt 2,91 min

Ejemplo 63

6-cloro-N-((3S)-1-(2-fluoro-4-pirimidin-5-il)fenil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 497

30 HPLC (1), Rt 3,12 min

Ejemplo 64

N-((3S)-1-[3'-(aminometil)-3-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 524

35 HPLC (1), Rt 2,79 min

Ejemplo 65

6-cloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(3-furil)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 485

HPLC (1), Rt 3,55 min

Ejemplo 66

- 5 6-cloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(4-metiltien-2-il)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 515

HPLC (1), Rt 3,79 min

Ejemplo 67

- 10 6-cloro-N-((3S)-1-(2-fluoro-4-tien-3-ilfenil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 501

HPLC (1), Rt 3,90 min

Ejemplo 68

- 15 6-cloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(5-metiltien-2-il)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 515

HPLC (1), Rt 3,70 min

Ejemplo 69

- 20 6-cloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(4-metiltien-3-il)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 515

HPLC (1), Rt 3,86 min

Ejemplo 70

- 25 6-cloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(3-formiltien-2-il)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 529

HPLC (1), Rt 3,62 min

Ejemplo 71

- 30 6-cloro-N-((3S)-1-[4-(5-clorotien-2-il)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 535

HPLC (1), Rt 4,01 min

Ejemplo 72

- 35 6-cloro-N-((3S)-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 514

HPLC (1), Rt 3,40 min

Ejemplo 73

6-cloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(5-metil-2-furil)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 499

HPLC (1), Rt 3,70 min

5 Ejemplo 74

6-cloro-N-((3S)-1-(3-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 495

HPLC (1), Rt 3,68 min

10 Ejemplo 75

Bis(trifluoroacetato) de (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-(4-(2-[(dimetilamino)metil]-1H-imidazol-1-il)-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il)etensulfonamida

15 A una disolución del intermedio 72 (0,245 g) en DCM (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La disolución se agitó durante 1 h, y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (10 ml). Se tomó una parte alícuota de 5 ml y se diluyó con acetonitrilo (5 ml). A esto se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,332 ml) y cloruro de (E)-2-(5-clorotien-2-il)etensulfonilo (0,071 g). Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla reactiva se cargó sobre una columna de SPE SCX-2 (sílice, eluyendo con metanol y después con amoníaco 0,5 M en metanol) para producir una muestra impura del compuesto del título. La posterior purificación utilizando HPLC preparativa dirigida a masas proporcionó una muestra pura del compuesto del título (0,052 g) como un sólido blanco.

25 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 524

30 HPLC (1), Rt 2,45 min

RMN de 1H en DMSO: δ 10,08 (1H, sa), 8,08 (1H, d), 7,70-7,62 (2H, m), 7,61 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,42 (1H, dd), 7,25 (1H, d), 7,20 (1H, d), 7,00 (1H, d), 4,48 (2H, s), 4,29 (1H, m), 3,79 (1H, m), 3,68 (1H, t), 2,81 (6H, s), 2,54 (1H, m), 2,05 (1H, m) ppm.

35 Ejemplo 76

6-cloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(1-oxidopiridin-4-il)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

- A una disolución del ejemplo 55 (0,045 g) en DCM se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (57-86%) (0,031 g). La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, después se diluyó con DCM y se lavó con bicarbonato de sodio al 10%. La fase orgánica se pasó a través de un embudo de vidrio poroso hidrófobo, y se cargó sobre una columna de SPE (sílice, eluyendo con éter dietílico, acetato de etilo, acetona y, por último, metanol) para producir el compuesto del título (0,025 g) como un sólido de color tostado.
- 10 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 512
HPLC (1), Rt 3,06 min
- Ejemplo 77
6-cloro-N-[(3S)-1-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida
- 15 Una mezcla de 2-bromo-1-metilimidazol (0,161 g), acetato de potasio (0,294 g), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloro-paladio(II) con DCM (0,041 g) y bispinacolato de diboro (0,279 g) en dimetoxietano (12,5 ml, desgasificado) se calentó a 80°C
- 20 durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución de cloruro de sodio saturada al 50%. La fase orgánica separada se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para producir 1-metil-2-
- 25 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-imidazol (0,358 g). Esto se disolvió en dimetoxietano (17 ml, desgasificado), y se añadió tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0,115 g). Después de 5 minutos se añadió acetato de potasio (0,294 g), el intermedio 70 (0,46 g) y agua (4
- 30 ml), y la mezcla se calentó a 80°C durante 84 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se hizo pasar a través de un embudo de vidrio poroso hidrófobo, y se cargó sobre una columna de SPE SCX-2 (sílice, eluyendo con metanol
- 35 y después amoniaco 0,5 M en metanol) para producir el compuesto del título (0,045 g) como un sólido marrón.
Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 499
HPLC, Rt 2,65 min

Ejemplo 78

6-cloro-N-((3S)-1-[4-(2-cloropiridin-3-il)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

- 5 A una disolución del intermedio 74 (0,067 g) en DCM (20 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml). Después de agitar durante 1,5 h la disolución se concentró a presión reducida para producir trifluoroacetato de (3S)-3-amino-1-[4-(2-cloropiridin-3-il)-2-fluorofenil]pirrolidin-2-ona (0,083 g). Este material se suspendió en acetonitrilo (7,5 ml) y se
- 10 añadió N,N-diisopropiletilamina (0,116 ml) y cloruro de 6-cloro-2-naftilsulfonilo¹ (0,044 g), y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se repartió entre DCM y una disolución
- 15 de bicarbonato de sodio saturada. La fase orgánica se secó (utilizando un embudo de vidrio poroso hidrófobo) y se cargó sobre una columna de SPE (sílice, eluyendo con DCM, éter dietílico, acetato de etilo) para producir el compuesto del título (0,023 g) como un sólido blanco.
- 20 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 530
HPLC, Rt 3,44 min

Ejemplo 79

6-cloro-N-((3S)-1-[4-(2-cianopiridin-3-il)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

- 25 Utilizando el intermedio 75 y el procedimiento sintético descrito en el ejemplo 78 anterior se produjo el compuesto del título (0,029 g) como una goma pálida.
Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 521
HPLC, Rt 3,36 min

30 **Ejemplo 80**

(E)-N-((3S)-1-[4-(3-cloropiridin-4-il)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il)-2-(5-clorotien-2-il)etensulfonamida

- Una suspensión del intermedio 76 (0,205 g) en acetonitrilo (10 ml) se trató con N,N-diisopropiletilamina
- 35 (0,24 ml) y la disolución resultante se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cloruro de (E)-2-(5-clorotien-2-il)etensulfonilo (0,068 g), y se dejó que la disolución se calentase hasta la temperatura ambiente durante 18 h. La

mezcla resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó utilizando SPE (sílice, eluyendo con DCM, éter dietílico y, por último, acetato de etilo) para producir una muestra impura del compuesto del título. La posterior
5 purificación utilizando SPE (eluyendo con metanol y después con amoniaco 0,5 M en metanol) proporcionó el compuesto del título (0,100 g) como un aceite de color tostado.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 512

HPLC, Rt 3,36 min

10 Ejemplo 81

6-cloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-pirimidin-2-ilfenil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

Utilizando el intermedio 77, cloruro de 6-cloro-2-naftilsulfonilo y el procedimiento sintético descrito en el
15 ejemplo 78 se produjo el compuesto del título como un sólido de color ante.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 497

HPLC, Rt 3,45 min

Ejemplo 82

20 6-cloro-N-[(3S)-1-[4-(3-cloropiridin-2-il)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

Utilizando el intermedio 78, cloruro de 6-cloro-2-naftilsulfonilo y el procedimiento sintético descrito en el
ejemplo 78 se produjo el compuesto del título como una espuma
25 blanca.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 530

HPLC, Rt 3,55 min

Ejemplo 83

30 6-cloro-N-[(3S)-1-[4-(3-cloropiridin-4-il)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

Utilizando el intermedio 71, ácido 3-cloro-4-piridinborónico pentahidratado y el procedimiento sintético descrito en el ejemplo 55 se produjo el compuesto del título como un sólido blancuzco.

35 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 530

HPLC, Rt 3,46 min

Ejemplo 84

Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-

imidazol-4-il)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

Utilizando el intermedio 70, 4-bromo-1-metil-1H-imidazol y el procedimiento sintético descrito en el ejemplo 5 77 se produjo el compuesto del título como una goma de color tostado.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 499

HPLC, Rt 2,81 min

Ejemplo 85

10 6-cloro-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

Utilizando el intermedio 70, 5-bromo-1-metil-1H-imidazol y el procedimiento sintético descrito en el ejemplo 77 se produjo el compuesto del título como un aceite granate.

15 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 499

HPLC, Rt 2,81 min

Ejemplo 86

2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il)-1,3-tiazol-5-

20 sulfonamida

A una disolución del intermedio 65 (0,1332 g) en THF seco (3 ml) a $-78^{\circ}C$ bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió *n*-butil-litio (1,6 M en hexanos, 0,46 ml). Después de agitar durante 25 min se condensó dióxido de azufre en la 25 reacción durante aproximadamente 10 ml y la mezcla entonces se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se agitó con *N*-clorosuccinimida (0,108 g) en DCM seco (5 ml) durante 5 h, se filtró y se concentró a presión reducida para producir 30 el cloruro de 2-(5'-clorotien-2'-il)-2-tiazolil-5-sulfonilo (0,203 g) como un sólido amarillo.

Una mezcla de (3S)-3-amino-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]pirrolidin-2-ona (0,019 g), el cloruro de 2-(5'-clorotien-2'-il)-2-tiazolil-5-sulfonilo 35 bruto (0,032 g) y piridina (0,015 ml) en acetonitrilo (0,5 ml) se sometió a ultrasonidos durante 2 min y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó bajo una corriente de nitrógeno para producir un

190

residuo marrón (0,040 g) que se purificó utilizando HPLC preparativa dirigida a masas, para producir el compuesto del título (0,0069 g) como cristales finos blancuzcos.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 612

5 HPLC (1), Rt 3,48 min

Utilizando 2-clorotieno[3,2-b]tiofeno* y una química similar se prepararon los siguientes compuestos y se aislaron de la misma reacción:

*Bugge, Andreas, Chem. Scr. (1972), 2(3), 137-142.

10 Ejemplo 87

5-cloro-N-[(3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il]tieno[3,2-b]tiofen-3-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MNH_4^+ 602

HPLC (1), Rt 3,39 min

15 Ejemplo 88

2-cloro-N-[(3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-il]tieno[3,2-b]tiofen-3-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MNH_4^+ 602

HPLC (1), Rt 3,28 min

20 Ejemplo 89

6-cloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

Se suspendió hidrocloreuro de (3S)-3-amino-1-(2-fluoro-4-yodofenil)pirrolidin-2-ona (2,67 g) en DCM (80 ml). Se
25 añadió N,N-diisopropiletilamina (2,13 g), seguido de cloruro de 6-cloronaftil-2-sulfonilo¹ (1,97 g). La disolución se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, después se vertió sobre columnas de SPE SCX-2 y se lavó con DCM. El DCM se concentró a presión reducida. Una cristalización en
30 metanol/éter dietílico (1:1) produjo el compuesto del título (1,4 g) como agujas blancas. Se obtuvo más material (1,56 g) de los licores madre por purificación mediante cromatografía Biotage™ (eluyendo con DCM, y después con ciclohexano:acetato de etilo 2:1).

35 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 545

HPLC (1), Rt 3,60 min

Utilizando una química similar se prepararon los siguientes compuestos:

191

Ejemplo 90

(E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-(5-yodopiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]etensulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 510

5 HPLC (1), Rt 3,54 min

Ejemplo 91

6-cloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-2-oxopirrolidinil]-1-benzotiofen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 548

10 HPLC (1), Rt 3,65 min

Ejemplo 92

5'-cloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 580

15 HPLC (1), Rt 3,80 min

Ejemplo 93

2-(5-cloro-2-tienil)-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-2-oxopirrolidinil]etansulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 528

20 HPLC (1), Rt 3,59 min

Ejemplo 94

6-cloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-2-oxopirrolidinil]-1-benzotiofen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 468

25 HPLC (1), Rt 3,45 min

Ejemplo 95

(E)-2-(5-cloro-2-tienil)-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-2-oxopirrolidinil]etensulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 444

30 HPLC (1), Rt 3,30 min

Ejemplo 96

5'-cloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-2,2'-bitiofen-5-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 500

35 HPLC (1), Rt 3,60 min

Ejemplo 97

6-cloro-N-[(3S)-1-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofen-2-sulfonamida

147
192

- 75 -

Espectro de masas: Encontrado: MH^- 447

HPLC (1), Rt 3,36 min

Ejemplo 98

- 5 (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]etansulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^- 424

HPLC (1), Rt 3,19 min

Ejemplo 99

- 10 2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]etansulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^- 426

HPLC (1), Rt 3,23 min

Ejemplo 100

- 15 (E)-2-(5-cloro-2-tienil)-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-isopropenilfenil)-2-oxopirrolidinil]etansulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 441

HPLC (1), Rt 3,53 min

Ejemplo 101

- 20 6-cloro-N-[(3S)-1-(2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

Obtenido como un subproducto de un acoplamiento con ácido borónico. Una purificación mediante HPLC preparativa produjo el compuesto del título como un sólido blanco.

