



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-999907

54. TITULO

COMPUESTOS DE CARBONILLO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

MERCK PATENT GMBH

DOMICILIO

Darmstadt, República Federal de Alemania.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén.

22. BOGOTA, D.C.,



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05099907 00000000

Folios: 200 5n

Fecha (HUB): 2005-10-03 16:57:45

Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO 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: **MERCK PATENT GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de Alemania

Dirección: Frankfurter Strasse 250,
64293 Darmstadt,
República Federal de Alemania

Domicilio: Darmstadt, República Federal
de Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 38 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@camvp.com.

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. **Christos TSAKLAKIDIS**
Im Langgewann 54,
69469 Weinheim,
República Federal de Alemania

3. **Werner MEDERSKI**
Katzenelnbogenweg 1,
64673 Zwingenberg,
República Federal de Alemania

5. **Johannes GLEITZ**
Liebigstrasse 28,
64293 Darmstadt,
República Federal de Alemania

2. **Dieter DORSCH**
Königsberger Strasse 17A,
64372 Ober-Ramstadt,
República Federal de Alemania

4. **Bertram CEZANNE**
Bahnstrasse 74,
64548 Mörfelden-Walldorf,
República Federal de Alemania

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/002350

Fecha: 8 de marzo de 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/087646 A2

Fecha: 14 de octubre de 2004

6

Título (54)

COMPUESTOS DE CARBONILO

Título

7

Clasificación Internacional (51) C07D 265/32

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

DE

US

(32) Fecha

3 de abril de 2003

30 de junio de 2003

2 de julio de 2003

(31) Número de Solicitud

103 15 377.2

103 29 295.0

60/483.897

9

Comprobante de pago No.: 05 - 74.089

Fecha: 26 de septiembre de 2005

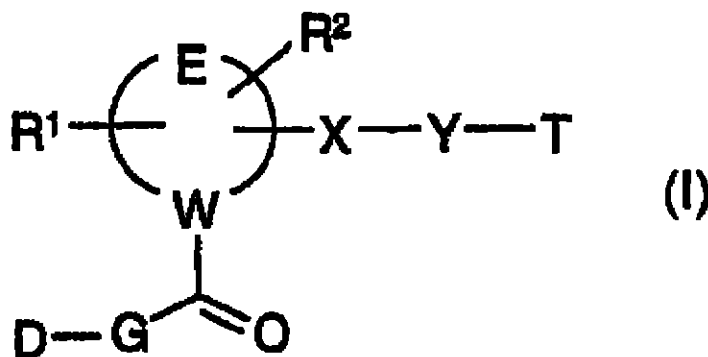
Anexos:

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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 12x12
- ☐ 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.
- ☒ Otros

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2004/087646 A2**

Descripción:

Páginas 115 en el idioma original

Páginas 141 en español

Reivindicaciones: Número (s) 41

Figuras: Número (s) _____

2. ☒ **Forma PCT/RO/101. PCT Request**
3. ☐ **Forma PCT/RO/106. Invitation to Correct Defects.**
4. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**
5. ☐ **Forma PCT/ISA/220. Notificación De La Transmisión Del Informe De Búsqueda Internacional Y De La Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional, O De La Declaración.**
6. ☐ **Forma PCT/ISA/237. Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.**
7. ☐ **Forma PCT/IB/304. Notification Concerning Submission Or Transmittal Of Priority Document.**
8. ☐ **Forma PCT/IB/306. Notification Of The Recoding Of A Change.**
Descripción De Modificación:

9. ☐ **Forma PCT/IB/308. Notice Informing The Applicant Of The Communication Of The International Application To The Designated Offices.**
10. ☐ **Forma PCT/IB/332. Information Concerning Elected Offices Notified Of Their Election.**
11. ☐ **Forma PCT/IPEA/401. PCT Demand**
12. ☐ **Forma PCT/IPEA/402. Notification Of Receipt Of Demand By Competent International Preliminary Examining Authority.**
13. ☐ **Forma PCT/IPEA/408. Written Opinion.**
14. ☐ **Forma PCT/IPEA/416. Notification Of Transmittal Of The International Preliminary Examination Report.**
15. ☐ **Forma PCT/IPEA/409. Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
16. ☐ **Traducción Al Español Del Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
17. ☐ **Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
18. ☒ **Extracto para la Publicación.**

DECLARATION OF INVENTORSHIP

WITH ASSIGNMENT

We, the undersigned

(1) Christos Tsaklakidis

(2) Dieter Dorsch

(3) Werner Mederski

(4) Bertram Cezanne

citizens of

Germany

residing at (1) Im Langgewann 54, 69469
Weinheim, Germany; (2) Königsberger Str.
17A, 64372 Ober-Ramstadt, Germany; (3)
Katsenalubogenweg 1, 64673 Zwingenberg,
**
by these presents declare under oath to be the
sole and true inventors of the invention titled:

COMPUSTOS DE CARBONILLO

and to transfer in full property without reservation
or limitation whatsoever all our rights on same to

Merck Patent GmbH
Darmstadt

residing at

Frankfurter Strasse 250, 64293
Darmstadt, Germany

who may apply for and obtain its own name the
registration of the corresponding patent in the
Republic of Columbia, holding all the corres-
ponding rights.

**Germany; (4) Bahnstrasse 74, 64546 Mor-
felden-Walldorf, Germany; (5) Liebig-
Strasse 26, 64293 Darmstadt, Germany
Granted and signed at

on

INVENTORS:

Christos Tsaklakidis
Christos Tsaklakidis

Dieter Dorsch
Dieter Dorsch

Werner Mederski
Werner Mederski

Bertram Cezanne
Bertram Cezanne

DECLARACION DE INVENTORES

CON TRANSFERENCIA

Nosotros,

(1) Christos Tsaklakidis

(2) Dieter Dorsch

(3) Werner Mederski

(4) Bertram Cezanne

(5) Johannes Gleitz

de nacionalidad

Alemana

domiciliados en (1) Im Langgewann 54, 69469
Weinheim, Alemania; (2) Königsberger Str.
17A, 64372 Ober-Ramstadt, Alemania; (3)
Katsenalubogenweg 1, 64673 Zwingenberg,
**
por el presente documento declaramos bajo jura-
mento ser los únicos y verdaderos inventores de la
invención titulada:

CARBONYL COMPOUNDS

y que cedemos en plena propiedad y sin reserva ni
limitación alguna todos nuestros derechos sobre la
misma a

MERCK PATENT GMBH
Darmstadt

domiciliada en

Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt,
Alemania

quien podrá solicitar y obtener a su nombre el re-
gistro de la patente correspondiente en la Repúbli-
ca de Columbia ejerciendo todos los derechos
que a ello corresponde.

**Alemania; (4) Bahnstrasse 74, 64546 Mor-
felden-Walldorf, Alemania; (5) Liebigstrasse
Dado y firmado en 26, 64293 Darmstadt, Alemania

a los días del mes de de 20

INVENTORES:

Johannes Gleitz
Johannes Gleitz

I hereby certify, that the above are the true signatures, respectively acknowledged in my presence of

- 1) Mr. Christos Tsakiakidis
- 2) Mr. Dieter Dorsch
- 3) Mr. Werner Mederski
- 4) Mr. Bertram Cezanne
- 5) Mr. Johannes Gieitz

- all authorised representatives of Merck Patent GmbH -

business address: D-64293 Darmstadt, Frankfurter Straße 250,
all identified by German identity card.

The notary public asked the appeared whether he or any member of his firm had acted in the matter which is the subject of this instrument, except in a notarial matter. The appeared denied.

Darmstadt, the 22nd day of August 2005



Rechtsanwalt Ulf Linder

as the officially public
appointed representative of
notary Alexander Pfeiffer

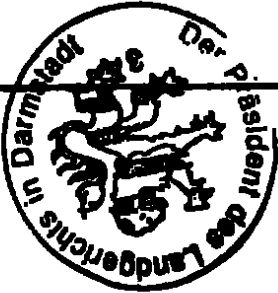
Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Rechtsanwältin/Rechtsanwalt
Ulrich Linder
3. in ihrer/seiner Eigenschaft als amtlich bestellte Vertreterin/
amtlich bestellter Vertreter des Notars/der Notarin
Alexander Pfeiffer in Darmstadt
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des Notars/der Notarin
Alexander Pfeiffer in Darmstadt

Bestätigt

5. in Darmstadt
6. am
23. Aug. 2005
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 910 E 2/ - *1492/05*
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift
im Auftrag



Wellenrouther
Vorsitzender Richter

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 10.09/05 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante resolución 2879 de 1999 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de Cesión escrito en Inglés y español, por el cual:

- 1. Christos Tsaklaidis
- 2. Dieter Dorsch
- 3. Werner Mederski
- 4. Bertram Cezanne
- 5. Johannes Gleitz

De nacionalidad
Alemana

Domiciliados en (1) Im Langgewann 54, 69469 Weiheim, Alemania; (2) Königsberger Str. 17A, 64372 Ober-Ramstadt, Alemania; (3) Katzenelnbogenweg 1, 64673 Zwingenberg, Alemania; (4) Bahnstrasse 74, 64546 Morfelden-Walldorf, Alemania; (5) Liebigstrasse 26, 64293 Darmstadt, Alemania

Inventores de la invención "Compuestos de carbonilo", ceden los derechos inherentes a dicha invención a **MERCK PATENT GMBH**, sociedad de Alemania domiciliada en Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Alemania y la autorizan para solicitar la patente correspondiente en la República de Colombia.

INVENTORES:

<u>(Firmado)</u>	<u>(Firmado)</u>
Christos Tsaklaidis	Johannes Gleitz
<u>(Firmado)</u>	
Dieter Dorsch	
<u>(Firmado)</u>	
Werner Mederski	
<u>(Firmado)</u>	
Bertram Cezanne	

Por el presente certifico que las anteriores son las firmas genuinas, reconocidas respectivamente en mi presencia, de

1. Sr. Christos Tsaklakis
2. Sr. Dieter Dorsch
3. Sr. Werner Mederski
4. Sr. Bertram Cezanne
5. Sr. Johannes Gleitz

Todos representantes autorizados de Merck Patent GmbH –

Dirección comercial: D-64293 Darmstadt, Frankfurter Strasse 250, todos identificados con documento de identidad alemana.