LC/MS, ESI, Rt 1,51 min, no se observaron iones

- 25 Ejemplo 102

N-[(3S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidinil]-6-cloro-2-naftalensulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 501

HPLC (1), Rt 3,84 min

- 30 Ejemplo 103

6-cloro-N-[(3S)-1-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxopirrolidinil]-2-naftalensulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 504

HPLC (1), Rt 3,41 min

- 35 Ejemplo 104

4-[(3S)-3-([(E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^- 470

113
193

- 76 -

HPLC (1), Rt 2,89 min

Ejemplo 105

(E)-2-(5-cloro-2-tienil)-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(1-pirrolidinilcarbonil)fenil]-2-oxopirrolidinil)etensulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 498

HPLC (1), Rt 3,01 min

Ejemplo 106

6-((3S)-3-(((E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il]nicotinamida

10 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 427

HPLC (1), Rt 2,78 min

Ejemplo 107

4-((3S)-3-(((E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluorobenzamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁻ 442

HPLC (1), Rt 3,80 min

Ejemplo 108

4-((3S)-3-(((E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluoro-N-metilbenzamida

20 Espectro de masas: Encontrado: MH⁻ 456

HPLC (1), Rt 2,86 min

Ejemplo 109

4-((3S)-3-(((6-cloro-1-benzotien-2-il)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁻ 494

HPLC (1), Rt 3,08 min

Ejemplo 110

4-((3S)-3-(((1E)-2-(5-clorotien-2-il)prop-1-enil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida

30

Espectro de masas: Encontrado: MH⁻ 484

HPLC (1), Rt 2,98 min

Ejemplo 111

4-((3S)-3-(((6-cloro-1-benzotien-2-il)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-3-fluoro-N-isopropil-N-metilbenzamida

35

Espectro de masas: Encontrado: MH⁻ 522

HPLC (1), Rt 3,27 min

Ejemplo 112

gdy

(E)-N-[(3S)-1-(4-acetil-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-2-(5-clorotien-2-il)etensulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 441

HPLC (1), 3,16 min

- 5 Utilizando una química similar se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 113

(E)-N-[(3S)-1-(5-acetilpiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-2-(5-clorotien-2-il)etensulfonamida

- 10 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 426

HPLC (1), 3,11 min

Ejemplo 114

N-(4-[(3S)-3-([(E)-2-(5-cloro-2-tienil)etenil]sulfonil)-amino)-2-oxopirrolidinil]-3-fluorofenil)acetamida

- 15 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 458

HPLC (1), Rt 2,96 min

Ejemplo 115

N-(4-[(3S)-3-([(E)-2-(5-cloro-2-tienil)etenil]sulfonil)-amino)-2-oxopirrolidinil]-3-fluorofenil)propanamida

- 20 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 472

HPLC (1), Rt 3,09 min

Ejemplo 116

N-(4-[(3S)-3-([(E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil]sulfonil)-amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluorofenil)-2-

- 25 metilpropanamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 486

HPLC (1), Rt 3,20 min

Ejemplo 117

N-[4-[(3S)-3-([(6-cloro-1-benzotien-2-il)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidinil]-3-fluorofenil]acetamida

- 30 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 482

HPLC (1), Rt 3,16 min

Ejemplo 118

N-[4-[(3S)-3-([(6-cloro-1-benzotien-2-il)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidinil]-3-fluorofenil]propanamida

- 35 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 496

HPLC (1), Rt 3,28 min

Ejemplo 119

145

N-[4-((3S)-3-((6-cloro-1-benzotien-2-il)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidinil]-3-fluorofenil]-2-metilpropanamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 510

HPLC (1), Rt 3,36 min

5 Ejemplo 120

(E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-(2-fluoro-4-[formil-(isopropil)amino]fenil)-2-oxopirrolidin-3-il)etensulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 484

HPLC (1), Rt 3,10 min

10 Ejemplo 121

6-cloro-N-((3S)-1-(2-fluoro-4-[formil(isopropil)amino]fenil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-benzotiofen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 508

HPLC (1), Rt 3,27 min

15 Ejemplo 122

6-cloro-N-((3S)-1-(2-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)fenil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftalen-2-sulfonamida

20 A una disolución del intermedio 106 (0,05 g) en DCM (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir (3S)-3-amino-1-[2-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)fenil]pirrolidin-2-ona (0,071 g) como un aceite. Se añadió acetonitrilo (5 ml), seguido de N,N-diisopropiletilamina (84,8 μ l) y cloruro de 6-cloronaftil-2-sulfonilo¹ (0,036 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió entre DCM y bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se secó (embudo de vidrio poroso hidrófobo) y se cargó sobre una columna de SPE 25 (sílice, eluyendo con DCM, éter dietílico, acetato de etilo y acetona) para producir el compuesto del título (0,030 g) como un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 485

HPLC (1), Rt 2,79 min

35 Utilizando una química similar se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 123

6-cloro-N-((3S)-1-(2,4-diclorofenil)-2-oxopirrolidinil)-2-

naftalensulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 473

HPLC (1), Rt 3,67 min

Ejemplo 124

- 5 N-[(3S)-1-(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)-2-oxopirrolidinil]-6-cloro-2-naftalensulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 464

HPLC (1), Rt 3,94 min

Ejemplo 125

- 10 N-[(3S)-1-(4-terc-butilfenil)-2-oxopirrolidinil]-6-cloro-2-naftalensulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 457

HPLC (1), Rt 3,90 min

Ejemplo 126

- 15 (1E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-2-oxo-1-pirazin-2-ilpirrolidin-3-il]prop-1-en-1-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 399

HPLC (1), Rt 3,08 min

Ejemplo 127

- 20 6-cloro-N-[(3S)-2-oxo-1-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidinil]-2-naftalensulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 408

HPLC (1), Rt 3,31 min

Ejemplo 128

- 25 6-cloro-N-[(3S)-1-[2-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-oxopirrolidinil]-2-naftalensulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 499

HPLC (1), Rt 2,73 min

Ejemplo 129

- 30 6-cloro-N-[(3S)-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-2-oxopirrolidinil]-2-naftalensulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 485

HPLC (1), Rt 3,37 min

Ejemplo 130

- 35 N-[(3S)-1-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)-2-oxopirrolidinil]-2-(5-cloro-2-tienil)etansulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 471,5

HPLC (1), Rt 3,63 min

197

Ejemplo 131

6-cloro-N-[(3S)-1-(pirazin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 409

5 HPLC (1), Rt 3,26 min

Ejemplo 132

2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-(5-yodopiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]etan-1-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 512

10 HPLC (1), Rt 3,59 min

Ejemplo 133

4-[(3S)-3-((2-amino-2-oxoetil)((E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluorobenzamida

- 15 Una disolución del ejemplo 107 (0,10 g) en acetonitrilo seco (5 ml) se trató con carbonato de cesio (0,092 g) y bromoacetamida (0,039 g), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, se repartió el residuo entre acetato de etilo y una disolución
- 20 de bicarbonato de sodio saturada. La capa orgánica separada se lavó con agua, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para ofrecer un material bruto que se purificó utilizando HPLC preparativa dirigida a masas para producir el compuesto del título (0,038 g) como un polvo
- 25 blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 501

HPLC (1), Rt 2,66 min

Utilizando una química similar se preparó el siguiente compuesto:

30 Ejemplo 134

4-[(3S)-3-((2-amino-2-oxoetil)((E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 529

35 HPLC (1), Rt 2,76 min

Ejemplo 135

(E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-[2-fluoro-4-(1-hidroxietil)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il]etensulfonamida

El ejemplo 112 (0,163 g) suspendido en metanol seco (5 ml) se trató con borohidruro de sodio (0,028 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se extinguió con 3 gotas de agua y se concentró a presión reducida, repartiendo el residuo entre DCM y agua. La capa orgánica separada se secó (embudos de vidrio poroso hidrófobos) y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (0,149 g) como un sólido espumoso de color beige.

10 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 445
HPLC (1), Rt 3,00 min

Ejemplo 136

(1E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-(5-yodopiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]prop-1-en-1-sulfonamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 524
HPLC (1), Rt 3,65 min

Utilizando una química similar a la del ejemplo 89 se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 137

20 (1E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-[(metil-sulfonil)amino]fenil)-2-oxopirrolidin-3-il]prop-1-en-1-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 508
HPLC (1), Rt 3,10 min

25 Ejemplo 138

(E)-N-[(3S)-1-(4-acetilfenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-2-(5-clorotien-2-il)etensulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 424
HPLC (1), Rt 3,16

30 Ejemplo 139

(A) 2-(((3S)-1-(2'-(aminosulfonil)-3-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxopirrolidin-3-il))((1E)-2-(5-clorotien-2-il)prop-1-enil)sulfonil)amino)acetamida y (B) 2-(((3S)-1-(2'-(aminosulfonil)-3-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxopirrolidin-3-il))((1Z)-2-(5-clorotien-2-il)prop-1-enil)sulfonil)amino)acetamida

35

Utilizando el ejemplo 16, 2-bromoacetamida y el procedimiento sintético descrito para preparar el ejemplo 40,

799

se prepararon los compuestos del título.

Ejemplo A

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 627

HPLC (1), Rt 3,13 min

5 Ejemplo B

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 627

HPLC (1), Rt 3,09 min

Utilizando una química similar también se prepararon los siguientes compuestos:

10 Ejemplo 140

Formiato de 2-((6-clorobenzo[b]tiofen-2-sulfonil)-[(S)-1-(3-fluoro-2'-sulfamoylbifenil-4-il)-2-oxopirrolidin-3-il]amino)-acetamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 637

15 HPLC (1), Rt 3,21 min

Ejemplo 141

2-(5-clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-(4-(2-((dimetilamino)metil)-1H-imidazol-1-il)-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]etansulfonamida

20 Utilizando el intermedio 16, el intermedio 146 y el procedimiento sintético descrito para preparar el ejemplo 1, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 526

HPLC (1), Rt 2,36 min

25 Ejemplo 142

Formiato de 2-amino-N-[(1-(4-[(3S)-3-(((E)-2-(5-clorotien-2-il)prop-1-enil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]metil]-N,N-dimetil-2-oxoetanaminio

30 Utilizando el ejemplo 14, 2-bromoacetamida y el procedimiento sintético descrito para preparar el ejemplo 40, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 595

HPLC (1), Rt 2,44 min

35 Utilizando una química similar también se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 143

Formiato de 2-amino-N-[(1-(4-[(3S)-3-([2-(5-clorotien-2-

200

il)etil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluorofenil)-
1H-imidazol-2-il)metil]-N,N-dimetil-2-oxoetanaminio

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 583

HPLC (1), Rt 2,36 min

5 Ejemplo 144

Formiato de 2-amino-N-([1-[4-((3S)-3-((6-cloro-1-benzotien-
2-il)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluorofenil]-1H-
imidazol-2-il)metil]-N,N-dimetil-2-oxoetanaminio

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 605

10 HPLC (1), Rt 2,52 min

Intermedio 1

(2S)-1-([4-(dimetilamino)fenil]amino)carbonil)-3-
hidroxipropilcarbamato de terc-butilo

Una disolución de 4-(N,N-dimetilamino)anilina (0,061 g)
15 en DCM anhidro (2 ml) a temperatura ambiente bajo una
atmósfera de nitrógeno se trató con una disolución de
trimetilaluminio (disolución 2,0 M en hexano; 0,224 ml) gota
a gota durante aproximadamente 10 min. La disolución
resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min más
20 antes de añadir lentamente una disolución de (S)-N-(terc-
butoxicarbonil)homoserina (0,060 g) en DCM anhidro (1 ml). La
mezcla se extinguió después de agitar a temperatura ambiente
durante 18 h mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso
0,5 N. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se
25 filtró a través de embudos de vidrio poroso hidrófobos y se
evaporó bajo una corriente de nitrógeno. El residuo
resultante se purificó utilizando un cartucho Redisep™ de 10
g (sílice, eluyendo con un gradiente acetato de etilo desde
5% a 60%:ciclohexano) para producir el compuesto del título
30 (0,029 g).

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 338

Intermedio 2

(3S)-1-[4-(dimetilamino)fenil]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato
de terc-butilo

35 Una disolución de azodicarboxilato de diisopropilo
(0,023 g) en THF anhidro (1 ml) a temperatura ambiente bajo
nitrógeno se trató con tri-n-butilfosfina (0,028 ml) y la
disolución se agitó durante 5 min. Esta disolución entonces

se trató gota a gota con una disolución de (2S)-1-([4-(dimetilamino)fenil]amino)carbonil)-3-hidroxipropilcarbamato de terc-butilo (0,029 g) en THF anhidro (1 ml) enfriado hasta 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La disolución resultante se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y después se agitó durante 18 h más. La reacción se evaporó bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se repartió entre una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (5 ml) y DCM (5 ml). La capa orgánica se separó, se filtró a través de embudos de vidrio poroso hidrófobos y se evaporó bajo una corriente de nitrógeno. El residuo resultante se purificó utilizando un cartucho Redisep™ de 4 g (sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano:acetato de etilo 3:1 que aumenta hasta 1:1 en 15 min) para producir el compuesto del título (0,026 g).

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 320

Intermedio 3

(3S)-3-amino-1-[4-(dimetilamino)fenil]pirrolidin-2-ona

Se trató (3S)-1-[4-(dimetilamino)fenil]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,026 g) con TFA-DCM (1:1, 1 ml) a temperatura ambiente, y la disolución se envejeció durante 1 h y después se evaporó bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se redisolvió en DCM/metanol y se cargó sobre un cartucho de SPE SCX preequilibrado (1 g). Los componentes no básicos se eluyeron con metanol y la amina requerida se eluyó con amoniaco al 5%:metanol. El disolvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título (0,0074 g).

HPLC (1), Rt 2,38 min

30 Intermedio 4

(2S)-1-([3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]amino)carbonil)-3-hidroxipropilcarbamato de terc-butilo

Una disolución de 3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-ilamina (0,318 g) en DCM anhidro (3 ml) a temperatura ambiente bajo una corriente de nitrógeno se trató con una disolución de trimetilaluminio (disolución 2,0 M en heptano; 0,6 ml) gota a gota durante aproximadamente 10 min. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente

202

durante 15 min más antes de añadir lentamente una disolución de (S)-N-(terc-butoxicarbonil)homoserina (0,200 g) en DCM anhidro (3 ml). La mezcla se extinguió después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h mediante la adición de
 5 ácido clorhídrico acuoso (1 N, 4 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó utilizando un cartucho Redisep™ de 35 g (sílice, eluyendo con un gradiente ciclohexano:acetato de etilo 2:1
 10 que aumenta a 1:2 en 20 min) para producir el compuesto del título (0,203 g) como un vidrio incoloro.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 466

Intermedio 5

(3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo
 15

Una disolución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,128 g) en THF anhidro (3 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno se trató con tri-n-butilfosfina (0,198 ml) y la disolución se agitó durante 5 min. Esta
 20 disolución entonces se añadió gota a gota a una disolución de (2S)-1-([3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]amino)carbonil)-3-hidroxipropilcarbamato de terc-butilo (0,200 g) en THF anhidro (3 ml) enfriada hasta 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La disolución resultante se dejó que
 25 se calentase hasta la temperatura ambiente y después se agitó durante 28 h más. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre una disolución de bicarbonato de sodio y DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, después se secó (sobre sulfato de
 30 magnesio) y se concentró a presión reducida para producir el producto del título (0,300 g) como una goma de color amarillo pálido.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 449

Una porción de este material se purificó utilizando SPE
 35 (sílice, eluyendo con un gradiente de ciclohexano al 30-40%:acetato de etilo durante 21 min) para producir una muestra del compuesto del título puro como una goma incolora.