El notario público preguntó a los comparecientes si él o algún miembro de su firma ha actuado en el asunto objeto de este instrumento, excepto en un asunto notarial. Los comparecientes negaron.

Darmstadt, 22 de agosto de 2005

(Firma ilegible)

Rechtsanwalt Ulf Linder

Sello de Alexander Pfeifer
Notario de Darmstadt

Como representante oficialmente
nombrado del notario Alexander Pfeifer

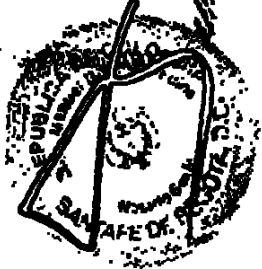
Apostilla otorgada en Alemania el 23 de agosto de 2005 bajo el No. 1492/05.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 09266-841-011-8
WPCL 9266 - ID 393
SEP 12/05

Maria E. Martelo
TRADUCCION No. 10.09.05
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE
 BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) LE
Luz Arriaga de Herber
 CONCORDA CON LA FIRMA REGISTRADA POR
 EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
 SANTA FE DE BOGOTA. **13 SEP 2005**
 NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
 2005 SEP 13 1:00
 JEFE DE LEGALIZACIONES
 SANTA FE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES

467994

CUYA FIRMA APARECE EN EL
 DOCUMENTO DESEMPENA
 LAS FUNCIONES INDICADAS

Expediente No. 388/2005

Por el presente certifico que las anteriores son las firmas genuinas, reconocidas respectivamente en mi presencia, de

1. Sr. Christos Tsaklaidis
2. Sr. Dieter Dorsch
3. Sr. Werner Mederski
4. Sr. Bertram Cezanne
5. Sr. Johannes Gieitz

Todos representantes autorizados de Merck Patent GmbH -

Dirección comercial: D-64293 Darmstadt, Frankfurter Strasse 250, todos identificados con documento de identidad alemana.

El notario público preguntó a los comparecientes si él o algún miembro de su firma ha actuado en el asunto objeto de este instrumento, excepto en un asunto notarial. Los comparecientes negaron.

Darmstadt, 22 de agosto de 2005

(Firma ilegible)

Rechtsanwalt Ulf Linder

Sello de Alexander Pfeifer

Notario de Darmstadt

Como representante oficialmente
nombrado del notario Alexander Pfeifer

Apostilla otorgada en Alemania el 23 de agosto de 2005 bajo el No. 1492/05.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 09266-841-011-8

WPCL 9266 - ID 393

SEP 12/05

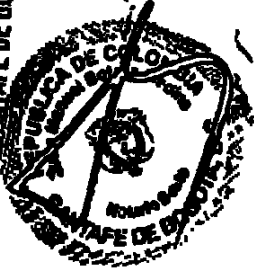
Maria E. Martelo
TRADUCCION No. 100965
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE
Maria Elvira Martelo
CONCORDA CON LA FIRMA REGISTRADA POR ELLOS EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 13 SEP 2005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 SEP 13 P 1:09

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

467993

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES REALES

8

TRADUCCION OFICIAL No. 10922

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber,
resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación
de un documento de Cesión, escrito en español e inglés, por medio del cual los
señores

- (1) Christos Tsaklakidis
- (2) Dieter Dorsch
- (3) Werner Mederski
- (4) Bertram Cezanne
- (5) Johannes Gleitz

de nacionalidad alemana

domiciliados en

- (1) Im Langgewann 54, 69469 Weinheim, Alemania;
- (2) Königsberger Str. 17A, 64372 Ober-Ramstadt, Alemania;
- (3) Katzenelnbogenweg 1, 64673 Zwingenberg, Alemania
- (4) Bahnstrasse 74, 64546 Morfelden-Walldorf, Alemania;
- (5) Liebigstrasse 28, 64293 Darmstadt, Alemania,

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención

COMPUESTOS DE CARBONILO

y que ceden en plena propiedad y sin reserva ni limitación alguna todos sus
derechos sobre la misma a la sociedad **MERCK PATENT GMBH**, Darmstadt,
domiciliada en Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Alemania, la cual podrá
solicitar y obtener a su nombre el registro de la patente correspondiente en la
República de Colombia, ejerciendo todos los derechos que a ello corresponde.
Hay cinco firmas ilegibles de los mencionados señores.

Sigue certificación en inglés de las firmas antecedentes por el notario Ulf Linder,
representante del notario de Darmstadt, Alexander Pfeiffer el 22 de agosto de
2005, bajo el No. 386 /2005

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRET OFICIAL

Resolución No. 599 Minjusticia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Luz Arriaga de Herber

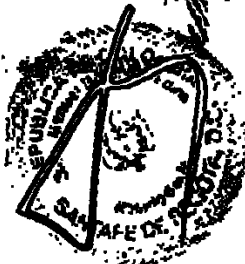
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTA FE DE BOGOTA.

13 SEP 2005

NO SE ASUME LA
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 SEP 13

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

467994

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

APOSTILLE
(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el abogado Ulf Linder

3. Actuando en calidad de suplente del notario de Darmstadt, Alexander Pfeiffer

4. Lleva el sello oficial del notario de Darmstadt, Alexander Pfeiffer

Certificado

5. en Darmstadt

6. el 23 de agosto de 2005

7. por el Presidente del Tribunal Regional

8. bajo el No 910 E 2/ 1492/05

9. Sello

10. Firma

(sello redondo No.3, en tinta –

El Presidente del Tribunal Regional
de Darmstadt)

Fdo.: ilegible

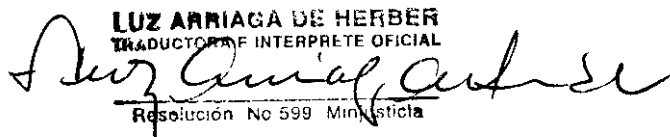
Wellenreuther

Juez Presidente

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 9 de septiembre de 2005

C 1852


LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No 599 Minjusticia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE
BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) LE

Luz Arriaga de Herber

CON LA FIRMA REGISTRADA POR
SANTAFE DE BOGOTA. 13 SEP 2005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 SEP 13 1:09

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

467994

CUYA FOLIA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FOLIAS INDICADAS

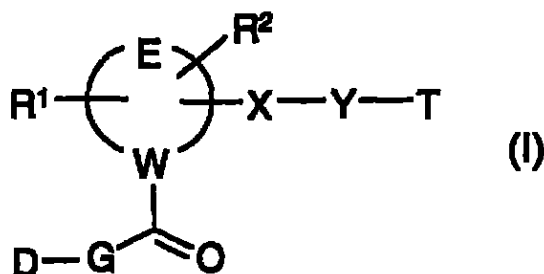
(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
14 October 2004 (14.10.2004)

PCT

(10) International Publication Number:
WO 2004/087646 A2

- (51) International Patent Classification⁷: C07D
- (21) International Application Number: PCT/EP2004/002350
- (22) International Filing Date:
8 March 2004 (08.03.2004)
- (25) Filing Language: German
- (26) Publication Language: German
- (30) Priority Data:
103 15 377.2 3 April 2003 (03.04.2003) DE
103 29 295.0 30 June 2003 (30.06.2003) DE
60/483,897 2 July 2003 (02.07.2003) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): MERCK
PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293
Darmstadt (DE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): TSAKLAKIDIS, Chris-
tos [GR/DE]; Im Langgewann 54, 69469 Weinheim (DE).
DORSCH, Dieter [DE/DE]; Königsberger Strasse 17A,
64372 Ober-Ramstadt (DE). MEDERSKI, Werner [DE/DE];
Kaltzenseinbogenweg 1, 64673 Zwingenberg (DE). CE-
ZANNE, Bertram [DE/DE]; Bahnstrasse 74, 64546 Mön-
chfelden-Walldorf (DE). GLEITZ, Johannes [DE/DE]; Liebig-
strasse 26, 64293 Darmstadt (DE).
- (74) Common Representative: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (81) Designated states (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.
- (84) Designated states (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— without international search report and to be republished
upon receipt of that 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.

(54) Title: CARBONYL COMPOUNDS

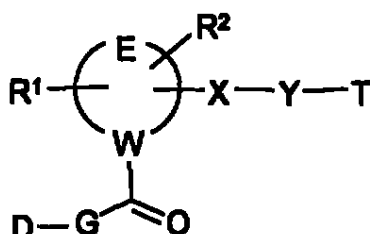


(57) Abstract: Novel compounds of the formula (I),
in which D, E, G, W, X, Y, T, R¹ and R² are as defined
in Patent Claim 1, are inhibitors of coagulation factor
Xa and can be employed for the prophylaxis and/or
therapy of thromboembolic diseases and for the
treatment of tumours.

Carbonyl compounds

The invention relates to compounds of the formula I

5



in which

R^1, R^2 are each, independently of one another, H, =O, Hal, A, ethynyl, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, N_3 , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $-[C(R^4)_2]_n-Ar$, $-[C(R^4)_2]_n-Het$, $-[C(R^4)_2]_n-cycloalkyl$, $-OCOR^3$, NR^3COA or NR^3SO_2A .

R¹ and R² together are alternatively a bicyclically or spirocyclically bonded 3- to 7-membered carbocyclic or heterocyclic ring having from 0 to 3 N, O and/or S atoms.

R³ is H, A, H-C≡C-CH₂-, CH₃-C≡C-CH₂-, -CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -CH₂-CH(OH)-CH₂NH₂, -CH₂-CH(OH)-CH₂Het', -[C(R⁴)₂]_n-Ar', -[C(R⁴)₂]_n-Het', -[C(R⁴)₂]_n-cycloalkyl, -[C(R⁴)₂]_n-COOA or -[C(R⁴)₂]_nN(R⁴)₂.

R⁴ is H or A.

W is N, CR³ or an sp²-hybridised carbon atom,

E together with W is a 3- to 7-membered saturated carbocyclic or heterocyclic ring having from 0 to 3 N, from 0 to 2 O and/or from 0 to 2 S atoms,

which may contain a double bond,

D is a monocyclic or bicyclic, aromatic carbocyclic or heterocyclic ring having from 0 to 4 N, O and/or S atoms which is unsubstituted or monosubstituted or polysubstituted by Hal, A, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³ or CON(R³)₂.

- G** is $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{I}_n-$, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{NR}^3-$, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{S}-$ or $-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^4)\text{I}_n-$,
- X** is $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{CONR}^3\text{C}(\text{R}^4)_2\text{I}_n-$, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{NR}^3\text{CO}\text{C}(\text{R}^4)_2\text{I}_n-$, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{NR}^3\text{C}(\text{R}^4)_2\text{I}_n-$, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{O}\text{C}(\text{R}^4)_2\text{I}_n-$, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{CO}\text{C}(\text{R}^4)_2\text{I}_n-$ or $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{COO}\text{C}(\text{R}^4)_2\text{I}_n-$,
- Y** is alkylene, cycloalkylene, Het-diyI or Ar-diyI,
- T** is a monocyclic or bicyclic, saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring having from 0 to 4 N, O and/or S atoms which is monosubstituted or disubstituted by $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NR}^3$, $=\text{N-CN}$, $=\text{N-NO}_2$, $=\text{NOR}^3$, $=\text{NCOR}^3$, $=\text{NCOOR}^3$ or $=\text{NOCOR}^3$ and may furthermore be monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by R^3 , Hal, A, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{I}_n\text{-Ar}$, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{I}_n\text{-Het}$, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{I}_n\text{-cycloalkyl}$, OR^3 , $\text{N}(\text{R}^3)_2$, NO_2 , CN , COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, NR^3COA , $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, COR^3 , SO_2NR^3 and/or $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$,
- A** is unbranched or branched alkyl having 1-10 carbon atoms in which one or two CH_2 groups may be replaced by O or S atoms and/or by $-\text{CH}=\text{CH}-$ groups and/or in addition 1-7 H atoms may be replaced by F,
- Ar** is phenyl, naphthyl or biphenyl, each of which is unsubstituted or monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by Hal, A, OR^3 , $\text{N}(\text{R}^3)_2$, NO_2 , CN , COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, NR^3COA , $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, COR^3 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{I}_n\text{-COOR}^3$ or $-\text{O}\text{C}(\text{R}^4)_2\text{I}_n\text{-COOR}^3$,
- Ar'** is phenyl, naphthyl or biphenyl, each of which is unsubstituted or monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by Hal, A, OR^4 , $\text{N}(\text{R}^4)_2$, NO_2 , CN , COOR^4 , $\text{CON}(\text{R}^4)_2$, NR^4COA , $\text{NR}^4\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{A}$, COR^4 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{I}_n\text{-COOR}^4$ or $-\text{O}\text{C}(\text{R}^4)_2\text{I}_n\text{-COOR}^4$,
- Het** is a monocyclic or bicyclic, saturated, unsaturated or aromatic heterocyclic ring having from 1 to 4 N, O and/or S atoms which may be unsubstituted or monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by Hal, A, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{I}_n\text{-Ar}$, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{I}_n\text{-Het}$, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{I}_n\text{-}$

cycloalkyl, OR^3 , $N(R^3)_2$, $NR^3CON(R^3)_2$, NO_2 , CN , $-[C(R^4)_2]_n-$, $COOR^3$, $-[C(R^4)_2]_n-CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , COR^3 , SO_2NR^3 , $S(O)_m A$ and/or carbonyl oxygen,

5 **Het'** is a monocyclic or bicyclic, saturated, unsaturated or aromatic heterocyclic ring having from 1 to 4 N, O and/or S atoms which may be unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by carbonyl oxygen, $=S$, $=N(R^4)_2$, Hal, A, OR^4 , $N(R^4)_2$, NO_2 , CN , $COOR^4$, $CON(R^4)_2$, NR^4COA , $NR^4CON(R^4)_2$, NR^4SO_2A , COR^4 , SO_2NR^4 and/or $S(O)_n A$,

Hal is F, Cl, Br or I,

n is 0, 1 or 2,

p is 1, 2 or 3,

15 and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

20 The invention had the object of finding novel compounds having valuable properties, in particular those which can be used for the preparation of medicaments.

25 It has been found that the compounds of the formula I and salts thereof have very valuable pharmacological properties and are well tolerated. In particular, they exhibit factor Xa-inhibiting properties and can therefore be employed for combating and preventing thromboembolic diseases, such as thrombosis, myocardial infarction, arteriosclerosis, inflammation, apoplexy, angina pectoris, restenosis after angioplasty and claudication.

30 The compounds of the formula I according to the invention may furthermore be inhibitors of the coagulation factors factor VIIa, factor IXa and thrombin in the blood coagulation cascade.

35

Aromatic amidine derivatives having an antithrombotic action are disclosed, for example, in EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 and WO 00/71516. Cyclic guanidines for the treatment of thromboembolic diseases are described, for example, in WO 97/08165. Aromatic heterocyclic compounds having a factor Xa inhibitory activity are disclosed, for example, in WO 96/10022. Substituted N-[(aminomino)methyl]phenylalkyl]azaheterocyclamides as factor Xa inhibitors are described in WO 96/40679.

Other carboxamide derivatives are disclosed in WO 02/48099 and WO 02/57236, other pyrrolidine derivatives are described in WO 02/100830.

Further heterocyclic derivatives are disclosed in WO 03/045912.

The antithrombotic and anticoagulant effect of the compounds according to the invention is attributed to the inhibitory action against activated coagulation protease, known by the name factor Xa, or to the inhibition of other activated serine proteases, such as factor VIIa, factor IXa or thrombin.

Factor Xa is one of the proteases involved in the complex process of blood coagulation. Factor Xa catalyses the conversion of prothrombin into thrombin. Thrombin cleaves fibrinogen into fibrin monomers, which, after crosslinking, make an elementary contribution to thrombus formation. Activation of thrombin may result in the occurrence of thromboembolic diseases. However, inhibition of thrombin may inhibit the fibrin formation involved in thrombus formation.

The inhibition of thrombin can be measured, for example by the method of G. F. Cousins et al. In *Circulation* 1996, 94, 1705-1712.

Inhibition of factor Xa can thus prevent the formation of thrombin.

The compounds of the formula I according to the invention and salts thereof engage in the blood coagulation process by inhibiting factor Xa and thus inhibit the formation of thrombuses.

5 The inhibition of factor Xa by the compounds according to the invention and the measurement of the anticoagulant and antithrombotic activity can be determined by conventional in-vitro or in-vivo methods. A suitable method is described, for example, by J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* 1990, 63, 220-223.

10 The inhibition of factor Xa can be measured, for example by the method of T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* 1994, 71, 314-319.

15 Coagulation factor VIIa initiates the extrinsic part of the coagulation cascade after binding to tissue factor and contributes to the activation of factor X to give factor Xa. Inhibition of factor VIIa thus prevents the formation of factor Xa and thus subsequent thrombin formation.

20 The inhibition of factor VIIa by the compounds according to the invention and the measurement of the anticoagulant and antithrombotic activity can be determined by conventional in-vitro or in-vivo methods. A conventional method for the measurement of the inhibition of factor VIIa is described, for example, by H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81.

30 Coagulation factor IXa is generated in the intrinsic coagulation cascade and is likewise involved in the activation of factor X to give factor Xa. Inhibition of factor IXa can therefore prevent the formation of factor Xa in a different way.

35 The inhibition of factor IXa by the compounds according to the invention and the measurement of the anticoagulant and antithrombotic activity can be determined by conventional in-vitro or in-vivo methods. A suitable

method is described, for example, by J. Chang et al. In *Journal of Biological Chemistry* 1998, 273, 12089-12094.

5 The compounds according to the invention may furthermore be used for the treatment of tumours, tumour diseases and/or tumour metastases. A correlation between tissue factor TF / factor VIIa and the development of various types of cancer has been indicated by T.Taniguchi and N.R.Lemoine in *Biomed. Health Res.* (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59.

10 The publications listed below describe an antitumoural action of TF-VII and factor Xa inhibitors of various types of tumour:

K.M. Donnelly et al. in *Thromb. Haemost.* 1998; 79: 1041-1047;
15 E.G. Fischer et al. in *J. Clin. Invest.* 104: 1213-1221 (1999);
B.M. Mueller et al. in *J. Clin. Invest.* 101: 1372-1378 (1998);
M.E. Bromberg et al. in *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 88-92.

20 The compounds of the formula I can be employed as medicament active ingredients in human and veterinary medicine, in particular for the treatment and prevention of thromboembolic diseases, such as thrombosis, myocardial infarction, arteriosclerosis, inflammation, apoplexy, angina pectoris, restenosis after angioplasty, claudicatio intermittens, venous
25 thrombosis, pulmonary embolism, arterial thrombosis, myocardial ischaemia, unstable angina and strokes based on thrombosis.

The compounds according to the invention are also employed for the treatment or prophylaxis of atherosclerotic diseases, such as coronary
30 arterial disease, cerebral arterial disease or peripheral arterial disease. The compounds are also employed in combination with other thrombolytic agents in myocardial infarction, furthermore for prophylaxis for reocclusion after thrombolysis, percutaneous transluminal angioplasty (PTCA) and
35 coronary bypass operations.

The compounds according to the invention are furthermore used for the prevention of rethrombosis in microsurgery, furthermore as anticoagulants in connection with artificial organs or in haemodialysis.

5 The compounds are furthermore used in the cleaning of catheters and medical aids in patients *in vivo*, or as anticoagulants for the preservation of blood, plasma and other blood products *in vitro*. The compounds according to the invention are furthermore used for diseases in which blood coagulation makes a crucial contribution toward the course of the disease or represents a source of secondary pathology, such as, for example, in cancer, 10 including metastasis, inflammatory diseases, including arthritis, and diabetes.