Intermedio 6

(3S)-3-amino-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4il]pirrolidin-2-ona

Se trató (3S)-1-[3-fluoro-2'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo sin purificar (0,150 g) con ácido trifluoroacético:DCM (1:1, 1 ml) a temperatura ambiente, la disolución se envejeció durante 1 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se redisolvió en metanol (2 ml) y se cargó sobre un cartucho de SPE SCX preequilibrado. Los componentes no básicos se eluyeron con metanol y la amina requerida se eluyó con amoniaco al 5%/metanol. El disolvente se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (0,042 g) como un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 348

15 Intermedio 7

1-bromo-2-(metilsulfonil)benceno

Se disolvió 2-bromotioanisol (6,0 g) en DCM (234 ml) y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a -5°C en un baño de hielo/sal. Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (22,8 g) de forma discontinua, manteniendo la temperatura entre -5°C y 0°C. Cuando finalizó la adición la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4,5 h. La mezcla de reacción se lavó con una disolución de sulfito de sodio acuosa saturada, una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, se secó (sobre sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituroó con éter de petróleo 40-60, se filtró y se secó al vacío a 30°C para producir el compuesto del título (7,58 g) como un sólido blanco.

30 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 237

Intermedio 8

(1S)-3-hidroxi-1-([(5-yodopiridin-2-il)amino]carbonil)-propilcarbamato de *terc*-butilo

A una disolución de 2-amino-5-yodopiridina (20 g) en DCM anhidro (150 ml) enfriado hasta 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió lentamente una disolución de trimetilaluminio (2 M en hexanos, 45,15 ml). La mezcla se agitó durante 1 h más (calentada hasta 10°C). Una disolución

204

enfriada (0°C) de (S)-N-(terc-butoxicarbonil)homoserina (15,1 g) en DCM anhidro (150 ml) se añadió gota a gota. La disolución resultante se dejó que se calentase hasta alcanzar la temperatura ambiente durante 1 h. Después de agitar durante 26 h más, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml) y se añadió fluoruro de sodio (15,2 g). La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió agua (4,87 ml) gota a gota. Después de agitar vigorosamente durante 10 min más a 0°C y dejar 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite™ y se lavó con DCM. Las disoluciones orgánicas reunidas se concentraron a presión reducida para producir el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía Biotage™ de fase inversa (sílice, eluyendo con acetonitrilo desde 10% a 100%:agua) para producir el compuesto del título (12,7 g) como un sólido blanco.

RMN de ¹H en CDCl₃: δ 9,10 (1H, sa), 8,17 (1H, d), 8,05 (1H, da), 7,96 (1H, dd), 5,75 (1H, da), 4,55 (1H, sa), 3,85 (2H, m), 2,15-1,90 (2H, 2xm), 1,45 (9H, s) ppm.

Utilizando una química similar se preparó el siguiente compuesto:

Intermedio 9

(1S)-1-([(2-fluoro-4-yodofenil)amino]carbonil)-3-hidroxiopropilcarbamato de terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 439

Intermedio 10

(3S)-1-(5-yodopiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

A una disolución de azodicarboxilato de di-terc-butilo (8,9 g) en THF anhidro (50 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió tri-n-butilfosfina (9,61 ml) seguido de una disolución del intermedio 8 (12,5 g) en THF anhidro (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h mas y después a temperatura ambiente durante 16 h más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se trató con DCM y una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se filtró. La fase orgánica se concentró a presión reducida para producir el

205

producto bruto, que se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 5:2 a 2:1) para producir el compuesto del título (12,5 g) como un sólido blanco.

- 5 RMN de ^1H en CDCl_3 : δ 8,55 (1H, d), 8,25 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 5,15 (1H, m), 4,55 (1H, ma), 4,20-3,80 (2H, 2xm), 2,73-1,97 (2H, 2xm), 1,60 (9H, s) ppm.

Utilizando una química similar se preparó el siguiente compuesto:

10 Intermedio 11

(3S)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 421

Intermedio 12

- 15 (3S)-2-oxo-1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

- El intermedio 8 (1,0 g) se disolvió en DMF anhidra (12 ml) y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió acetato de potasio (0,733 g) y
20 bis(pinacolato) de diboro (0,067 g), seguido de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloro-paladio(II) (0,09 g), y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 5,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con
25 acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, agua y después se secó (sobre sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se secó bajo un vacío elevado para producir el compuesto del título como un sólido marrón (1,42 g).

- 30 TLC (SiO_2 , ciclohexano:éter, 1:3), R_f 0,40

Intermedio 13

(3S)-1-[5-[2-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

- El intermedio 12 (1,42 g) se disolvió en DMF anhidra
35 (40 ml) y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió el intermedio 7 (1,0 g), seguido de carbonato de potasio (2,43 g) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloro-paladio(II) (0,213 g).

La mezcla de reacción de color marrón oscuro se agitó a 80°C durante 22 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron (sobre sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó utilizando cromatografía Biotage™ (sílice, eluyendo con ciclohexano:éter 1:7) para producir el compuesto del título (0,49 g) como una espuma amarilla. Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 432

Intermedio 14

(3S)-3-amino-1-(5-[2-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il)pirrolidin-2-ona

El intermedio 13 (0,49 g) se disolvió en DCM anhidro (15 ml) y se agitó en un baño de hielo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió ácido trifluoroacético (15 ml) lentamente a la mezcla de reacción y después se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante SPE (sílice, eluyendo con metanol a amoniaco acuoso al 2-5% en metanol) para producir el compuesto del título (0,310 g) como una espuma blanca. Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 332

Intermedio 15

(3S)-1-(4-[2-[(dimetilamino)metil]-1H-imidazol-1-il]-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Una suspensión del intermedio 11 (2,10 g), 2-(N,N-dimetilamino)metilimidazol (0,682 g), carbonato de potasio anhidro (0,737 g), 8-hidroxiquinoleína (0,047 g) en dimetilsulfóxido anhidro (5 ml) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió yoduro de cobre(I) (0,045 g) y la mezcla de reacción se calentó hasta 122°C y se agitó durante 17 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió hidróxido de amonio acuoso al 17% y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con hidróxido de amonio acuoso

al 17%, se secaron (sobre sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó utilizando cromatografía Biotage™ (sílice, eluyendo con DCM:metanol 9:1) para producir el compuesto del título (1,75 g) como un aceite de color marrón oscuro.

TLC (SiO₂, CHCl₃:MeOH:H₂O 65:30:5), R_f 0,7

Intermedio 16

(3S)-3-amino-1-(4-{2-[(dimetilamino)metil]-1H-imidazol-1-il}-2-fluorofenil)pirrolidin-2-ona

El intermedio 15 (1,75 g) se disolvió en DCM (11 ml) y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió ácido trifluoroacético (11 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó utilizando SPE (sílice, eluyendo con metanol:amoníaco acuoso 50:1 y después 19:1), y después utilizando cromatografía Biotage™ (sílice, eluyendo con DCM:metanol 9:1) para producir el compuesto del título (0,679 g) como un aceite marrón.

TLC (SiO₂, CHCl₃:MeOH:H₂O 65:30:5), R_f 0,40

Intermedio 17

(2-bromofenil)sulfonilimidodicarbonato de di(terc-butilo)

Se disolvió parcialmente 1-bromobencenesulfonamida (15,40 g) en acetonitrilo anhidro (300 ml) y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (68 g) de modo discontinuo, seguido de 4-dimetilaminopiridina (3,30 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (34,0 g) de modo discontinuo, seguido de 4-dimetilaminopiridina (2,55 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó utilizando cromatografía de resolución rápida al vacío (sílice, eluyendo con ciclohexano:éter 3:1) para producir el compuesto del título (17,3 g) como un sólido amarillo.

TLC (SiO₂, ciclohexano:éter 3:1), R_f 0,32

Intermedio 18

(3S)-1-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

El intermedio 11 (2,0 g) se disolvió en DMF anhidra (23 ml) y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió acetato de potasio (1,41 g) y bis(pinacolato) de diboro (1,29 g), seguido de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloro-paladio(II) (0,173 g), y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, agua, y después se secó (sobre sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se secó bajo un vacío elevado para producir el compuesto del título (2,8 g) como un sólido marrón.

TLC (SiO₂, ciclohexano:éter 1:3), R_f 0,30

Intermedio 19

(4'-{(3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)sulfonilimidodicarbonato de di(terc)-butilo

El intermedio 18 (2,5 g) se disolvió en DME anhidro (70 ml) y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió el intermedio 17 (2,58 g), seguido de carbonato de potasio (4,11 g) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloro-paladio(II) (0,36 g). La mezcla de reacción de color marrón oscuro se agitó a 80°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se reextrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas reunidas se secaron (sobre sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó utilizando cromatografía Biotage™ (sílice, eluyendo con ciclohexano:éter 1:3) para producir el compuesto del título (0,53 g) como una espuma cremosa.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 651

Intermedio 20

709

(4'-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]-3'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)sulfonilimidodicarbonato de di(terc)-butilo

Se disolvió el intermedio 19 (0,53 g) en DCM anhidro (5 ml) y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó utilizando SPE (sílice, eluyendo con metanol, metanol:amoniac acuoso 50:1, 19:1) para producir el compuesto del título (0,287 g) como una espuma cremosa. Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 350

Intermedio 21

(3S)-1-[5-(2-nitrofenil)piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Una disolución del intermedio 12 bruto (0,128 g) en etilenglicol dimetil éter seco (8 ml) se trató secuencialmente con 1-yodo-2-nitrobencen (0,095 g), carbonato de potasio (0,219 g) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (0,018 g). La mezcla se calentó hasta 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 6 h. La suspensión negra resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo, lavando con una disolución de cloruro de sodio saturada y agua. La capa orgánica separada se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para producir una goma de color marrón bruta. Este sólido de tipo gomoso se purificó utilizando SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 19:1 a 1:1) para producir el compuesto del título (0,095 g) como una goma de color amarillo pálido.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 399

Utilizando una química similar se preparó el siguiente compuesto:

Intermedio 22

(3S)-1-(3-fluoro-2'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 416

Intermedio 23

210

Hidrocloreuro de (3S)-3-amino-1-[5-(2-nitrofenil)piridin-2-il]pirrolidin-2-ona

El intermedio 21 (0,095 g) se agitó en ácido clorhídrico 4N/dioxano (10 ml) a 0°C durante 1 h, dejando que se calentase hasta la temperatura ambiente durante 18 h. La suspensión de color amarillo pálido resultante se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (0,081 g) como un polvo amarillo.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 299

10 Utilizando una química similar y el intermedio 22 se preparó el siguiente compuesto:

Intermedio 24

Hidrocloreuro de (3S)-3-amino-1-(3-fluoro-2'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)pirrolidin-2-ona

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 316

Intermedio 25

(3S)-2-oxo-1-(5-fenilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Una disolución del intermedio 10 (0,15 g) en etilenglicol dimetil éter:agua (15 ml, 2:1) se trató secuencialmente con carbonato de sodio (0,103 g), ácido fenilborónico (0,054 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,015 g). La disolución de color amarillo pálido se calentó hasta 80°C durante 5 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida, se repartió el residuo entre éter dietílico y agua. La capa orgánica separada se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para producir un residuo naranja bruto que se purificó utilizando SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 4:1) para producir el compuesto del título (0,10 g) como un polvo blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 354

Intermedio 26

1-bromo-2-isopropoxibenceno

35 Una disolución de 2-bromofenol (1,0 g) en N,N-dimetilformamida seca (10 ml) se trató con carbonato de potasio (1,2 g) seguido de 2-bromopropano (0,711 g). La mezcla se calentó hasta 60°C durante 18 h. La reacción

enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre éter dietílico e hidróxido de sodio 1 N, lavando la capa orgánica separada con una disolución de cloruro de sodio saturada y agua. La capa orgánica separada se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (1,18 g) como un aceite incoloro.

RMN de ^1H en CDCl_3 : δ 1,38 (d, 6H), 4,55 (septete, 1H), 6,82 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,53 (d, 1H) ppm.

10 Intermedio 27

(2-bromofenil)sulfonilcarbamato de terc-butilo

Se añadió una disolución de amoníaco acuoso (50 ml) a una disolución agitada de cloruro de 2-bromobencensulfonilo (5,0 g) en tetrahidrofurano (100 ml) a 5°C. La mezcla se agitó durante 20 min y después se concentró a presión reducida, triturando el residuo con agua. El sólido se recogió mediante filtración y se suspendió en DCM (100 ml). Se añadió 4-(dimetilamino)piridina (0,25 g) y trietilamina (3,2 ml), seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (5,8 g) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua, y se secó (sobre sulfato de sodio). El disolvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título (5,8 g) como un polvo blanco.

25 HPLC (1), Rt 3,08 min

Intermedio 28

(2-bromofenil)sulfonil{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-carbamato de terc-butilo

Una disolución del intermedio 27 (1,0 g) en THF seco (15 ml) a 0°C se trató con hidruro de sodio (0,14 g) de forma discontinua. La mezcla se agitó durante 45 minutos antes de añadir gota a gota una disolución de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,63 ml) en THF seco (10 ml). Se dejó que la reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La suspensión blanca resultante se concentró a presión reducida, se repartió el residuo entre éter dietílico y agua. La capa orgánica separada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó

5/2
212

(sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para producir un material bruto como un aceite amarillo pálido. Éste se purificó utilizando SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 20:1 y 4:1) para producir el
5 compuesto del título (1,29 g) como un aceite amarillo pálido.
Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 485

Intermedio 29

N-(2-bromofenil)-N-metilmetansulfonamida

Una disolución de N-(2-bromofenil)metansulfonamida (0,2
10 g) en acetonitrilo seco (5 ml) a 0°C se trató con carbonato de potasio (0,167 g), seguido de yodometano (0,34 g). Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se repartió entre DCM y agua. La capa
15 orgánica se secó mediante embudos de vidrio poroso hidrófobos y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó utilizando SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 20:1 a 2:1) para producir el compuesto del título (0,19 g) como un sólido blanco.