15 The compounds according to the invention are furthermore used for the treatment of migraine (F.Morales-Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-47).

In the treatment of the diseases described, the compounds according to the invention are also employed in combination with other thrombolytically 20 active compounds, such as, for example, with the "tissue plasminogen activator" t-PA, modified t-PA, streptokinase or urokinase. The compounds according to the invention are administered either at the same time as or before or after the other substances mentioned.

25 Particular preference is given to simultaneous administration with aspirin in order to prevent recurrence of the clot formation.

The compounds according to the invention are also used in combination with blood platelet glycoprotein receptor (IIb/IIIa) antagonists, which inhibit 30 blood platelet aggregation.

The invention relates to the compounds of the formula I and salts thereof and to a process for the preparation of compounds of the formula I according to Claims 1-16 and pharmaceutically usable derivatives, sol- 35 vates, salts and stereoisomers thereof, characterised in that

a) for the preparation of compounds of the formula I in which

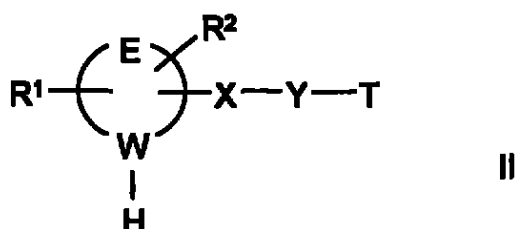
W is N and

G is NH,

5

a compound of the formula II

10



in which

15

R¹, R², E, X, Y and T are as defined in Claim 1,
and W is N,

is reacted with a compound of the formula III

20



In which

D is as defined in Claim 1,

25

or

b) for the preparation of compounds of the formula I in which

30

X is $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{CONR}^3\text{C}(\text{R}^4)_2-$,

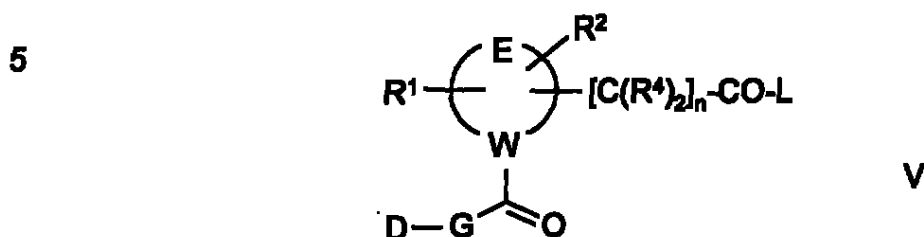
a compound of the formula IV

35



in which R³, n, Y and T are as defined in Claim 1,

is reacted with a compound of the formula V



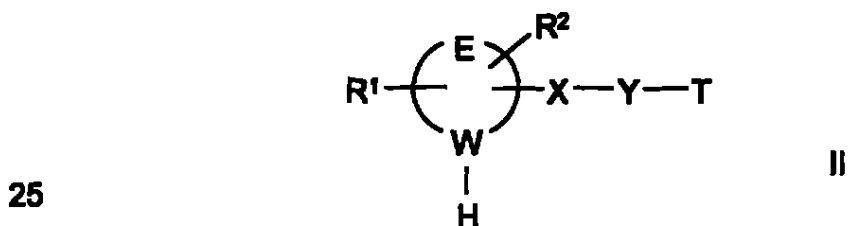
10 in which

L is Cl, Br, I or a free or reactively functionally modified OH group, and
 R^1 , R^2 , R^4 , D, E, G, W and n are as defined in Claim 1,

15 or

c) for the preparation of compounds of the formula I in which W is N,

20 a compound of the formula II

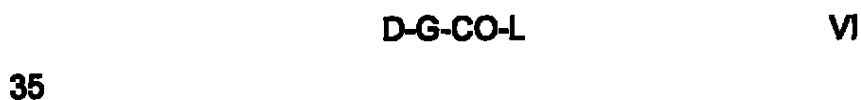


In which

R^1 , R^2 , E, X, Y and T are as defined in Claim 1,
 and W is N,

30

is reacted with a compound of the formula VI



in which D and G are as defined in Claim 1, and

L is Cl, Br, I or a free or reactively functionally modified OH group,

and/or

a base or acid of the formula I is converted into one of its salts.

5

The invention also relates to the optically active forms (stereoisomers), the enantiomers, the racemates, the diastereomers and the hydrates and solvates of these compounds. The term "solvates of the compounds" is taken to mean adductions of inert solvent molecules onto the compounds which form owing to their mutual attractive force. Solvates are, for example, mono- or dihydrates or alcoholates.

10

The term "pharmaceutically usable derivatives" is taken to mean, for example, the salts of the compounds according to the invention and so-called prodrug compounds.

15

The term "prodrug derivatives" is taken to mean compounds of the formula I which have been modified with, for example, alkyl or acyl groups, sugars or oligopeptides and which are rapidly cleaved in the organism to form the active compounds according to the invention.

20

These also include biodegradable polymer derivatives of the compounds according to the invention, as described, for example, in Int. J. Pharm.

25

115, 61-67 (1995).

The invention also relates to mixtures of the compounds of the formula I according to the invention, for example mixtures of two diastereomers, for example in the ratio 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 or 1:1000.

30

These are particularly preferably mixtures of stereoisomeric compounds.

The invention also relates to pyrrolidinecarboxylic acid derivatives selected from the group consisting of

35

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[(1'-methyl-[1,4']bipiperidiny-4-yl)]-
(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,
1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridiny-4-
yl)]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,
5 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridiny-4-
yl)]-(2R,4R)-4-ethoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,
N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-4-hydroxy-2-(4-pyridin-4-yl)piperazine-1-
carbonylpyrrolidine-1-carboxamide,
10 N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-4-hydroxy-2-[4-(2-methoxyphenyl)-
piperazine-1-carbonyl]pyrrolidine-1-carboxamide,
N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-2-[4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-car-
bonyl]-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide,
15 N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-4-hydroxy-2-[4-hydroxy-4-(4-methoxy-
phenyl)piperidine-1-carbonyl]pyrrolidine-1-carboxamide,
N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-4-hydroxy-2-(4-pyridin-2-yl)piperazine-1-
carbonylpyrrolidine-1-carboxamide,
20 N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-2-[4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidine-1-
carbonyl]-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide,
N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-2-[4-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-
piperazine-1-carbonyl]-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide,
N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-4-hydroxy-2-[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-
25 piperazine-1-carbonyl]pyrrolidine-1-carboxamide;
1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-(2-dimethylaminoethoxy)-4-morpholin-
4-ylphenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,
1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[(2-ethoxy-4-morpholin-4-ylphenyl)]-
30 (2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,
1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[(4-morpholin-4-yl-2-propoxyphenyl)]-
(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

35 and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers
thereof, including mixtures thereof in all ratios.

The invention also relates to cyclopentanecarboxylic acid derivatives selected from the group consisting of

- 5 N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(rac)-2-[3-(4-chlorophenyl)-ureido]cyclopentanecarboxamide,
N-[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(rac)-2-[3-(4-chlorophenyl)ureido]cyclopentanecarboxamide,
and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers
10 thereof, including mixtures thereof in all ratios.

For all radicals which occur more than once, such as, for example, A, their meanings are independent of one another.

- 15 Above and below, the radicals or parameters D, E, G, W, X, Y, T, R¹ and R² are as defined under the formula I, unless expressly stated otherwise.

- 20 A is alkyl, is unbranched (linear) or branched, and has 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10 carbon atoms. A is preferably methyl, furthermore ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl or tert-butyl, furthermore also pentyl, 1-, 2- or 3-methylbutyl, 1,1-, 1,2- or 2,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, hexyl, 1-, 2-, 3- or 4-methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- or 3,3-dimethylbutyl, 1-
25 or 2-ethylbutyl, 1-ethyl-1-methylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- or 1,2,2-trimethylpropyl, furthermore preferably, for example, trifluoromethyl. A is very particularly preferably alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, preferably methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-
30 butyl, pentyl, hexyl, trifluoromethyl, pentafluoroethyl or 1,1,1-trifluoroethyl.

Cycloalkyl is preferably cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl.

- 35 Alkylene is preferably methylene, ethylene, propylene, butylene, pentylene or hexylene, furthermore branched alkylene.

R^1 and R^2 are each, independently of one another, preferably for example, H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, N₃, ethynyl, vinyl, allyloxy, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA or OCH₂COOH.

5 R^1 is preferably H, =O, COOR³, such as, for example, COOA, OH, OA, NH₂, alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, N₃, ethynyl, vinyl, allyloxy, -OCOR³, such as, for example, methylcarbonyloxy, NHCOA, such as, for example, acetamino, or NHSO₂A, such as, for example, methylsulfonyl-
10 amino; OCH₂COOA, such as, for example, OCH₂COOCH₃; or OCH₂COOH.

R^2 is preferably H, =O, OH, OA, such as, for example, methoxy, or alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms.

15 In a further preferred embodiment,
 R^1 is H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, N₃, ethynyl, vinyl, allyloxy, -OCOR³, NHCOA, NHSO₂A, H-C≡C-CH₂-, CH₃-C≡C-CH₂O-, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-
20 CH₂NH₂, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂Het', OCH₂COOCH₃ or OCH₂COOH;
 R^2 is H, =O, OH, OA or alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms;
Het' is a saturated 3-6-membered heterocyclic ring having from 1 to
3 N and/or O atoms, which may be unsubstituted or monosubstituted or
25 disubstituted by carbonyl oxygen, Hal, A, OH, NH₂, NO₂, CN, COOA or CONH₂.

In another preferred embodiment,
30 R^1 is ethynyl, vinyl, allyloxy, CH₃-C≡C-CH₂O-, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂NH₂, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂Het', OCH₂COOCH₃ or OCH₂COOH,
 R^2 is H, A or OH,
35 Het' is a saturated 3-6-membered heterocyclic ring having from 1 to 3 N and/or O atoms, which may be unsubstituted or monosubstituted

or disubstituted by carbonyl oxygen, Hal, A, OH, NH₂, NO₂, CN, COOA or CONH₂.

In a further preferred embodiment,

R¹ is ethynyl, vinyl, allyloxy, CH₃-C≡C-CH₂-O-, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂NH₂, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂Het', OCH₂COOCH₃ or OCH₂COOH,

R² is H, A or OH,

Het' is a saturated 3-6-membered heterocyclic ring having from 1 to 3 N and/or O atoms, which may be unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by carbonyl oxygen.

Het' in this connection is very particularly preferably pyrrolidine, piperidine or oxazolidine, each of which is unsubstituted or monosubstituted by carbonyl oxygen.

R¹ and R² together are alternatively a 3- to 6-membered carbocyclic or heterocyclic ring having from 0 to 3 N, O and/or S atoms which is spirocyclically or bicyclically bonded (fused) to the



ring system. The 3- to 6-membered carbocyclic or

heterocyclic ring here is, for example, phenyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, pyridyl, imidazolyl, piperidiny or 1,3-dioxolanyl.

R¹ and R² together are in particular a 3- to 6-membered carbocyclic ring which is spirocyclically bonded to the



ring system. The 3- to 6-membered carbocyclic ring

here is preferably cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl.

R³ is preferably H or A, furthermore also phenyl, benzyl or [C(R⁴)₂]_nCOOA, such as, for example, CH₂COOCH₃.

R⁴ is preferably H or A, very particularly preferably H.

COR², COR³ and COR⁴ are, for example, CHO or -COA.

-COA (acyl) is preferably acetyl, propionyl, furthermore also butyryl, pentanoyl, hexanoyl or, for example, benzoyl.

Hal is preferably F, Cl or Br, but alternatively I.

Ar is, for example, phenyl, o-, m- or p-tolyl, o-, m- or p-ethylphenyl, o-, m- or p-propylphenyl, o-, m- or p-isopropylphenyl, o-, m- or p-tert-butylphenyl, o-, m- or p-hydroxyphenyl, o-, m- or p-nitrophenyl, o-, m- or p-aminophenyl, o-, m- or p-(N-methylamino)phenyl, o-, m- or p-(N-methylaminocarbonyl)phenyl, o-, m- or p-acetamidophenyl, o-, m- or p-methoxyphenyl, o-, m- or p-ethoxyphenyl, o-, m- or p-ethoxycarbonylphenyl, o-, m- or p-(N,N-dimethylamino)phenyl, o-, m- or p-(N,N-dimethylaminocarbonyl)phenyl, o-, m- or p-(N-ethylamino)phenyl, o-, m- or p-(N,N-diethylamino)phenyl, o-, m- or p-fluorophenyl, o-, m- or p-bromophenyl, o-, m- or p-chlorophenyl, o-, m- or p-(methylsulfonamido)phenyl, o-, m- or p-(methylsulfonyl)phenyl, o-, m- or p-phenoxyphenyl, further preferably 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- or 3,5-difluorophenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- or 3,5-dichlorophenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- or 3,5-dibromophenyl, 2,4- or 2,5-dinitrophenyl, 2,5- or 3,4-dimethoxyphenyl, 3-nitro-4-chlorophenyl, 3-amino-4-chloro-, 2-amino-3-chloro-, 2-amino-4-chloro-, 2-amino-5-chloro- or 2-amino-6-chlorophenyl, 2-nitro-4-N,N-dimethylamino- or 3-nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- or 3,4,5-trichlorophenyl, 2,4,6-trimethoxyphenyl, 2-hydroxy-3,5-dichlorophenyl, p-iodophenyl, 3,6-dichloro-4-aminophenyl, 4-fluoro-3-chlorophenyl, 2-fluoro-4-bromophenyl, 2,5-difluoro-4-bromophenyl, 3-bromo-6-methoxyphenyl, 3-chloro-6-methoxyphenyl, 3-chloro-4-acetamidophenyl, 3-fluoro-4-methoxyphenyl, 3-amino-6-methylphenyl, 3-chloro-4-acetamidophenyl or 2,5-dimethyl-4-chlorophenyl.

Ar is preferably, for example, phenyl which is unsubstituted or monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by Hal, A, OR², OR³, SO₂A, COOR² or CN.

5 Ar is particularly preferably, for example, phenyl which is unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by Hal, A, OA, phenoxy, SO₂A, SO₂NH₂, COOR² or CN, such as, for example, phenyl, 2-methylsulfonylphenyl, 2-aminosulfonylphenyl, phenoxyphenyl, 2-, 3- or 4-chlorophenyl, 3,4-dichlorophenyl, 4-methylphenyl, 4-bromophenyl, 3-fluoro-4-methoxyphenyl, 10 4-trifluoromethoxyphenyl, 4-ethoxyphenyl, 2-methoxyphenyl, 3-cyano-phenyl, 4-ethoxycarbonylphenyl, methoxycarbonylphenyl, carboxyphenyl or aminocarbonylphenyl.

Ar is very particularly preferably unsubstituted phenyl, 4-chlorophenyl or 15 2-methylsulfonylphenyl.

G is particularly preferably (CH₂)_n, (CH₂)_nNH-, -CH=CH- or -CH=CH-CH=CH-.

20 X is particularly preferably -CONH- or -CON(CH₂COOA)-.

Y is preferably cycloalkylene, Het-diyl or Ar-diyl, particularly preferably 1,4-phenylene which is unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by A, 25 OA, Cl, F, COOCH₃, COOH, phenoxy or aminocarbonyl, furthermore also pyridinediyl, preferably pyridine-2,5-diyl, piperidinediyl or cyclohexylene.

Y is in particular pyridinediyl, piperidinediyl, cyclohexylene, or phenylene which is unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by A, OA, Cl, F, 30 COOCH₃, COOH, phenoxy or aminocarbonyl.

Het is, for example, 2- or 3-furyl, 2- or 3-thienyl, 1-, 2- or 3-pyrrolyl, 1-, 2-, 4- or 5-imidazolyl, 1-, 3-, 4- or 5-pyrazolyl, 2-, 4- or 5-oxazolyl, 3-, 4- or 5-isoxazolyl, 2-, 4- or 5-thiazolyl, 3-, 4- or 5-isothiazolyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 35 2-, 4-, 5- or 6-pyrimidinyl, furthermore preferably 1,2,3-triazol-1-, -4- or -5-yl, 1,2,4-triazol-1-, -3- or -5-yl, 1- or 5-tetrazolyl, 1,2,3-oxadiazol-4- or -5-yl,

1,2,4-oxadiazol-3- or -5-yl, 1,3,4-thiadiazol-2- or -5-yl, 1,2,4-thiadiazol-3- or
-5-yl, 1,2,3-thiadiazol-4- or -5-yl, 3- or 4-pyridazinyl, pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-,
5-, 6- or 7-indolyl, 4- or 5-isolindolyl, 1-, 2-, 4- or 5-benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-,
5-, 6- or 7-benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- or
7-benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benz-
isothiazolyl, 4-, 5-, 6- or 7-benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or
8-quinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-isoquinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-cinno-
linyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-quinazoliny, 5- or 6-quinoxaliny, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-
or 8-2H-benzo-1,4-oxazinyl, furthermore preferably 1,3-benzodioxol-5-yl,
1,4-benzodioxane-6-yl, 2,1,3-benzothiadiazol-4- or -5-yl or 2,1,3-benz-
oxadiazol-5-yl.

The heterocyclic radicals may also be partially or fully hydrogenated.

Het can thus also be, for example, 2,3-dihydro-2-, -3-, -4- or -5-furyl, 2,5-
dihydro-2-, -3-, -4- or -5-furyl, tetrahydro-2- or -3-furyl, 1,3-dioxolan-4-yl,
tetrahydro-2- or -3-thienyl, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- or -5-pyrrolyl, 2,5-
dihydro-1-, -2-, -3-, -4- or -5-pyrrolyl, 1-, 2- or 3-pyrrolidinyl, tetrahydro-1-,
-2- or -4-imidazolyl, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- or -5-pyrazolyl, tetrahydro-
1-, -3- or -4-pyrazolyl, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3- or -4-pyridyl, 1,2,3,4-tetra-
hydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- or -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- or 4-piperidinyl, 2-, 3- or
4-morpholinyl, tetrahydro-2-, -3- or -4-pyranyl, 1,4-dioxaneyl, 1,3-dioxane-
2-, -4- or -5-yl, hexahydro-1-, -3- or -4-pyridazinyl, hexahydro-1-, -2-, -4- or
-5-pyrimidinyl, 1-, 2- or 3-piperazinyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-,
-6-, -7- or -8-quinolyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- or -8-
isoquinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- or 8-3,4-dihydro-2H-benzo-1,4-oxazinyl,
furthermore preferably 2,3-methylenedioxyphenyl, 3,4-methylenedioxy-
phenyl, 2,3-ethylenedioxyphenyl, 3,4-ethylenedioxyphenyl, 3,4-(difluoro-
methylenedioxy)phenyl, 2,3-dihydrobenzofuran-5- or -6-yl, 2,3-(2-oxo-
methylenedioxy)phenyl or alternatively 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-
6- or -7-yl, furthermore preferably 2,3-dihydrobenzofuranyl or 2,3-dihydro-
2-oxofuranyl.