20 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 266

Intermedio 30

(2-bromofenil)sulfonil(metil)carbamato de terc-butilo

Una disolución del intermedio 27 (1,0 g) en THF seco (30 ml) a 0°C se trató con hidruro de sodio (0,14 g) de forma
25 discontinua. La mezcla se agitó durante 45 min antes de añadir lentamente yodometano (1,27 g). Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. La capa
30 orgánica separada se lavó con cloruro de sodio saturado, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para producir un material bruto. Éste se purificó utilizando SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 20:1 a 2:1) para producir el compuesto del título (0,56
35 g) como un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MNH_4^+ 369

Un subproducto de esta reacción es:

Intermedio 31

213
213

2-bromo-N,N-dimetilbencensulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 266

Intermedio 32

N-(2-bromofenil)-N-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-

5 metansulfonamida

Utilizando N-(2-bromofenil)metansulfonamida y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 28 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MNH^{4+} 399

10 Intermedio 33

1-bromo-2-terc-butilbenceno

Se añadió bromo (0,25 ml) gota a gota a un matraz enfriado de tribromuro de fósforo (0,47 ml). A éste se le añadió 2-terc-butilfenol (3 g) y la mezcla se calentó hata
15 230°C durante 2,5 h. La reacción enfriada se repartió entre éter dietílico y una disolución de tiosulfato de sodio acuoso al 10%. La capa orgánica separada se lavó con hidróxido de potasio 2 N, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para producir un aceite naranja
20 bruto. El residuo se purificó utilizando cromatografía Biotage™ (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 19:1) para producir el compuesto del título (0,54 g) como un aceite incoloro.

RMN de 1H en $CDCl_3$: δ 1,50 (s, 9H), 7,02 (t, 1H), 7,23 (t,
25 1H), 7,42 (d, 1H), 7,59 (d, 1H) ppm

Intermedio 34

(3S)-1-(3-fluoro-2'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Utilizando 1-yodo-2-nitrobenceno y el procedimiento
30 sintético descrito en el intermedio 21 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 416

Intermedio 35

(4'-((3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)sulfonil(metil)carbamato de
35 terc-butilo

Utilizando el intermedio 29 y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 21 se preparó el

714

compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MNH_4^+ 399

Intermedio 36

5 (4'-((3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)sulfonil{[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil}carbamato de terc-butilo

Utilizando el intermedio 28 y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 21 se preparó el compuesto del título.

10 Espectro de masas: Encontrado: MNH_4^+ 697

Intermedio 37

(3S)-1-[5-[2-[(metilsulfonil){[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-amino]fenil]piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

15 Utilizando el intermedio 32 y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 21 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 577

Intermedio 38

20 (3S)-1-[5-(2-terc-butilfenil)piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Utilizando 1-yodo-2-nitrobenceno y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 21 se preparó el compuesto del título.

25 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 410

Intermedio 39

(3S)-2-oxo-1-[5-[2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il]pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

30 Utilizando el intermedio 10 y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 25 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 422

Intermedio 40

35 (3S)-1-[5-[2-[(dimetilamino)carbonil]fenil]piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Utilizando 2-yodo-N,N-dimetilbenzamida y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 21 se preparó el compuesto del título.

215

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 425

Intermedio 41

(3S)-1-[5-(2-cianofenil)piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

- 5 Utilizando 2-bromobenzonitrilo y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 21 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 379

Intermedio 42

- 10 [2-(6-((3S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)fenil]sulfonil([2-(trimetilsilil)etoxi]-metil)carbamato de terc-butilo

- 15 Utilizando el intermedio 28 y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 21 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 663

Intermedio 43

(3S)-1-(5-(2-((dimetilamino)sulfonil)fenil)piridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

- 20 Utilizando el intermedio 31 y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 21 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 461

Intermedio 44

- 25 [2-(6-((3S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)fenil]sulfonil(metil)carbamato de terc-butilo

Utilizando el intermedio 30 y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 21 se preparó el compuesto del título.

- 30 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 547

Intermedio 45

(3S)-1-(5-(2-(metil(metilsulfonil)amino)fenil)piridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

- 35 Utilizando el intermedio 29 y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 21 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 461

Intermedio 46

(3S)-1-[5-(2-isopropoxifenil)piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Utilizando el intermedio 26 y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 21 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 461

Intermedio 47

Hidrocioruro de 4'-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]-3'-fluoro-N-metil-1,1'-bifenil-2-sulfonamida

Utilizando el intermedio 35 y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 24 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 362

Intermedio 48

Hidrocioruro de 4'-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]-3'-fluoro-1,1'-bifenil-2-sulfonamida

Utilizando el intermedio 36 y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 24 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MNH_4^+ 367

Intermedio 49

Hidrocioruro de N-(2-{6-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-3-il}fenil)metansulfonamida

Utilizando el intermedio 37 y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 24 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 346

Intermedio 50

Hidrocioruro de (3S)-3-amino-1-[5-(2-terc-butilfenil)piridin-2-il]pirrolidin-2-ona

Utilizando el intermedio 39 y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 24 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 346

Intermedio 51

Hidrocioruro de (3S)-3-amino-1-[5-[2-(trifluorometil)fenil]-piridin-2-il]pirrolidin-2-ona

Utilizando el intermedio 38 y el procedimiento

218

sintético descrito en el intermedio 23 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 322

Intermedio 52

5 Hidrocioruro de 2-(6-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-3-il)-N,N-dimetilbenzamida

Utilizando el intermedio 40 y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 24 se preparó el compuesto del título.

10 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 325

Intermedio 53

Hidrocioruro de 2-(6-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-3-il)benzonitrilo

15 Utilizando el intermedio 41 y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 24 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 279

Intermedio 54

20 Hidrocioruro de 2-(6-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-3-il)bencensulfonamida

Utilizando el intermedio 42 y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 24 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 333

25 Intermedio 55

Hidrocioruro de 2-(6-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-3-il)-N,N-dimetilbencensulfonamida

30 Utilizando el intermedio 43 y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 24 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 361

Intermedio 56

35 Hidrocioruro de 2-(6-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-3-il)-N-metilbencensulfonamida

Utilizando el intermedio 44 y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 24 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 347

2fb

Intermedio 57

Hidrocioruro de N-(2-(6-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]piridin-3-il)fenil)-N-metilmetansulfonamida

5 Utilizando el intermedio 45 y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 24 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 361

Intermedio 58

10 Hidrocioruro de (3S)-3-amino-1-(5-[2-(metilsulfonil)fenil]-piridin-2-il)pirrolidin-2-ona

Utilizando el intermedio 13 y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 24 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 332

15 Intermedio 59

Hidrocioruro de (3S)-3-amino-1-(5-[2-(metilsulfonil)fenil]-piridin-2-il)pirrolidin-2-ona

20 Utilizando el intermedio 46 y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 24 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 312

Intermedio 60

(3S)-3-amino-1-(5-fenilpiridin-2-il)pirrolidin-2-ona

25 Utilizando el intermedio 25 y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 24 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 254

Intermedio 61

30 Éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(5-bromotiazol-2-il)carbamoil]-3-hidroxipropil]-3-carbámico

Utilizando la química descrita en el intermedio 8 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 379

Intermedio 62

35 Éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(1-bromotiazol-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico

Utilizando el intermedio 61 y la química descrita en el intermedio 10 se preparó el compuesto del título.

219

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 362

Intermedio 63

Hidrocloruro de (S)-3-amino-1-(5-bromotiazol-2-il)pirrolidin-2-ona

- 5 Utilizando el intermedio 62 y la química descrita en el intermedio 23 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 262

Intermedio 64

- 10 [(S)-1-(5-bromotiazol-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]amida del ácido 6-cloronaftalen-2-sulfónico

Utilizando el intermedio 63 y la química descrita en el ejemplo 1 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 326

Intermedio 65

- 15 2-(5-clorotien-2-il)-1,3-tiazol

- A una mezcla de 2-bromotiazol (0,325 g) y ácido 5-clorotiofen-2-borónico (0,322 g) en DME (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió una disolución de carbonato de sodio (0,546 g) en agua (10 ml), seguido del
- 20 aducto tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo (0,051 g) y una disolución de trifenilfosfina (0,052 g) en DME (10 ml). La mezcla se calentó a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 h y se concentró a presión reducida. La mezcla acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo,
- 25 se secó (sobre sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó parcialmente utilizando SPE (sílice, ciclohexano:acetato de etilo 19:1 a 9:1) para producir una muestra impura del intermedio del título. Una porción (0,088 g) se purificó aún más mediante
- 30 TLC preparativa (20 cm x 20 cm, 1 mm de espesor, Whatman PK6F, SiO_2 , placa de 60Å, eluyendo dos veces con ciclohexano:acetato de etilo 1:9) para producir un lote puro del intermedio del título (0,058 g) como un sólido blancuzco. Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 202

- 35 Intermedio 66

N-boc-N'-(2-fluoro-4-bromofenil)-L-homoserinamida

Utilizando 2-fluoro-4-bromoanilina y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 8 se preparó el compuesto

270

del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 391

Intermedio 67

5 (3S)-1-(2-fluoro-4-bromofenil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato
de terc-butilo

Utilizando el intermedio 66 y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 11 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 373

10 Intermedio 68

Hidrocloreuro de (3S)-3-amino-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-
pirrolidin-2-ona

15 Se añadió ácido clorhídrico 4 N en dioxano (70 ml) al intermedio 11 (5,23 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico. El sólido se filtró, se lavó y se secó para producir el compuesto del título (3,79 g) como un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 321

20 Utilizando una química similar y el intermedio 67 se preparó el siguiente compuesto:

Intermedio 69

Hidrocloreuro de (3S)-3-amino-1-(2-fluoro-4-bromofenil)-
pirrolidin-2-ona

25 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 273

Intermdio 70

6-cloro-N-[(3S)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftalen-2-sulfonamida

30 Utilizando el intermedio 68 y el procedimiento sintético descrito en el ejemplo 1 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 545

Utilizando una química similar y el intermedio 69 se preparó el siguiente compuesto:

35 Intermdio 71

N-[(3S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-6-
cloronaftalen-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 497

Intermedio 72

(3S)-1-(4-{2-[(dimetilamino)metil]-1H-imidazol-1-il}-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Se añadió yoduro de cobre(I) a una mezcla del
5 intermedio 11 (0,420 g), N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N,N-dimetilamina (0,327 g) y carbonato de potasio (0,345 g) en dimetilsulfóxido (2,5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno que se ha desgasificado cuatro veces con un ciclo de vacío/nitrógeno. La mezcla de nuevo se desgasificó cuatro
10 veces utilizando el mismo método y después se calentó a 123°C durante 18 h. Después de enfriar hasta 45°C se añadió una disolución de hidróxido de amonio al 17% (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa
15 separada se extrajo aún más con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, y después se extrajeron con ácido cítrico al 10%. La disolución se neutralizó con NaOH 2 N y se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos reunidos se secaron (sobre sulfato de magnesio) y
20 se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (0,390 g) como una espuma de color tostado.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 418

Intermedio 73

Ácido 4-propilpiridin-3-ilborónico

25 Una disolución de 3-bromo-4-propilpiridina (4,6 g) en tetrahydrofurano (20 ml) se añadió gota a gota a una disolución de n-butil-litio (15,4 ml, 1,62 M en hexanos) en tetrahydrofurano (100 ml) a -95°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La disolución se calentó hasta -78°C, se agitó
30 durante 5 min y se trató gota a gota con borato de triisopropilo (6,0 g) en tetrahydrofurano (10 ml). La suspensión resultante se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente, se agitó durante 30 min, y se trató con agua (200 ml). La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico
35 (2 N, aproximadamente 12 ml) y se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos secados (sobre sulfato de magnesio) se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (1,75 g) como un sólido amarillo pálido.

722

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 166

Intermedio 74

(3S)-1-[4-(2-cloropiridin-3-il)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

- 5 Una mezcla del intermedio 18 (0,084 g), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloro-paladio(II) con DCM (0,016 mg), acetato de potasio (0,138 g) y 2-cloro-3-bromopiridina (0,046 g) en dimetoxietano desgasificado (5 ml) se calentó a 80°C durante la noche bajo una atmósfera de
- 10 nitrógeno, después se diluyó con metanol y se añadió a una columna de SPE (SCX-2) (eluyendo con metanol) para producir el compuesto del título (0,067 g) como un sólido blancuzco.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 406

Intermedio 75

- 15 (3S)-1-[4-(2-cianopiridin-3-il)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Utilizando el intermedio 18, 3-bromo-2-cianopiridina y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 74 se preparó el compuesto del título (0,053 g).

- 20 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 397

Intermedio 76

Trifluoroacetato de (3S)-3-amino-1-[4-(3-cloropiridin-4-il)-2-fluorofenil]pirrolidin-2-ona

- 25 Una disolución del intermedio 11 (0,420 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,025 g) en dimetoxietano desgasificado (20 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió ácido 3-cloropiridin-4-ilborónico pentahidratado (0,248 g) y carbonato de sodio 0,5 M desgasificado (6 ml). La disolución resultante se calentó a
- 30 85°C durante 3 h. La mezcla de reacción entonces se concentró a presión reducida y se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica separada se secó (embudo de vidrio poroso hidrófobo) y se cargó sobre una columna de SPE (SCX-2) (sílice, eluyendo con metanol y después amoniaco 1 N/metanol) para producir
- 35 (3S)-1-[4-(2-cloropiridin-4-il)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,269 g). Este material entonces se disolvió en DCM (10 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la disolución se agitó a

223

temperatura ambiente durante 2 h. La disolución se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (0,205 g) como un aceite marrón.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 306

5 Intermedio 77

(3S)-1-(2-fluoro-4-pirimidin-2-ilfenil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Utilizando el intermedio 18, 2-bromopirimidina y el procedimiento sintético descrito en el intermedio 74 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 372

Intermedio 78

(3S)-1-[4-(3-cloropiridin-2-il)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

15 Una mezcla del intermedio 18 (0,25), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,025 g), 2,3-dicloropiridina (0,074 g), fosfato de potasio 2 M (0,5 ml) y tolueno (1,5 ml) se calentó a 80°C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se secó (utilizando un embudo de vidrio poroso hidrófobo). La disolución bruta se purificó mediante SPE (SCX-2, eluyendo con metanol y después amoniaco 0,5 M en metanol) para producir el compuesto del título (0,086 g) como una goma marrón.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 406

25 Intermedio 79

2-(5-clorotien-2-il)-2-hidroxipropan-1-sulfonato de etilo

Una disolución de metansulfonato de etilo (4,97 g) en THF (20 ml) se añadió gota a gota a una disolución de hexametildisililamina de litio (42,0 ml de una disolución 1 M en THF más 20 ml de THF) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno, y la disolución se agitó durante 30 min. Se añadió una disolución de 2-acetil-5-clorotiofeno (6,75 g) en THF (70 ml) durante 15 min, y la temperatura se mantuvo a -78°C durante 90 min. La reacción se extinguió con cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (sobre sulfato de magnesio) y se concentraron a presión reducida para producir un aceite bruto

224

que se purificó mediante cromatografía Biotage™ (sílice, eluyendo con éter:ciclohexano 1:3) para producir el compuesto del título (10,9 g) como un aceite incoloro.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 6,79 (1H, d), 6,73 (1H, d), 4,26 (2H, m),
5 4,14 (1H, s), 3,32 (1H, d), 3,52 (1H, d), 1,8 (3H, s), 1,36 (3H, t) ppm.