Het' is preferably, for example, 2- or 3-furyl, 2- or 3-thienyl, 1-, 2- or 3-pyrrolyl, 1-, 2-, 4- or 5-imidazolyl, 1-, 3-, 4- or 5-pyrazolyl, 2-, 4- or 5-oxazolyl, 3-, 4- or 5-isoxazolyl, 2-, 4- or 5-thiazolyl, 3-, 4- or 5-isothiazolyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-, 4-, 5- or 6-pyrimidinyl, furthermore preferably 1,2,3-triazol-1-, -4- or -5-yl, 1,2,4-triazol-1-, -3- or -5-yl, 1- or 5-tetrazolyl, 1,2,3-oxadiazol-4- or -5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3- or -5-yl, 1,3,4-thiadiazol-2- or -5-yl, 1,2,4-thiadiazol-3- or -5-yl, 1,2,3-thiadiazol-4- or -5-yl, 3- or 4-pyridazinyl, pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-indolyl, 4- or 5-isolindolyl, 1-, 2-, 4- or 5-benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- or 7-benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-quinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-isoquinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-quinazolinyl, 5- or 6-quinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- or 8-2H-benzo-1,4-oxazinyl, furthermore preferably 1,3-benzodioxol-5-yl, 1,4-benzodioxane-6-yl, 2,1,3-benzothiadiazol-4- or -5-yl or 2,1,3-benzoxadiazol-5-yl.

The heterocyclic radicals may also be partially or fully hydrogenated. Het' can thus also be, for example, 2,3-dihydro-2-, -3-, -4- or -5-furyl, 2,5-dihydro-2-, -3-, -4- or -5-furyl, tetrahydro-2- or -3-furyl, 1,3-dioxolan-4-yl, tetrahydro-2- or -3-thienyl, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- or -5-pyrrolyl, 2,5-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- or -5-pyrrolyl, 1-, 2- or 3-pyrrolidinyl, tetrahydro-1-, -2- or -4-imidazolyl, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- or -5-pyrazolyl, tetrahydro-1-, -3- or -4-pyrazolyl, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3- or -4-pyridyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- or -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- or 4-piperidinyl, 2-, 3- or 4-morpholinyl, tetrahydro-2-, -3- or -4-pyranyl, 1,4-dioxaneyl, 1,3-dioxane-2-, -4- or -5-yl, hexahydro-1-, -3- or -4-pyridazinyl, hexahydro-1-, -2-, -4- or -5-pyrimidinyl, 1-, 2- or 3-piperazinyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- or -8-quinolyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- or -8-isoquinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- or 8-3,4-dihydro-2H-benzo-1,4-oxazinyl, furthermore preferably 2,3-methylenedioxyphenyl, 3,4-methylenedioxyphenyl, 2,3-ethylenedioxyphenyl, 3,4-ethylenedioxyphenyl, 3,4-(difluoromethylenedioxy)phenyl, 2,3-dihydrobenzofuran-5- or -6-yl, 2,3-(2-oxo-

methylenedioxy)phenyl or alternatively 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- or -7-yl, furthermore preferably 2,3-dihydrobenzofuranyl or 2,3-dihydro-2-oxofuranyl.

5 T is preferably a monocyclic or bicyclic, saturated or unsaturated heterocyclic ring having 1 to 2 N and/or O atoms which is monosubstituted or disubstituted by =O, =S, =NR², =N-CN, =N-NO₂, =NOR², =NCOR², =NCOOR² or =NOCOR² and may furthermore be monosubstituted or
10 disubstituted by Hal, A or OA.

In a further embodiment, T is preferably, for example, 2-iminopiperidin-1-yl, 2-iminopyrrolidin-1-yl, 2-imino-1H-pyridin-1-yl, 3-iminomorpholin-4-yl, 4-imino-1H-pyridin-1-yl, 2,6-diiminopiperidin-1-yl, 2-iminopiperazin-1-yl,
15 2,6-diiminopiperazin-1-yl, 2,5-diiminopyrrolidin-1-yl, 2-imino-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-imino-2H-pyridazin-2-yl, 2-iminoazepan-1-yl, 2-hydroxy-6-iminopiperazin-1-yl or 2-methoxy-6-iminopiperazin-1-yl.

20 T is, in particular, a monocyclic, saturated or unsaturated heterocyclic ring having 1 to 2 N and/or O atoms which is monosubstituted or disubstituted by =O, =S or =NH and may furthermore be monosubstituted or disubstituted by Hal, A and/or OA.

25 T is particularly preferably piperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, pyridin-1-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, 1,3-oxazolidin-3-yl, pyridazin-2-yl, pyrazin-1-yl, azepan-1-yl, 2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl, imidazolidinyl, thiazolyl or 1,4-oxazepanyl, each of which is monosubstituted or disubstituted by =O or =NH and where the radicals may also be monosubstituted or disubstituted
30 by Hal, A and/or OA;

very particular preference is given to 3-oxomorpholin-4-yl.

35 T is furthermore preferably also 2-oxo-3-methoxy-1H-pyridin-1-yl.

D is preferably phenyl, thienyl, pyridyl, furyl, thiazolyl, pyrrolyl or imidazolyl, each of which is monosubstituted or disubstituted by Hal, particularly preferably phenyl, pyridyl, thienyl, furyl or imidazolyl, each of which is monosubstituted or disubstituted by Hal.

5

The radical  is preferably pyrrolidine-1,2-diyl, piperidine-1,2-

diyl, piperidine-1,3-diyl, oxazolidine-3,4- or -3,5-diyl, thiazolidine-3,4-diyl, 2,5-dihydro-1H-pyrrole-1,5-diyl, 1,3-dioxolane-4,5-diyl, 1,3-oxazinane-3,4-diyl, piperazine-1,4-diyl, tetrahydrofuran-3,4-diyl or azetidine-1,2-diyl.

10

The compounds of the formula I can have one or more centres of chirality and can therefore occur in various stereoisomeric forms. The formula I covers all these forms.

15

Accordingly, the invention relates, in particular, to compounds of the formula I in which at least one of the said radicals has one of the preferred meanings indicated above. Some preferred groups of compounds can be expressed by the following sub-formulae Ia to Iw, which conform to the formula I and in which the radicals not designated in greater detail are as defined under the formula I, but in which

20

25

In Ia D is a monocyclic or bicyclic, aromatic carbocyclic or heterocyclic ring having from 0 to 4 N, O and/or S atoms which is unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by Hal;

30

in Ib D is phenyl, pyridyl, thienyl, furyl or imidazolyl, each of which is monosubstituted or disubstituted by Hal;

35

5 In Ic R^1, R^2 are each, independently of one another, H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, N₃, ethynyl, vinyl, allyloxy, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA or OCH₂COOH;

10 In Id G is (CH₂)_m, (CH₂)_nNH-, -CH=CH- or -CH=CH-CH=CH-;

15 In Ie X is -[C(R⁴)₂]_nCONR³[C(R⁴)₂]_n;

20 In If X is -CONH- or -CON(CH₂COOA)-;

25 In Ig Y is cycloalkylene, Het-diyl or Ar-diyl;

30 In Ih Y is pyridinediyl, piperidinediyl, cyclohexylene, or 1,4-phenylene which is unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by A, OA, Cl, F, COOCH₃, COOH, phenoxy or aminocarbonyl;

35 In Ii T is a monocyclic, saturated or unsaturated heterocyclic ring having 1 to 2 N and/or O atoms which is monosubstituted or disubstituted by =O, =S or =NH and may be monosubstituted or disubstituted by Hal, A and/or OA;

40 In Ij T is piperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, pyridin-1-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, 1,3-oxazolidin-3-yl, pyridazin-2-yl, pyrazin-1-yl, azepan-1-yl, 2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl, imidazolidinyl, thiazolyl or 1,4-oxazepanyl, each of which is monosubstituted or disubstituted by =O or =NH and where the radicals may also be monosubstituted or disubstituted by Hal, A and/or OA;

	In Ik	Ar	is phenyl which is unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by Hal, A, OA, SO ₂ A, COOR ² , SO ₂ NH ₂ , CN, COOA, COOH or phenoxy;
5	In II	D	is a monocyclic or bicyclic, aromatic carbocyclic or heterocyclic ring having from 0 to 4 N, O and/or S atoms which is unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by Hal,
10		R ¹ , R ²	are each, independently of one another, H, =O, COOR ³ , OH, OA, NH ₂ , alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, N ₃ , ethynyl, vinyl, allyloxy, NHCOA, NHSO ₂ A, OCH ₂ COOA or OCH ₂ COOH,
15		R ¹ and R ²	together are alternatively a spirocyclically bonded 3- to 6-membered carbocyclic ring,
		R ³	is H, A, phenyl, benzyl or [C(R ⁴) ₂] _n COOA,
		R ⁴	is H or A,
20		W	is N, CR ³ or an sp ² -hybridised carbon atom,
		E	together with W is a 3- to 7-membered saturated carbocyclic or heterocyclic ring having from 0 to 3 N, from 0 to 2 O and/or from 0 to 2 S atoms,
			which may contain a double bond,
25		G	is (CH ₂) _m , (CH ₂) _m NH-, -CH=CH- or -CH=CH-CH=CH-,
		X	is -[C(R ⁴) ₂] _n CONR ³ [C(R ⁴) ₂] _n -,
		Y	is cycloalkylene, Het-diyl or Ar-diyl,
		Ar	is phenyl which is unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by Hal, A, OA, SO ₂ A, COOR ² , SO ₂ NH ₂ , CN, COOA, COOH or phenoxy,
30		T	is a monocyclic, saturated or unsaturated heterocyclic ring having 1 to 2 N and/or O atoms which is monosubstituted or disubstituted by =O, =S or =NH and may be monosubstituted or disubstituted by Hal, A and/or OA,
35			

- 5
- A is unbranched or branched alkyl having 1-10 carbon atoms and in which 1-7 H atoms may be replaced by F, Hal is F, Cl, Br or I, n is 0, 1 or 2;
- in Im
- 10 D is phenyl, pyridyl, thienyl, furyl or imidazolyl, each of which is monosubstituted or disubstituted by Hal, R¹, R² are each, independently of one another, H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, N₃, ethynyl, vinyl, allyloxy, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA or OCH₂COOH, R¹ and R² together are alternatively a spirocyclically bonded 3- to 6-membered carbocyclic ring,
- 15 R³ is H, A or CH₂COOA, R⁴ is H or A, W is N, CR³ or an sp²-hybridised carbon atom, E together with W is a 3- to 7-membered saturated carbocyclic or heterocyclic ring having from 0 to 3 N, from 0 to 2 O and/or from 0 to 2 S atoms, which may contain a double bond,
- 20 G is (CH₂)_n, (CH₂)_nNH-, -CH=CH- or -CH=CH-CH=CH-, X is -CONH- or -CON(CH₂COOA)-, Y is pyridinediyl, piperidinediyl, cyclohexylene, or phenylene which is unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by A, OA, Cl, F, COOCH₃, COOH, phenoxy or aminocarbonyl,
- 25 T is piperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, pyridin-1-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, 1,3-oxazolidin-3-yl, pyridazin-2-yl, pyrazin-1-yl, azepan-1-yl, 2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl, imidazolidinyl, thiazolyl or 1,4-oxazepanyl, each of which is monosubstituted or disubstituted by =O or =NH and
- 30
- 35

where the radicals may also be monosubstituted or disubstituted by Hal, A and/or OA

5 A is unbranched or branched alkyl having 1-10 carbon atoms and in which 1-7 H atoms may be replaced by F,
Hal is F, Cl, Br or I,
n is 0, 1 or 2;

10 in In D is phenyl, pyridyl or thienyl, each of which is monosubstituted or disubstituted by Hal,
R¹ is H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, N₃, ethynyl, vinyl, allyloxy, -OCOR³, NHCOA or NHSO₂A,
15 R² is H, =O, OH, OA or alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms,

R¹ and R² together are alternatively a spirocyclically bonded 3- to 6-membered carbocyclic ring.