Intermedio 80

(1E)-2-(5-clorotien-2-il)prop-1-en-1-sulfonato de etilo

Una disolución del intermedio 79 (10,9 g) en DCM (300
10 ml) se enfrió hasta 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, y se le añadió ácido metansulfónico (15,0 ml) gota a gota. Después de agitar durante 90 min, se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, seguido de agua y salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se contraextrajo con DCM. Las
15 fracciones orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron (sobre sulfato de magnesio) y se concentraron a presión reducida. La mezcla bruta se purificó utilizando cromatografía Biotage™ (sílice, eluyendo con cloroformo y terc-butilmetil éter al 15% en ciclohexano) para producir el
20 compuesto del título (2,9 g) como un sólido cristalino blanco.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,16 (1H, d), 6,92 (1H, d), 6,47 (1H, d),
4,26 (2H, q), 2,50 (3H, d), 1,42 (3H, t) ppm.

Intermedio 81

25 Cloruro de (1E)-2-(5-clorotien-2-il)prop-1-en-1-sulfonilo

Se añadió yoduro de tetrabutilamonio (4,03 g) a una disolución del intermedio 80 (2,9 g) en acetona (180 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, y la disolución se calentó a reflujo durante 17 h. La disolución se enfrió y se concentró
30 a presión reducida para producir un sólido de color amarillo-marrón. Éste se agitó en oxiclорuro de fósforo (30 ml) a temperatura ambiente durante 3,5 h, después de lo cual los volátiles se concentraron a presión reducida y el residuo se coevaporó dos veces con tolueno. El residuo se purificó
35 utilizando cromatografía Biotage™ (sílice, eluyendo con ciclohexano y ciclohexano:éter dietílico 1:1) para producir el compuesto del título (2,1 g) como un sólido cristalino

amarillo.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,31 (1H, d), 6,99 (1H, d), 6,96 (1H, q), 2,64 (3H, d) ppm.

Intermedio 82

- 5 (1S)-1-([(2-fluoro-4-nitrofenil)amino]carbonil)-3-hidroxi-
propilcarbamato de terc-butilo

Utilizando el procedimiento sintético descrito en el intermedio 8 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 358

- 10 Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

Intermedio 83

(1S)-1-([(4-ciano-2-fluorofenil)amino]carbonil)-3-hidroxi-
propilcarbamato de terc-butilo

- 15 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 338

Intermedio 84

(1S)-1-([(2,4-diclorofenil)amino]carbonil)-3-hidroxi-
propilcarbamato de terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 363

- 20 Intermedio 85

(1S)-1-([(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)amino]carbonil)-3-
hidroxipropilcarbamato de terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 357

Intermedio 86

- 25 (1S)-1-([(4-(benciloxi)fenil)amino]carbonil)-3-hidroxi-
propilcarbamato de terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 400

Intermedio 87

- 30 (1S)-1-([(4-(dimetilamino)fenil)amino]carbonil)-3-
hidroxipropilcarbamato de terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 337

Intermedio 88

(1S)-1-([(4-terc-butilfenil)amino]carbonil)-3-hidroxi-
propilcarbamato de terc-butilo

- 35 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 350

Intermedio 89

(1S)-1-[(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)carbonil]-3-
hidroxipropilcarbamato de terc-butilo

726

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 334

Intermedio 90

(1S)-3-hidroxi-1-([(4-fenoxifenil)amino]carbonil)propil-
carbamato de terc-butilo

5 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 386

Intermedio 91

(1S)-3-hidroxi-1-[(1,3-tiazol-2-ilamino)carbonil]propil-
carbamato de terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 302

10 Intermedio 92

(1S)-1-[(1,3-benzotiazol-2-ilamino)carbonil]-3-hidroxipropil-
carbamato de terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 352

Intermedio 93

15 (1S)-1-[(3-fluoro-4-morfolin-4-ilfenil)amino]carbonil)-3-
hidroxipropilcarbamato de terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 398

Intermedio 94

(1S)-3-hidroxi-1-([(pirazin-2-il)amino]carbonil)propil-
carbamato de terc-butilo

20 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 297

HPLC (1), R_f 2,12 min

Intermedio 95

(3S)-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato
de terc-butilo

25 Utilizando el procedimiento sintético descrito en el
intermedio 10 se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 340

30 Los siguientes compuestos también se prepararon de
forma similar:

Intermedio 96

(3S)-1-(4-ciano-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato
de terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 320

35 Intermedio 97

(3S)-1-(2,4-diclorofenil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de
terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 345

29X

Intermedio 98

(3S)-1-(4-terc-butil-1,3-tiazol-2-il)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH(-Boc)⁺ 240

5 Intermedio 100

(3S)-1-(4-terc-butilfenil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 333

Intermedio 101

10 (3S)-1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH(-Boc)⁺ 217

Intermedio 102

15 (3S)-2-oxo-1-(4-fenoxifenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH(-Boc)⁺ 269

Intermedio 103

(3S)-2-oxo-1-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

20 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 284

Intermedio 104

(3S)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 334

25 Intermedio 105

(3S)-1-(2-fluoro-4-isopropenilfenil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

30 A una disolución de 2-bromopropeno (0,18 ml) en THF anhidro (3 ml) enfriada hasta -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente una disolución de n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 0,86 ml). La mezcla se agitó durante 15 min más antes de añadir lentamente una disolución de cloruro de cinc (1 M en éter dietílico, 2,14 ml). La disolución resultante se agitó durante 30 min más a -78°C

35 bajo una atmósfera de nitrógeno, antes de añadirle a una disolución del intermedio 11 (0,300 g) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,060 g) en THF anhidro (3,5 ml) enfriado hasta -78°C. La mezcla de reacción

228

se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 20 h más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre cloruro de amonio acuoso y DCM. Las fases orgánicas se concentraron a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía Biotage™ (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 4:1 a 2:1), seguido de HPLC preparativa dirigida a masas, para producir el compuesto del título (120 mg) como un sólido blancuzco.

10 Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 335
HPLC (1), Rt 3,19 min

Intermedio 106

(3S)-1-[2-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

15 Una mezcla del intermedio 11 (0,420 g), 1H-imidazol (0,068 g), yoduro de cobre(I) (0,0048 g), fosfato de potasio (0,446 g) y trans-diaminociclohexano en dioxano (2 ml) se calentó a 110°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 43 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. La fase
20 orgánica se secó (embudo de vidrio poroso hidrófobo) y se cargó sobre una columna de SPE (eluyendo con DCM, metanol y, por último, amoniaco 0,5 M/metanol) para producir una muestra impura del compuesto del título. Otra purificación sobre una SPE (sílice, eluyendo con DCM, cloroformo, éter dietílico)
25 produjo el compuesto del título (0,05 g) como un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 361
HPLC (1), Rt 2,17 min

Utilizando una química similar se prepararon los
30 siguientes compuestos:

Intermedio 107

(3S)-1-[2-fluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 375

35 Intermedio 108

(3S)-1-[2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 361

Intermedio 109

(3S)-1-(pirazin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 279

5 Intermedio 110

Dihidrocloreuro de (3S)-3-amino-1-(5-yodopiridin-2-il)pirrolidin-2-ona

Utilizando el procedimiento sintético descrito en el intermedio 24 se preparó el compuesto del título.

10 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 304

Utilizando una química similar se prepararon los siguiente compuestos:

• Intermedio 111

Hidrocloreuro de (3S)-3-amino-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-pirrolidin-2-ona

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 240

Intermedio 112

Hidrocloreuro de 4-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluorobenzonitrilo

20 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 220

Intermedio 113

(3S)-3-amino-1-(2-fluoro-4-isopropenilfenil)pirrolidin-2-ona

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 235

Intermedio 114

25 Dihidrocloreuro de 4-N-(3S)-3-amino-1-(pirazin-2-il)-pirrolidin-2-ona

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 179

Intermedio 115

(3S)-3-amino-1-(3-fluoro-4-morfolin-4-ilfenil)pirrolidin-2-ona

30 Una mezcla de diisopropilazodicarboxilato (0,288 g) y tri-*n*-butilfosfina (0,45 ml) en THF seco (2 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 5 min. Esta disolución entonces se añadió gota a gota a una
35 disolución de (1S)-1-[[[3-fluoro-4-morfolin-4-ilfenil]amino]-carbonil]-3-hidroxipropilcarbamato de terc-butilo (0,379 g) en THF seco (4 ml), y se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para

230

producir un sólido blanco cremoso (1,09 g) que se trató con DCM/TFA 1:1 (9 ml). Después de dejar en reposo a temperatura ambiente durante 3,5 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un aceite, y se basificó con una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. Una extracción con DCM produjo un aceite marrón pálido (0,913 g). Este producto bruto se disolvió en metanol, se cargó sobre un cartucho de intercambio iónico SCX-2 (eluyendo con metanol y amoniaco acuoso concentrado:metanol 1:9) para producir el compuesto del título (0,25 g) como un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 280

Intermedio 116

Dihidrocloruro de 4-N-(3S)-3-amino-1-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-ona

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 179

Intermedio 117

(3S)-1-(4-[(dimetilamino)carbonil]-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Una disolución de (3S)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,6 g) en N,N-dimetilformamida seca (8 ml) se trató con dimetilamina (2 N en tetrahydrofurano) (3,56 ml) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,06 g). Se burbujeó monóxido de carbono gaseoso a través de la mezcla durante 10 min, y la reacción entonces se calentó hasta 80°C durante 18 h, a presión positiva de monóxido de carbono. La reacción enfriada se concentró a presión reducida, repartiendo el residuo entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para producir un material bruto, que se disolvió en DCM mínimo y se cargó sobre una SPE de fase de sílice preacondicionada (eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 10:1, 5:2 y acetato de etilo puro) para producir el compuesto del título (0,188 g) como un polvo blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 366

Utilizando una química similar se prepararon los siguientes compuestos:

Intermedio 118

231

- (3S)-1-[2-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo
Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 392
Intermedio 119
- 5 (3S)-1-[5-(aminocarbonil)piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo
Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 321
Intermedio 120
- 10 (3S)-1-[4-(aminocarbonil)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-ilimidodicarbonato de di(terc-butilo)
Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 438
Intermedio 121
- 15 (3S)-1-[2-fluoro-4-[(metilamino)carbonil]fenil]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo
Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 352
Intermedio 122
- 20 (3S)-1-(2-fluoro-4-[[isopropil(metil)amino]carbonil]fenil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo
Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 394
Intermedio 123
- 25 (3S)-3-amino-1-[2-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]-pirrolidin-2-ona
Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 292
Intermedio 124
- 25 Hidrocloreuro de 6-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]nicotinamida
Este material se utilizó en forma bruta en la siguiente etapa de la secuencia sintética.
Intermedio 125
- 30 Hidrocloreuro de 4-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluorobenzamida
Este material se utilizó en forma bruta en la siguiente etapa de la secuencia sintética.
Intermedio 126
- 35 Hidrocloreuro de 4-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluoro-N-metilbenzamida
Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 252
Intermedio 127

732

Hidrocioruro de 4-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 266

Intermedio 128

5 Hidrocioruro de 4-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluoro-N-isopropil-N-metilbenzamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 294

Intermedio 129

10 (3S)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-2-oxopirrolidin-3-ilimidodicarbonato de di(terc-butilo)

Se trató (3S)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (1,0 g) suspendido en acetonitrilo seco (10 ml) a 0°C, con dicarbonato de di-terc-butilo (0,571 g) en acetonitrilo seco (2,5 ml) y 4-(dimetilamino)piridina (0,05 g). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 3,5 h. Se añadió más dicarbonato de di-terc-butilo (0,571 g) en acetonitrilo seco (2,5 ml) y 4-(dimetilamino)piridina (0,05 g) a la mezcla y se agitó durante 18 h bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se eliminó a presión reducida, repartiendo el residuo entre acetato de etilo y una disolución de bicarbonato de sodio saturada. La capa orgánica separada se lavó con agua, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM mínimo y se cargó sobre una SPE preacondicionada (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 20:1 a 9:1) para producir el compuesto del título (0,991 g) como un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 521

30 Intermedio 130

(3S)-1-(4-acetil-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

35 Una disolución desgasificada de (3S)-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (1,05 g) en N,N-dimetilformamida seca (20 ml) se trató secuencialmente con carbonato de sodio (0,42 g), trietilamina (0,67 ml), butil vinil éter (1,62 ml), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,124 g) y acetato de paladio(II)

237

(0,034 g). La mezcla se calentó hasta 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 7 h, dejando que se enfriase y agitando durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo bruto se trató con ácido fórmico al 0,1%:agua (10 ml) y acetonitrilo (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h antes de concentrar a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM mínimo y se cargó sobre una SPE preacondicionada (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 5:1 a acetato de etilo puro) para producir el compuesto del título (0,362 g) como un polvo amarillo.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 337

Utilizando una química similar se prepararon los siguientes compuestos:

Intermedio 131

15 (3S)-1-(5-acetilpiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 320

Intermedio 132

20 Hidrocloreuro de (3S)-1-(4-acetil-2-fluorofenil)-3-amino-pirrolidin-2-ona

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 237

Intermedio 133

25 Hidrocloreuro de (3S)-1-(5-acetilpiridin-2-il)-3-amino-pirrolidin-2-ona

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 220

Intermedio 134

30 (E)-N-((3S)-1-[4-(1-bromoetil)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il)-2-(5-clorotien-2-il)etensulfonamida

Una disolución de (E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[2-fluoro-4-(1-hidroxietil)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il)etensulfonamida (ejemplo 135, 0,149 g) en DCM seco (6 ml) a 0°C se trató con tetrabromuro de carbono (0,136 g), agitando durante 5 min. A la mezcla se le añadió trifenilfosfina (0,106 g) en porciones y la reacción se agitó a 0°C durante 2 h antes de añadir más tetrabromuro de carbono (0,136 g) y trifenilfosfina (0,106 g). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con DCM y se

231

lavó con agua. La capa orgánica separada se secó (embudos de vidrio poroso hidrófobos) y se concentró a presión reducida para alcanzar un volumen pequeño, y se cargó sobre una SPE preacondicionada (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 10:1 a 2:1) para producir el compuesto del título (0,09 g) como un sólido de color beige.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 506

Intermedio 135

(E)-2-(5-clorotien-2-il)-N-((3S)-1-(4-[1-(diformilamino)-etil]-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il)etensulfonamida

Una disolución del intermedio 134 (0,09 g) en N,N-dimetilformamida seca (4 ml) se trató con diformamida de sodio (0,019 g) y después se calentó hasta 50°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3,5 h. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida, repartiendo el residuo entre DCM y agua. La capa orgánica separada se secó (embudos de vidrio poroso hidrófobos) y se reconcentró a presión reducida para producir el compuesto del título (0,075 g) como una goma naranja.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 498

Intermedio 136

(3S)-1-[2-fluoro-4-(isopropilamino)fenil]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Una disolución de (3S)-1-(4-amino-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,329 g) en alcohol etílico (4 ml) se trató con acetona seca (0,118 ml) e isopropóxido de titanio(IV) (0,106 ml), dejando la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió borohidruro de sodio (0,027 g) en porciones y se dejó la reacción en agitación durante 3 h más, antes de extinguir con amoníaco acuoso al 35% (1 ml). El precipitado resultante se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El material bruto se suspendió en DCM mínimo y se cargó sobre una SPE preacondicionada (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 10:1 a 1:2) para producir el compuesto del título (0,080 g) como un polvo amarillo.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 352

Intermedio 137

(3S)-1-[2-fluoro-4-(isobutirilamino)fenil]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Se disolvió (3S)-1-(4-amino-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,133 g) en DCM (4 ml), y la mezcla se enfrió hasta 0°C utilizando un baño de hielo y sal. Se añadió gota a gota cloruro de 2-metilpropanoilo (0,041 ml), la mezcla se dejó en reposo durante 4 h y después se concentró a presión reducida para producir un sólido blanco. El sólido se purificó mediante SPE (ácido bencensulfónico sobre sílice, elución con metanol) para producir el compuesto del título (0,086 g) como un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 380

Utilizando una química similar se produjeron los siguientes compuestos:

Intermedio 138

(3S)-1-[4-(acetilamino)-2-fluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 352

Intermedio 139

(3S)-1-[2-fluoro-4-(propionilamino)fenil]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 366,2

Intermedio 140

(3S)-1-[2-fluoro-4-[formil(isopropil)amino]fenil]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Se añadió ácido fórmico al 98% (0,344 ml) a anhídrido acético (0,718 ml) a 0°C. La mezcla se calentó hasta 60°C durante 2 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con tetrahydrofurano seco (6 ml). La reacción se volvió a enfriar hasta 0°C y se trató con una disolución de (3S)-1-[2-fluoro-4-(isopropilamino)fenil]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,10 g) en tetrahydrofurano seco (6 ml) gota a gota, antes de dejar que se calentase hasta la temperatura ambiente y agitar durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título (0,10 g) como un goma rosa.

296

Espectro de masas: Encontrado: MNH^+ 297

Intermedio 141

N-(4-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluorofenil)-2-metilpropanamida

- 5 Se disolvió (3S)-1-[2-fluoro-4-(isobutirilamino)fenil]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,086 g) en metanol (2 ml) y se enfrió hasta 0°C utilizando un baño de sal/hielo. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (1 ml) y se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1,5 h y después se concentró bajo una corriente de nitrógeno para producir el compuesto del título (0,063 g) como una goma transparente.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 280

- 15 Utilizando una química similar se prepararon los siguientes compuestos:

Intermedio 142

N-(4-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluorofenil)-acetamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 252,2

20 Intermedio 143

N-(4-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluorofenil)-propanamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 266

Intermedio 144

- 25 Hidrocloreuro de 4-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluorofenil(isopropil)formamida

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 297

Intermedio 145

2-(2-bromoetil)-5-clorotiofeno

- 30 A una disolución de 2-(5-cloro-2-tienil)etanol* (12,2 g) y trifenilfosfina (21,4 g) en THF anhidro (150 ml) a 0°C se le añadió tetrabromuro de carbono (27,5 g). La reacción se agitó a 5°C durante 15 min y después a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió éter, la reacción entonces se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (sílice, eluyendo con ciclohexano:DCM 8:1) para producir el compuesto del título (15 g) como un aceite.

237

RMN de ^1H en CDCl_3 : δ 3,27 (2H, t, $J=8$ Hz), 3,53 (2H, t, $J=8$ Hz), 6,66 (1H, d, $J=4$ Hz), 6,76 (1H, d, $J=4$ Hz) ppm.

*Schick et al., J. Amer. Chem. Soc., 70, 1948, 1646.

Intermedio 146

5 Cloruro de 2-(5-clorotien-2-il)etansulfonilo

A una disolución agitada del intermedio 145 (14 g) en acetona (125 ml) se le añadió una disolución acuosa de sulfito de sodio (10,5 g en 125 ml de agua). La reacción se calentó a reflujo durante 18 h, y después se concentró para producir un sólido rosa, que se secó al vacío a 50°C durante 18 h. Una suspensión de la sal en oxocloruro de fósforo (90 ml) se calentó a 150°C durante 2,5 h. La reacción se concentró y se añadió DCM y agua al residuo resultante. La porción orgánica se recogió, se concentró y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (sílice, eluyendo con éter de petróleo:tolueno 7:3) para producir el compuesto del título (12,47 g) como un aceite marrón.

RMN de ^1H en CDCl_3 : δ 3,70 (2H, m), 3,22 (2H, m), 6,72 (1H, d, $J=4$ Hz), 6,79 (1H, d, $J=4$ Hz) ppm.

Intermedio 147

(3S)-1-(4-amino-2-fluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Una disolución del intermedio 95 (2,50 g) en etanol (220 ml) se añadió al vacío a paladio al 10% sobre carbono (1,54 g, 50% húmedo). La suspensión resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 h y después se filtró a través de Celite[™], lavando a fondo con etanol. Los filtrados reunidos se evaporaron a presión reducida para producir una espuma gris, que se purificó mediante SPE-SCX (eluyendo con amoniaco acuoso 0,88 (gravedad específica) al 10% en metanol) para producir el compuesto del título (1,985 g) como una espuma blanca.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 310

35 Intermedio 148

(3S)-1-(2-fluoro-4-[(metilsulfonil)amino]fenil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

250

Una disolución del intermedio 147 (0,1 g) en DCM anhidro (1 ml) se enfrió hasta 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se trató secuencialmente con piridina anhidra (0,06 ml) y cloruro de metansulfonilo (0,03 ml), y después se agitó durante 2 h a 0°C (se observó un cambio de color de la disolución durante este tiempo, de transparente a amarillo a naranja a rosa). Se dejó que la disolución se calentase hasta la temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica amarilla se secó (embudo de vidrio poroso hidrófobo) y se evaporó bajo una atmósfera de nitrógeno para producir un sólido rosa, que se purificó mediante SPE (sílice, eluyendo con DCM, después acetato de etilo) para producir el compuesto del título (0,068 g) como un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 388

Intermedio 149

Hidrocloreuro de N-{4-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]-3-fluorofenil}metansulfonamida

Una disolución del intermedio 148 (0,066 g) en metanol (5 ml) se trató con cloruro de acetilo (0,5 ml) y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 6 h, y después se dejó en reposo durante 48 h. La disolución se evaporó a presión reducida para producir una espuma blanca, que se purificó utilizando SPE (C18, eluyendo con agua) para producir la sal hidrocloreuro como una espuma blanca (0,055 g). La sal hidrocloreuro se aplicó a una SPE (sílice, eluyendo con DCM:metanol:amoníaco acuoso 0,88 (SG) 100:10:1) para producir el compuesto del título (0,033 g) como un vidrio transparente.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 228

Bibliografía

1. Klimkowski, Valentine Joseph; Kyle, Jeffrey Alan; Masters, John Joseph; Wiley, Michael Robert, solicitud de patente internacional PCT WO 0039092 (2000).

Ensayo in vitro para la inhibición del factor Xa (1)

Los compuestos de la presente invención (ejemplos 2, 19, 20, 21, 22, 23, 52, 73, 83, 85, 89, 90, 102, 105, 123, 124, 125, 127) se ensayaron para determinar su actividad

229

inhibidora del factor Xa según se determina *in vitro* por su capacidad para inhibir el factor Xa humano en un ensayo cromogénico, utilizando N- α -benciloxycarbonilo-D-Arg-Gly-Arg-p-nitroanilida como sustrato cromogénico. Los compuestos se diluyeron a partir de una disolución madre 10 mM en dimetilsulfóxido en concentraciones apropiadas. El ensayo se realizó a temperatura ambiente utilizando un tampón que consiste en Tris-HCl 50 mM, NaCl 150 mM, CaCl₂ 5 mM, pH 7,4, que contiene el factor Xa humano (conc. final de 0,0015 U.ml⁻¹). El compuesto y la enzima se preincubaron durante 15 min antes de la adición al sustrato (conc. final de 200 μ M). La reacción se detuvo después de 30 min con la adición de inhibidor de tripsina de soja o H-D-PHE-PRO-ARG-clorometilcetona. Se utilizaron lectores de placas BioTek EL340 o Tecan Spectrafluoro Plus para controlar la absorbancia a 405 nm. Para obtener los valores de IC₅₀ se analizaron los datos utilizando ActivityBase[®] y XLfit[®].

Ensayo *in vitro* para la inhibición del factor Xa (2)

El resto de los compuestos de la invención se ensayaron para determinar su actividad inhibidora del factor Xa según se determina *in vitro* por su capacidad para inhibir el factor Xa humano en un ensayo fluorogénico, utilizando rodamina 110, bis-(CBZ-glicilglicil-L-arginina)amida como sustrato fluorogénico. Los compuestos se diluyeron a partir de una disolución madre 10 mM en dimetilsulfóxido en concentraciones apropiadas. El ensayo se realizó a temperatura ambiente utilizando un tampón que consiste en Tris-HCl 50 mM, NaCl 150 mM, CaCl₂ 5 mM, pH 7,4, que contiene el factor Xa humano (conc. final de 0,0003 U.ml⁻¹). El compuesto y la enzima se preincubaron durante 15 min antes de la adición al sustrato (conc. final de 10 μ M). La reacción se detuvo después de 3 h con la adición de H-D-PHE-PRO-ARG-clorometilcetona. Se utilizó un fluorímetro LIL-Analyst para controlar la fluorescencia con excitación a 485 nm/emisión a 535 nm. Para obtener los valores de IC₅₀ se analizaron los datos utilizando ActivityBase[®] y XLfit[®].

Cálculo de los valores de K_i:

740

- 123 -

$$K_i = IC_{50} / (1 + [sustrato] / K_m)$$

El valor de K_i para el ensayo anterior puede obtenerse dividiendo el valor de IC_{50} entre 1,6.

5 Todos los compuestos de los ejemplos sintéticos se ensayaron, con uno de los ensayos *in vitro* descritos anteriormente para determinar su actividad inhibidora del factor X_a .

Preferiblemente, los compuestos tienen un valor de K_i menor que 1 μM (ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 10 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 15 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 110, 111, 112, 113, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 125, 128, 129, 132, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144). Más preferiblemente, los compuestos tienen un valor de K_i menor que 200 nM (ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 20 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 91, 92, 93, 94, 95, 25 96, 97, 98, 99, 100, 102, 104, 105, 106, 107, 108, 110, 112, 113, 120, 121, 122, 123, 125, 128, 129, 132, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144), aún más preferiblemente los compuestos tienen un valor de K_i menor que 20 nM (ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 30 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 53, 55, 57, 62, 64, 70, 72, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 91, 92, 93, 95, 96, 97, 100, 104, 107, 110, 112, 120, 121, 122, 128, 129, 132, 133, 136, 137, 139, 140, 141, 35 142, 143, 144), y lo más preferible los compuestos tienen un valor de K_i menor que 10 nM (ejemplos 1, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55,

241

57, 62, 64, 75, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 85, 87, 91, 92, 93, 97, 100, 104, 107, 109, 110, 112, 120, 122, 128, 129, 133, 134, 136, 139, 140, 141, 142, 143, 144).

Método para medir el tiempo de protrombina (PT)

- 5 Se recoge sangre en una disolución de citrato de sodio (razón 9:1) para producir una concentración final de citrato al 0,38%. El plasma se genera mediante centrifugación de muestras de sangre citrada a 1200 x g durante 20 min a 4°C.
- 10 El ensayo PT se realiza a 37°C en cubetas de plástico que contienen una bola de rodamiento magnética. Se pipetearon en cada cubeta 50 µl de plasma citrado y 25 µl de DMSO al 2,8% para control, o 25 µl de compuesto de ensayo (disuelto en DMSO y diluido en agua y DMSO al 2,8% para producir DMSO al 0,4% final en el ensayo) a una concentración de 7 veces la
- 15 concentración final deseada. Esta mezcla se incuba durante 1 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 reconstituye en agua destilada según las instrucciones del fabricante [Sigma]). Después de añadir la
- 20 mezcla de tromboplastina, se pone en marcha un reloj automático y se continúa hasta que el plasma se coagula. Se registra el tiempo hasta la coagulación (el intervalo normal para plasma humano es 10-13 segundos).