20 R³ is H or A,
R⁴ is H or A,



25 is pyrrolidine-1,2-diyl, piperidine-1,2-diyl, oxazolidine-3,4- or 3,5-diyl, thiazolidine-3,4-diyl, 2,5-dihydro-1H-pyrrole-1,5-diyl, 1,3-dioxolane-4,5-diyl, 1,3-oxazinane-3,4-diyl, piperazine-1,4-diyl, tetrahydrofuran-3,4-diyl or azetidine-1,2-diyl,

30 G is (CH₂)_n or (CH₂)_nNH-,

X is CONH,

Y is 1,3- or 1,4-phenylene which is unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by methyl, trifluoromethyl, ethyl, propyl, Cl or F,

35 T is piperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, 1H-pyridin-1-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, 1,3-oxazolidin-3-yl, 2H-pyri-

- dazln-2-yl, pyrazln-1-yl, azepan-1-yl or 2-azabicyclo-
[2.2.2]octan-2-yl, each of which is monosubstituted or
disubstituted by carbonyl oxygen,
- 5 A is unbranched or branched alkyl having 1-10 carbon
atoms and in which 1-7 H atoms may be replaced by F,
Hal is F, Cl, Br or I,
n is 0, 1 or 2,
- 10 in lo D is phenyl, pyridyl or thienyl, each of which is
monosubstituted or disubstituted by Hal,
- R¹ is H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alkyl having 1, 2, 3, 4,
5 or 6 carbon atoms, N₃, ethynyl, vinyl, allyloxy,
15 R² is H, =O, OH, OA or alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 car-
bon atoms,
 R¹ and R² together are alternatively a spirocyclically bonded
3- to 6-membered carbocyclic ring,
- 20 R³ is H or A,
 R⁴ is H or A,
-  is pyrrolidine-1,2-diyl, piperidine-1,2-diyl, oxazolidine-
25 3,4- or 3,5-diyl, thiazolidine-3,4-diyl, 2,5-dihydro-1H-
pyrrole-1,5-diyl, 1,3-dioxolane-4,5-diyl, 1,3-oxazinan-
3,4-diyl, piperazine-1,4-diyl, tetrahydrofuran-3,4-diyl or
azetidine-1,2-diyl,
- 30 G is (CH₂)_n or (CH₂)_nNH-,
 X is CONH-,
 Y is 1,3- or 1,4-phenylene which is unsubstituted or mono-
substituted or disubstituted by methyl, trifluoromethyl,
35 ethyl, propyl, Cl or F,

- T is morpholin-4-yl which is monosubstituted or disubstituted by carbonyl oxygen,
- A is unbranched or branched alkyl having 1-10 carbon atoms and in which 1-7 H atoms may be replaced by F,
- 5 Hal is F, Cl, Br or I,
- n is 0, 1 or 2,
- in Ip X is $-\text{[C(R}^4\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^3\text{[C(R}^4\text{)}_2\text{]}_n-$ or $-\text{[C(R}^4\text{)}_2\text{]}_n\text{CO[C(R}^4\text{)}_2\text{]}_n-$;
- 10 in Iq X is CONH or COCH₂,
- in Ir D is phenyl, pyridyl or thienyl, each of which is monosubstituted or disubstituted by Hal,
- 15 R¹ is H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, N₃, ethynyl, vinyl, allyloxy, -OCOR³, NHCOA or NHSO₂A,
- 20 R² is H, =O, OH, OA or alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms,
- R¹ and R² together are alternatively a spirocyclically bonded 3- to 6-membered carbocyclic ring,
- 25 R³ is H or A,
- R⁴ is H or A,
- 
 is pyrrolidine-1,2-diyl, piperidine-1,2-diyl, oxazolidine-3,4- or 3,5-diyl, thiazolidine-3,4-diyl, 2,5-dihydro-1H-pyrrole-1,5-diyl, 1,3-dioxolane-4,5-diyl, 1,3-oxazinane-3,4-diyl, piperazine-1,4-diyl, tetrahydrofuran-3,4-diyl or azetidine-1,2-diyl,
- 30
- G is (CH₂)_n or (CH₂)_nNH-,
- 35 X is CONH or COCH₂,

- Y is 1,3- or 1,4-phenylene which is unsubstituted or mono-substituted or disubstituted by methyl, trifluoromethyl, ethyl, propyl, Cl or F,
- 5 T is morpholin-4-yl which is monosubstituted or disubstituted by carbonyl oxygen,
- A is unbranched or branched alkyl having 1-10 carbon atoms and in which 1-7 H atoms may be replaced by F,
- Hal is F, Cl, Br or I,
- 10 n is 0, 1 or 2,
- in Is D is a monocyclic or bicyclic, aromatic carbocyclic or heterocyclic ring having from 0 to 4 N, O and/or S atoms which is unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by Hal,
- 15 R¹, R² are each, independently of one another, H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, N₃, ethynyl, vinyl, allyloxy, -OCOR³, NHCOA or NHSO₂A,
- 20 R¹ and R² together are alternatively a spirocyclically bonded 3- to 6-membered carbocyclic ring,
- R³ is H or A,
- 25 R⁴ is H or A,
- W is N, CR³ or an sp²-hybridised carbon atom,
- E together with W is a 3- to 7-membered saturated carbocyclic or heterocyclic ring having from 0 to 3 N, from 0 to 2 O and/or from 0 to 2 S atoms,
- 30 which may contain a double bond,
- G is (CH₂)_n or (CH₂)_nNH-,
- X is -[C(R⁴)₂]_nCONR³[C(R⁴)₂]_n- or -[C(R⁴)₂]_nCO[C(R⁴)₂]_n-,
- 35 Y is Ar-diyl,

- Ar is phenyl which is unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by Hal, A, OA, SO₂A, COOR², SO₂NH₂ or CN,
- 5 T is morpholin-4-yl which is monosubstituted or disubstituted by carbonyl oxygen,
- A is unbranched or branched alkyl having 1-10 carbon atoms and in which 1-7 H atoms may be replaced by F,
- Hal is F, Cl, Br or I,
- 10 n is 0, 1 or 2,
- in It D is phenyl, pyridyl or thienyl, each of which is monosubstituted or disubstituted by Hal,
- 15 R¹ is H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, N₃, ethynyl, vinyl, allyloxy, -OCOR³, NHCOA, NHSO₂A, CH₃-C≡C-CH₂-O-, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂NH₂ or -O-CH₂-CH(OH)-CH₂Het⁴,
- 20 R² is H, =O, OH, OA or alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms,
- R¹ and R² together are alternatively a spirocyclically bonded 3- to 6-membered carbocyclic ring,
- 25 R³ is H or A,
- R⁴ is H or A,
- 30  is pyrrolidine-1,2-diyl, piperidine-1,2-diyl, oxazolidine-3,4- or 3,5-diyl, thiazolidine-3,4-diyl, 2,5-dihydro-1H-pyrrole-1,5-diyl, 1,3-dioxolane-4,5-diyl, 1,3-oxazinane-3,4-diyl, piperazine-1,4-diyl, tetrahydrofuran-3,4-diyl or azetidine-1,2-diyl,
- 35 G is (CH₂)_n or (CH₂)_nNH-,
- X is CONH or COCH₂,

- Y is 1,3- or 1,4-phenylene which is unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by methyl, trifluoromethyl, ethyl, propyl, Cl or F,
- 5 T is morpholin-4-yl which is monosubstituted or disubstituted by carbonyl oxygen,
- Het' is a saturated 3-6-membered heterocyclic ring having from 1 to 3 N and/or O atoms, which may be unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by carbonyl oxygen, Hal, A, OH, NH₂, NO₂, CN, COOA or CONH₂,
- 10 A is unbranched or branched alkyl having 1-10 carbon atoms and in which 1-7 H atoms may be replaced by F,
- Hal is F, Cl, Br or I,
- 15 n is 0, 1 or 2;
- In lu D is phenyl, pyridyl or thienyl, each of which is monosubstituted or disubstituted by Hal,
- 20 R¹ is H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, N₃, ethynyl, vinyl, allyloxy, -OCOR³, NHCOA, NHSO₂A, H-C≡C-CH₂-, CH₃-C≡C-CH₂-O-, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂NH₂ or -O-CH₂-CH(OH)-CH₂Het',
- 25 R² is H, =O, OH, OA or alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms,
- R¹ and R² together are alternatively a spirocyclically bonded 3- to 6-membered carbocyclic ring,
- 30 R³ is H or A,
- R⁴ is H or A,
- 35  is pyrrolidine-1,2-diyl, piperidine-1,2-diyl, oxazolidine-3,4- or 3,5-diyl, thiazolidine-3,4-diyl, 2,5-dihydro-1H-pyrrole-1,5-diyl, 1,3-dioxolane-4,5-diyl, 1,3-oxazinane-