Método para medir el tiempo de protrombina (PT) - ensayo 2

- 25 Se recoge sangre en una disolución de citrato de sodio (razón 9:1) para producir una concentración final de citrato al 0,38%. El plasma se genera mediante centrifugación de muestras de sangre citrada a 1200 x g durante 20 min a 4°C.
- 30 El ensayo PT se realiza a 37°C en módulos de plástico, utilizando un analizador de coagulación de micromuestras MCA210 (Bio/Data Corporation). Para el ensayo se inyectaron en el módulo de modo automático 25 ul de plasma que contiene el compuesto de ensayo a concentraciones que varían desde 0,1 a 100 uM (a partir de una disolución madre 1 mM en DMSO al
- 35 10% y plasma) y 25 ul de tromboplastina C Plus (Dade Berhing). Después de la adición de la tromboplastina C Plus, el instrumento determina y registra el tiempo hasta la

242

coagulación (el intervalo normal para plasma humano es 10-13 segundos).

Purificación general y métodos analíticos

Método LC/MS

5 Se realizó una HPLC analítica en una columna Supelcosil LCABZ+PLUS (3 μ m, 3,3 cm x 4,6 mm DI) eluyendo con HCO₂H al 0,1% y acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A), y acetonitrilo al 95% y HCO₂H al 0,05% en agua (disolvente B), utilizando el siguiente gradiente de elución: 0-0,7 minutos B
10 al 0%, 0,7-4,2 minutos B al 0→100%, 4,2-5,3 minutos B al 100%, 5,3-5,5 minutos B al 100→0%, con un caudal de 3 ml/minuto (sistema 1). Los espectros de masas (MS) se registraron en un espectrómetro de masas Fisons VG Platform, utilizando los modos de ionización positiva de
15 electronebulización [(ES+ve para producir los iones moleculares MH⁺ y M(NH)₄⁺] o ionización negativa de electronebulización [(ES-ve para producir el ion molecular (M-H)⁻].

20 Los espectros de RMN de ¹H se registraron utilizando un espectrómetro Bruker DPX 400 MHz, empleando el tetrametilsilano como patrón externo.

25 La cromatografía Biotage[™] se refiere a una purificación realizada utilizando el equipo comercializado por Dyax Corporation (Flash 40i o Flash 150i) y cartuchos precargados con KPSil.

30 Una HPLC autopreparativa dirigida a masas se refiere a métodos en los que el material se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución en una columna HPLCABZ+ 5 μ m (5 cm x 10 mm d.i.) con HCO₂H al 0,1% en agua y MeCN al 95%, agua al 5% (HCO₂H al 0,5%), utilizando las
siguientes condiciones de gradiente de elución: 0-1,0 minutos B al 5%, 1,0-8,0 minutos B al 5→30%, 8,0-8,9 minutos B al 30%, 8,9-9,0 minutos B al 30→95%,
9,0-9,9 minutos B al 95%, 9,9-10 minutos B al 95→0%, con un
35 caudal de 8 ml.minuto⁻¹ (sistema 2). El colector de fracciones Gilson 202 se activa con un espectrómetro de masas

243

- 126 -

de plataforma VG cuando se detecta la masa de interés.

Los embudos de vidrio poroso hidrófobos se refieren a tubos de filtración comercializados por Whatman.

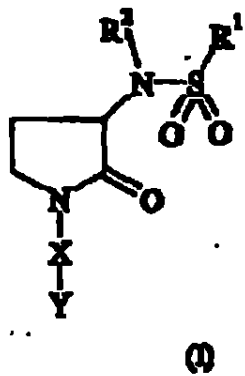
SPE (extracción en fase sólida) se refiere al uso de
5 cartuchos comercializados por International Sorbent Technology Ltd.

TLC (cromatografía en capa fina) se refiere al uso de placas de TLC comercializadas por Merck, revestidas con gel de sílice 60₃₅.

244

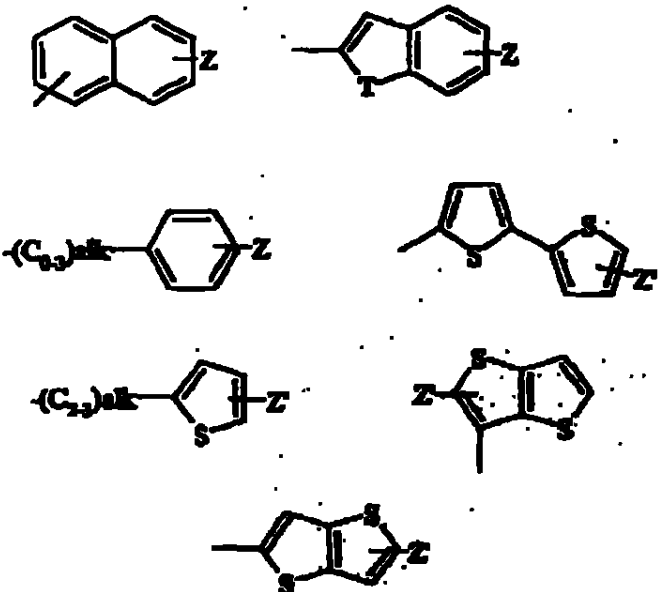
REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

R¹ representa un grupo seleccionado de:



- 5 cada uno de los cuales opcionalmente contiene otro heteroátomo N,
- Z representa un sustituyente opcional halógeno, -CH₂NH₂, -NRᵃRᵇ o -CN,
- Z' representa un sustituyente opcional halógeno, -CH₂NH₂ o -
- 10 CN,
- alk representa alquilenos o alquenilenos,
- T representa S, O o NH;
- R² representa hidrógeno, -(alquil C₁-₃)CONRᵃRᵇ, -(alquil C₁-₃)CO₂(alquilo C₁-₄), -(alquil C₁-₃)morfolino, -CO₂(alquilo C₁-₄)
- 15 o -(alquil C₁-₃)CO₂H;

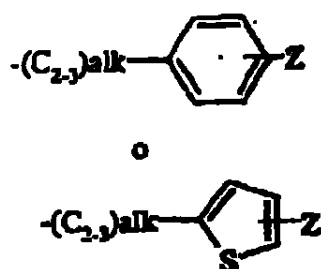
2/15

- X representa fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -alquenilo C₂₋₄, -CF₃, -NR^aR^b, -NO₂, -N(alquil C₁₋₄)(CHO), -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHSO₂R^c, (alquil C₀₋₄)OR^d, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c y -S(O)₂NR^aR^b;
- Y representa (i) un sustituyente seleccionado de hidrógeno, halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -alquenilo C₂₋₄, -CF₃, -NR^aR^b, -NO₂, -N(alquil C₁₋₄)(CHO), -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHSO₂R^c, (alquil C₀₋₄)OR^d, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c o -S(O)₂NR^aR^b, o (ii) fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -(CH₂)_nN^aR^aR^bCH₂CONH₂, (alquil C₀₋₄)OR^d, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c, -S(O)₂NR^aR^b, =O, óxido a un anillo N, -CHO, -NO₂ y -N(R^a)(SO₂R^c);
- R^a y R^b representan independientemente hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, o junto con el átomo de N al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, y opcionalmente el heteroátomo S está sustituido con O, es decir, representa S(O)_n;
- R^c representa -alquilo C₁₋₆;
- R^d representa hidrógeno o -alquilo C₁₋₆;
- n representa 0-2;
- y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

2.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Y representa (i) un sustituyente seleccionado de hidrógeno, halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -alquenilo C₂₋₄, -CF₃, -NR^aR^b, -NO₂, -N(alquil C₁₋₄)(CHO), -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHSO₂R^c, (alquil C₀₋₄)OR^d, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c o -S(O)₂NR^aR^b, (ii) fenilo opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, (alquil C₀₋₄)OR^d, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c, -

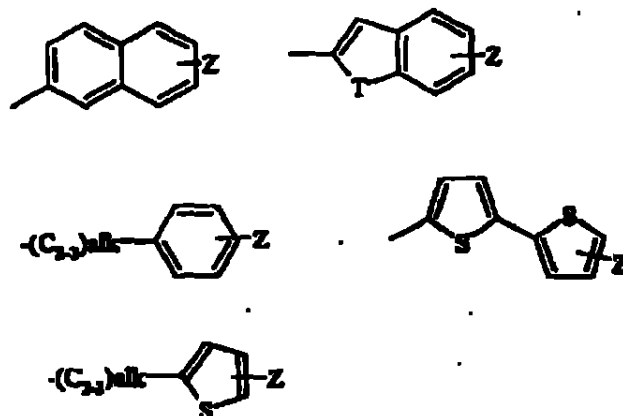
726

$S(O)_2NR^aR^b$, $-CHO$, $-NO_2$ y $-N(R^a)(SO_2R^c)$; (iii) un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo
5 seleccionado de $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NO_2$ o $-N(R^a)(SO_2R^c)$; o (iv) cuando R^1 representa



Y representa un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está
10 opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, $-CN$, $-alquilo \ C_{1-4}$, $-CF_3$, $-(CH_2)_nNR^aR^b$, $-(CH_2)_nN^+R^aR^bCH_2CONH_2$, $(alquil \ C_{0-4})OR^d$, $-C(O)R^e$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$, óxido a un anillo N, $-CHO$, $-NO_2$ y $-N(R^a)(SO_2R^c)$.

15 3.- Un compuesto según la reivindicación 1, en el que: R^1 representa un grupo seleccionado de:



Z representa un sustituyente opcional halógeno,
alk representa alquileno o alquenileno,
T representa S, O o NH;

20 R^2 representa hidrógeno;

X representa fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un

247

heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -NR^aR^b, -(CH₂)_nOR^c, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c y -S(O)₂NR^aR^b;

5 Y representa (i) un sustituyente seleccionado de hidrógeno, halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -NR^aR^b, -(CH₂)_nOR^c, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c o -S(O)₂NR^aR^b, o (ii) fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S,
10 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -(CH₂)_nOR^c, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c y -S(O)₂NR^aR^b;

R^a y R^b representan independientemente hidrógeno, -alquilo C₁₋₆,
15 o junto con el átomo de N al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S, y están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, y opcionalmente el heteroátomo S está sustituido con O, es
20 decir, representa S(O)_n;

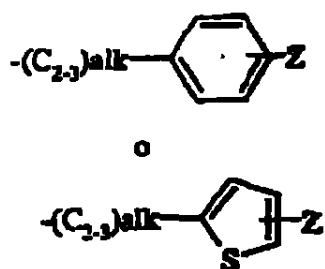
R^c representa -alquilo C₁₋₆;

n representa 0-2;

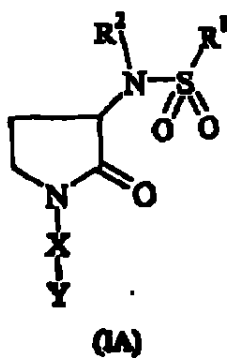
y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

4.- Un compuesto según la reivindicación 3, en el que Y
25 representa (i) un sustituyente seleccionado de hidrógeno, halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -NR^aR^b, -(CH₂)_nOR^c, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c o -S(O)₂NR^aR^b, (ii) fenilo opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -(CH₂)_nOR^c, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b,
30 -S(O)_nR^c y -S(O)₂NR^aR^b; (iii) un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo seleccionado de -S(O)_nR^c o -S(O)₂NR^aR^b; o (iv) cuando R¹ representa

248



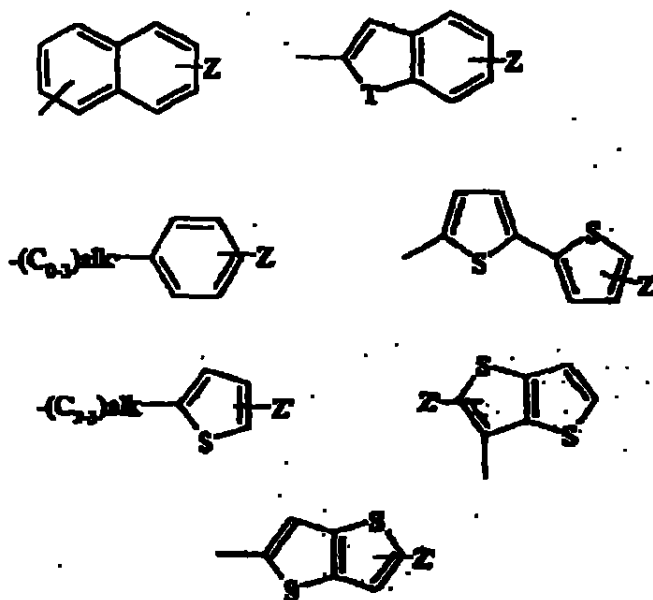
- y Z representa un sustituyente opcional halógeno, Y representa un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -(CH₂)₂NR^aR^b, -(CH₂)₂OR^c, -C(O)R^c, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^c y -S(O)₂NR^aR^b.
- 10 5.- Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (IA):



en la que:

R¹ representa un grupo seleccionado de:

249



- cada uno de los cuales opcionalmente contiene otro heteroátomo N,
 Z representa un sustituyente opcional halógeno, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, -
 5 NR^aR^b o $-\text{CN}$,
 Z' representa un sustituyente opcional halógeno, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ o $-\text{CN}$,
 alk representa alquileno o alquenileno,
 T representa S, O o NH;
 10 R^2 representa hidrógeno, $-(\text{alquil } \text{C}_{1-3})\text{CONR}^a\text{R}^b$, $-(\text{alquil } \text{C}_{1-3})\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{alquil } \text{C}_{1-3})\text{morfolino}$, $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ o $-(\text{alquil } \text{C}_{1-3})\text{CO}_2\text{H}$;
 X representa fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un
 15 heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{alquenilo } \text{C}_{2-4}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-4})(\text{CHO})$, $-\text{NHCO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^c$, $(\text{alquil } \text{C}_{0-4})\text{OR}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;
 20 Y representa fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^a\text{R}^b$, -
 25 $(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{R}^a\text{R}^b\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $(\text{alquil } \text{C}_{0-4})\text{OR}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, -

25

$S(O)_nR^c$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $=O$, óxido a un anillo N, $-CHO$, $-NO_2$ y $-N(R^a)(SO_2R^c)$;

R^a y R^b representan independientemente hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , o junto con el átomo de N al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S, opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , y opcionalmente el heteroátomo S está sustituido con O, es decir, representa $S(O)_n$;

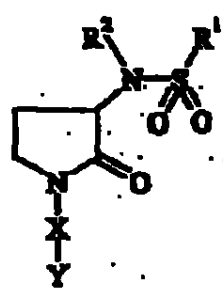
10 R^c representa -alquilo C_{1-6} ;

R^d representa hidrógeno o -alquilo C_{1-6} ;

n representa 0-2;

y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

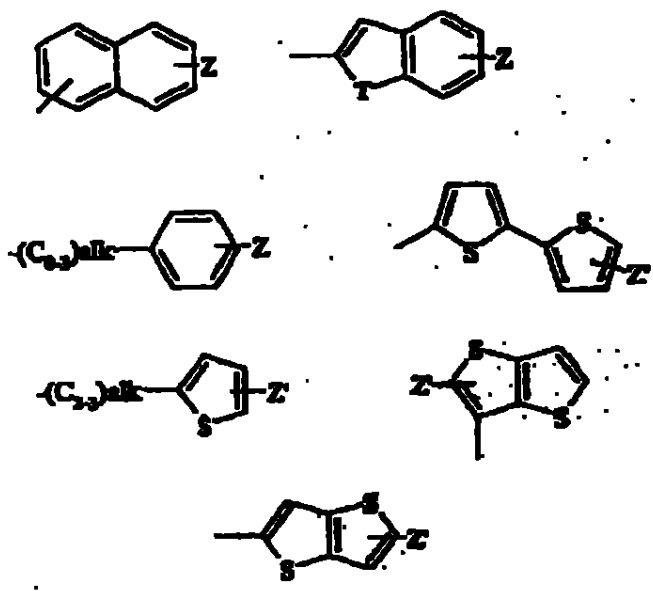
6.- Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene
15 la fórmula (IC):



(IC)

en la que:

R^1 representa un grupo seleccionado de:



251

- cada uno de los cuales contiene opcionalmente otro heteroátomo N,
Z representa un sustituyente opcional halógeno, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$ o $-\text{CN}$,
5 Z' representa un sustituyente opcional halógeno, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ o $-\text{CN}$,
alk representa alquilenos o alquilenos,
T representa S, O o NH;
 R^2 representa hidrógeno, $-(\text{alquil } \text{C}_{1-3})\text{CONR}^a\text{R}^b$, $-(\text{alquil } \text{C}_{1-3})\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{alquil } \text{C}_{1-3})\text{morfolino}$, $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$ o $-(\text{alquil } \text{C}_{1-3})\text{CO}_2\text{H}$;
10 X representa fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{alqueno } \text{C}_{2-4}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-4})(\text{CHO})$, $-\text{NHCO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^c$, $(\text{alquil } \text{C}_{0-4})\text{OR}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;
15 Y representa un sustituyente seleccionado de hidrógeno, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $-\text{alqueno } \text{C}_{2-4}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{alquil } \text{C}_{1-4})(\text{CHO})$, $-\text{NHCO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^c$, $(\text{alquil } \text{C}_{0-4})\text{OR}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;
20 R^a y R^b representan independientemente hidrógeno, $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$, o junto con el átomo de N al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S, opcionalmente sustituido con $-\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, y opcionalmente el heteroátomo S está sustituido con O, es decir, representa $\text{S}(\text{O})_2$;
25 R^c representa $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$;
 R^d representa hidrógeno o $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$;
n representa 0-2;
y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

7.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para su uso en terapia.

8.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, junto con un vehículo y/o excipientes farmacéuticos.

752

- 135 -

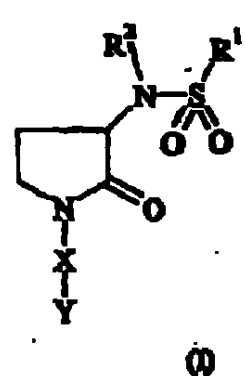
9.- El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un paciente que padece un trastorno susceptible de mejoría por un inhibidor del factor Xa.

- 5 10.- Un método para tratar un paciente que padece un trastorno susceptible de mejoría por un inhibidor del factor Xa, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de la reivindicaciones 1-6.

293

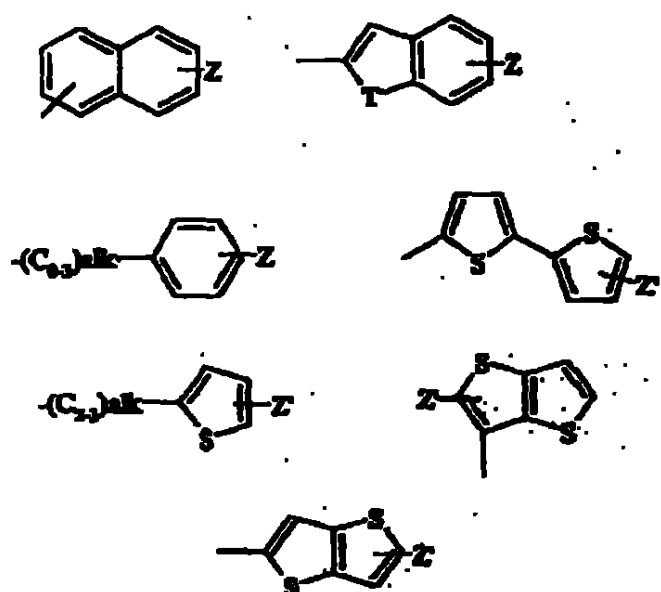
RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en la que:

R¹ representa un grupo seleccionado de:



- 5 cada uno de los cuales opcionalmente contiene otro heteroátomo N,
- Z representa un sustituyente opcional halógeno, -CH₂NH₂, -NR⁴R⁵ o -CN,
- Z' representa un sustituyente opcional halógeno, -CH₂NH₂ o -
- 10 CN,
- alk representa alquileo o alquenileno,
- T representa S, O o NH;
- R² representa hidrógeno, -(alquil C₁-₃)CONR⁴R⁵, -(alquil C₁-₃)CO₂(alquilo C₁-₄), -(alquil C₁-₃)morfolino, -CO₂(alquilo C₁-₄)
- 15 o -(alquil C₁-₃)CO₂H;

- X representa fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de
- 5 halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -alquenilo C₂₋₄, -CF₃, -NR^aR^b, -NO₂, -N(alquil C₁₋₄)(CHO), -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHSO₂R^c, (alquil C₂₋₄)OR^d, -C(O)R^e, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c y -S(O)₂NR^aR^b;
- Y representa (i) un sustituyente seleccionado de hidrógeno,
- 10 NO₂, -N(alquil C₁₋₄)(CHO), -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHSO₂R^c, (alquil C₂₋₄)OR^d, -C(O)R^e, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c o -S(O)₂NR^aR^b, o
- (ii) fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales
- 15 está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados de halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄, -CF₃, -(CH₂)_nNR^aR^b, -(CH₂)_nN⁺R^aR^bCH₂CONH₂, (alquil C₂₋₄)OR^d, -C(O)R^e, -C(O)NR^aR^b, -S(O)_nR^c, -S(O)₂NR^aR^b, =O, óxido a un anillo N, -CHO, -NO₂ y -N(R^a)(SO₂R^c);
- 20 R^a y R^b representan independientemente hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, o junto con el átomo de N al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de O, N o S, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, y opcionalmente el
- 25 heteroátomo S está sustituido con O, es decir, representa S(O)_n;
- R^c representa -alquilo C₁₋₆;
- R^d representa hidrógeno o -alquilo C₁₋₆;
- n representa 0-2;
- 30 y sus derivados farmacéuticamente aceptables. La invención también se refiere a procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I), a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula (I), y al uso de los compuestos de fórmula (I) en medicina, en particular en la
- 35 mejoría de un trastorno clínico para el cual está indicado un inhibidor del factor Xa.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To: BAKER, Suzanne Jane GLAXOSMITHKLINE Corporate Intellectual Property 980 Great West Road CN925.1 Brentford, Middlesex TW8 9GS GRANDE BRETAGNE	GlaxoSmithKline Corporate IP Received BRENTFORD - 9 OCT 2003	PCT NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">ATTY: <u>SJB</u></td> <td style="width: 30%;">ADMIN: <u>[initials]</u></td> <td style="width: 40%;"></td> </tr> <tr> <td>IPM: <u>N/A</u></td> <td>ON: <u>[initials]</u></td> <td>UPDATED ON: <u>[initials]</u></td> </tr> <tr> <td colspan="3">ATTY CHECKED/FILED: <u>[initials]</u></td> </tr> </table>			ATTY: <u>SJB</u>	ADMIN: <u>[initials]</u>		IPM: <u>N/A</u>	ON: <u>[initials]</u>	UPDATED ON: <u>[initials]</u>	ATTY CHECKED/FILED: <u>[initials]</u>		
ATTY: <u>SJB</u>	ADMIN: <u>[initials]</u>										
IPM: <u>N/A</u>	ON: <u>[initials]</u>	UPDATED ON: <u>[initials]</u>									
ATTY CHECKED/FILED: <u>[initials]</u>											
		(day/month/year) 07.10.2003									
Applicant's or agent's file reference SJB 00000000		IMPORTANT NOTIFICATION									
International application No. PCT/EP02/14826	International filing date (day/month/year) 20.12.2002	Priority date (day/month/year) 21.12.2001									
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.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80286 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523858 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Authorized Officer Ambros, J.R. Tel. +49 89 2369-8012
---	---



Handwritten signature or initials in the top right corner.

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference SJB/PG4694WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)																									
International application No. PCT/EP02/14826	International filing date (day/month/year) 20.12.2002	Priority date (day/month/year) 21.12.2001																								
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D207/273																										
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 5 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: <table style="width: 100%; border: none;"><tr><td style="width: 5%;">I</td><td style="width: 5%;">☒</td><td>Basis of the opinion</td></tr><tr><td>II</td><td>☐</td><td>Priority</td></tr><tr><td>III</td><td>☒</td><td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td></tr><tr><td>IV</td><td>☐</td><td>Lack of unity of invention</td></tr><tr><td>V</td><td>☒</td><td>Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td></tr><tr><td>VI</td><td>☐</td><td>Certain documents cited</td></tr><tr><td>VII</td><td>☐</td><td>Certain defects in the international application</td></tr><tr><td>VIII</td><td>☐</td><td>Certain observations on the international application</td></tr></table>			I	☒	Basis of the opinion	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 Rule 66.2(a)(II) 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
I	☒	Basis of the opinion																								
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 Rule 66.2(a)(II) 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 24.06.2003	Date of completion of this report 07.10.2003																									
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80288 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx: 623656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4466	Authorized Officer Stix-Malaun, E Telephone No. +49 89 2399-8057 																									

257

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP02/14826**

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

1-101 as originally filed

Claims, Numbers

1-10 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)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

258

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP02/14826**

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. 10 (Industrial Applicability)
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 10 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	1-10
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP02/14826

III NON-ESTABLISHMENT

Claim 10 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

1. PRIOR ART

The document cited in the International Search Report

D1: WO 99 64397 A (BENNETT MICHAEL J ;SCHRETZMAN LORI A (US);
SEARLE & CO (US); ABOOD) 16 December 1999 (1999-12-16)

has been considered for the examination procedure.

2. NOVELTY

The subject-matter of the presently claimed subject matter is considered to be novel (Article 33(2) PCT). The essential structural difference between the claimed compounds and those of D1 resides at least in the nature of the substitution of the amino moiety.

3. INVENTIVE STEP

The claimed subject matter appears to fulfill the requirements of Article 33(3) PCT:

The problem of the present application may be seen in the provision of further pyrrolidinone derivatives which exhibit factor Xa inhibitory activity.

The closest state of the art for the present application is represented by D1. D1 discloses structurally similar pyrrolidinones having similar pharmaceutical properties which do not fall under the present application because of the substitution of the amino moiety (see item novelty).

26

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No. PCT/EP02/14826

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

In view of this significant structural difference which cannot be derived from the teaching of D1 the presently claimed subject matter is considered not to be obvious. It involves an inventive step.

4. INDUSTRIAL APPLICABILITY

For the assessment of the present Claim 10 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.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference SJB/PG4694WO	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 02/ 14826	International filing date (day/month/year) 20/12/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 21/12/2001
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search 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

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PYRROLIDINE-2-ONES AS FACTOR XA INHIBITORS

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

262

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

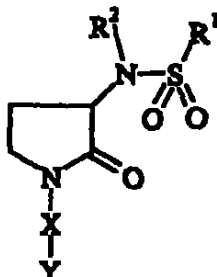
International application No.

PCT/EP 02/14826

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of item 5 of the first sheet)

The invention relates to compounds of formula (I):

5



and pharmaceutically acceptable derivatives thereof. The invention also relates to processes for the preparation of compounds of formula (I), pharmaceutical compositions containing compounds of formula (I) and to the use of compounds of formula (I) in medicine, particularly in the amelioration of a clinical condition for which a Factor Xa inhibitor is indicated.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/14826

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D207/273 C07D409/14 C07D409/12 C07D405/12 C07D401/12
C07D417/04 C07D403/10 C07D413/10 A61K31/40 C07D207/26
C07D405/14

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, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 02 100830 A (SHAH GITA PUNJABHAI ; YOUNG ROBERT JOHN (GB); SENER STEFAN (GB); C) 19 December 2002 (2002-12-19) abstract examples claims	1-10
A	WO 99 64397 A (BENNETT MICHAEL J ; SCHRETZMAN LORI A (US); SEARLE & CO (US); ABOOD) 16 December 1999 (1999-12-16) abstract examples claims	1-10

☐ 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 specified)
- *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
- *B* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 March 2003

Date of mailing of the international search report

31/03/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Stix-Malaun, E

264

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/14826

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 10 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/14826

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 02100830	A	19-12-2002	WO	02100830 A1	19-12-2002
WO 9964397	A	16-12-1999	AU	4408599 A	30-12-1999
			WO	9964397 A1	16-12-1999
			US	6025358 A	15-02-2000

266

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 o fotográfica 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:

Claudia M. Neiva

Fecha:

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
GLAXO GROUP LIMITED.

Oficio N° **00273**

ASUNT :

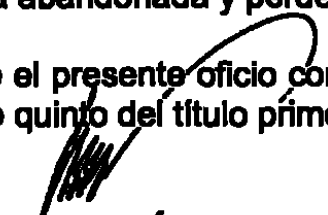
Radicación N°	04-57414
Solicitud internacional	PCT/EP02/14826
Fecha inicio fase nacional	21/07/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	416
Folios	001

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 copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).
- El solicitante debe presentar un nuevo título, que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente (Regla 4.3 PCT, Art. 27, 27 Decisión 486, Circular Única 5.2.9).

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.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

 
202044