25

- 3,4-diyl, piperazine-1,4-diyl, tetrahydrofuran-3,4-diyl or azetidine-1,2-diyl,
- 5 G is $(\text{CH}_2)_n$ or $(\text{CH}_2)_n\text{NH}$,
- X is CONH, COCH_2 , CO or COO,
- Y is 1,3- or 1,4-phenylene which is unsubstituted or mono-substituted or disubstituted by methyl, trifluoromethyl, ethyl, propyl, Cl or F,
- 10 T is morpholin-4-yl which is monosubstituted or disubstituted by carbonyl oxygen,
- Het' is a saturated 3-6-membered heterocyclic ring having from 1 to 3 N and/or O atoms, which may be unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by carbonyl oxygen, Hal, A, OH, NH_2 , NO_2 , CN, COOA or CONH_2 ,
- 15 A is unbranched or branched alkyl having 1-10 carbon atoms and in which 1-7 H atoms may be replaced by F,
- Hal is F, Cl, Br or I,
- 20 n is 0, 1 or 2;
- D is phenyl, pyridyl or thienyl, each of which is monosubstituted or disubstituted by Hal,
- R¹ is ethynyl, vinyl, allyloxy, $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-O-}$, $\text{-O-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{OH}$, $\text{-O-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{NH}_2$ or $\text{-O-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{Het'}$,
- 25 R² is H or OH,
- R¹ and R² together are alternatively a spirocyclically bonded 3- to 6-membered carbocyclic ring,
- 30 R³ is H or A,
- R⁴ is H or A,
-  is pyrrolidine-1,2-diyl, piperidine-1,2-diyl, oxazolidine-3,4- or 3,5-diyl, thiazolidine-3,4-diyl, 2,5-dihydro-1H-pyrrole-1,5-diyl, 1,3-dioxolane-4,5-diyl, 1,3-oxazinane-
- 35

- 3,4-diyl, piperazine-1,4-diyl, tetrahydrofuran-3,4-diyl or azetidine-1,2-diyl,
- 5 G is $(\text{CH}_2)_n$ or $(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$,
 X is CONH, CO, COO or COCH_2 ,
 Y is 1,3- or 1,4-phenylene which is unsubstituted or mono-substituted or disubstituted by methyl, trifluoromethyl, ethyl, propyl, Cl or F,
- 10 T is piperidin-1-yl, piperidin-1-yl, 1H-pyridin-1-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, 1,3-oxazolidin-3-yl, 2H-pyridazin-2-yl, pyrazin-1-yl, azepan-1-yl or 2-azabicyclo-[2.2.2]octan-2-yl, each of which is monosubstituted or disubstituted by carbonyl oxygen or OA,
- 15 Het' is a saturated 3-6-membered heterocyclic ring having from 1 to 3 N and/or O atoms, which may be unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by carbonyl oxygen, Hal, A, OH, NH_2 , NO_2 , CN, COOA or CONH_2 ,
- 20 A is unbranched or branched alkyl having 1-10 carbon atoms and in which 1-7 H atoms may be replaced by F,
 Hal is F, Cl, Br or I,
 n is 0, 1 or 2;
- 25 in lw D is phenyl, pyridyl, thienyl, furyl or imidazolyl, each of which is monosubstituted or disubstituted by Hal,
 R¹ is H, =O, COOR^3 , OH, OA, NH_2 , alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, N_3 , ethynyl, vinyl, allyloxy, NHCOA , NHSO_2A , OCH_2COOA or OCH_2COOH ,
 R² is H, =O, OH, OA or alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms,
 R¹ and R² together are alternatively a spirocyclically bonded 3- to 6-membered carbocyclic ring,
 R³ is H or A,
 R⁴ is H or A,
- 35



is pyrrolidine-1,2-diyl, piperidine-1,2-diyl, oxa-

5

zolidine-3,4- or 3,5-diyl, thiazolidine-3,4-diyl, 2,5-dihydro-1H-pyrrole-1,5-diyl, 1,3-dioxolane-4,5-diyl, 1,3-oxazinane-3,4-diyl, piperazine-1,4-diyl, tetrahydrofuran-3,4-diyl or azetidine-1,2-diyl,

10

G is $(CH_2)_m$, $(CH_2)_mNH$ -, $-CH=CH-$ or $-CH=CH-CH=CH-$,

X is CONH, $COCH_2$ or $-CON(CH_2COOA)-$,

Y is pyridinediyl, piperidinediyl, cyclohexylene, or phenylene which is unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by A, OA, Cl, F, $COOCH_3$, $COOH$, phenoxy or aminocarbonyl,

15

T is morpholin-4-yl which is monosubstituted or disubstituted by carbonyl oxygen,

A is unbranched or branched alkyl having 1-10 carbon atoms and in which 1-7 H atoms may be replaced by F,

20

Hal is F, Cl, Br or I,

n is 0, 1 or 2;

25

and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

30

The compounds of the formula I and also the starting materials for the preparation thereof are, in addition, prepared by methods known per se, as described in the literature (for example in the standard works, such as Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), to be precise under reaction conditions which are known and suitable for the said reactions. Use can also be made here of variants which are known per se, but are not mentioned here in greater detail.

35

If desired, the starting materials can also be formed in situ so that they are not isolated from the reaction mixture, but instead are immediately converted further into the compounds of the formula I.

5 The starting compounds of the formulae II, III, IV, V and VI are generally known. If they are novel, they can, however, be prepared by methods known per se.

10 Compounds of the formula I can preferably be obtained by reacting compounds of the formula II with compounds of the formula III.

The reaction is generally carried out in an inert solvent, in the presence of
15 an acid-binding agent, preferably an alkali or alkaline earth metal hydroxide, carbonate or bicarbonate or another salt of a weak acid of the alkali or alkaline earth metals, preferably of potassium, sodium, calcium or caesium. It may also be favourable to add an organic base, such as triethylamine, dimethylaniline, pyridine or quinoline, or of an excess of the phenol
20 component of the formula II or of the alkylation derivative of the formula III. Depending on the conditions used, the reaction time is between a few minutes and 14 days, and the reaction temperature is between about 0° and 150°, normally between 20° and 130°.

25 Examples of suitable inert solvents are hydrocarbons, such as hexane, petroleum ether, benzene, toluene or xylene; chlorinated hydrocarbons, such as trichloroethylene, 1,2-dichloroethane, tetrachloromethane, chloroform or dichloromethane; alcohols, such as methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol or tert-butanol; ethers, such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran (THF) or dioxane; glycol ethers, such as ethylene glycol monomethyl or monoethyl ether or ethylene glycol
30 dimethyl ether (diglyme); ketones, such as acetone or butanone; amides, such as acetamide, dimethylacetamide or dimethylformamide (DMF);
35 nitriles, such as acetonitrile; sulfoxides, such as dimethyl sulfoxide

(DMSO); carbon disulfide; carboxylic acids, such as formic acid or acetic acid; nitro compounds, such as nitromethane or nitrobenzene; esters, such as ethyl acetate, or mixtures of the said solvents.

5 Compounds of the formula I can furthermore preferably be obtained by reacting compounds of the formula IV with compounds of the formula V. The reaction is generally carried out in an inert solvent and under conditions as indicated above.

10 In the compounds of the formula V, L is preferably Cl, Br, I or a free or reactively modified OH group, such as, for example, an activated ester, an imidazolide or alkylsulfonyloxy having 1-6 carbon atoms (preferably methylsulfonyloxy or trifluoromethylsulfonyloxy) or arylsulfonyloxy having
15 6-10 carbon atoms (preferably phenyl- or p-tolylsulfonyloxy).

Radicals of this type for activation of the carboxyl group in typical acylation reactions are described in the literature (for example in the standard works, such as Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of
20 Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;).

Activated esters are advantageously formed in situ, for example through addition of HOBt or N-hydroxysuccinimide.

25 The reaction is generally carried out in an inert solvent, in the presence of an acid-binding agent, preferably an organic base, such as DIPEA, triethylamine, dimethylaniline, pyridine or quinoline, or an excess of the carboxyl component of the formula V.

It may also be favourable to add an alkali or alkaline earth metal hydroxide, carbonate or bicarbonate or another salt of a weak acid of the alkali or
30 alkaline earth metals, preferably of potassium, sodium, calcium or caesium.

Depending on the conditions used, the reaction time is between a few minutes and 14 days, and the reaction temperature is between about -30°
35 and 140°, normally between -10° and 90°, in particular between about 0° and about 70°.

Suitable inert solvents are those mentioned above.

Compounds of the formula I can furthermore preferably be obtained by reacting compounds of the formula II with compounds of the formula VI.
5 The reaction is generally carried out in an inert solvent and under conditions as indicated above.

In the compounds of the formula VI, L is preferably Cl, Br, I or a free or reactively modified OH group, such as, for example, an activated ester, an
10 imidazolidine or alkylsulfonyloxy having 1-6 carbon atoms (preferably methylsulfonyloxy or trifluoromethylsulfonyloxy) or arylsulfonyloxy having 6-10 carbon atoms (preferably phenyl- or p-tolylsulfonyloxy).

Compounds of the formula I can furthermore preferably be obtained by reacting a compound of the formula D-NH₂, in which D is as defined in Claim 1, with a chloroformate derivative, for example 4-nitrophenyl chloroformate, to give a carbamate intermediate, and subsequently reacting this
15 with a compound of the formula II.

20 This is carried out under conditions as described above.

Compounds of the formula I can furthermore be obtained by liberating compounds of the formula I from one of their functional derivatives by
25 treatment with a solvolysing or hydrogenolysing agent.

Preferred starting materials for the solvolysis or hydrogenolysis are those which conform to the formula I, but contain corresponding protected amino and/or hydroxyl groups instead of one or more free amino and/or hydroxyl
30 groups, preferably those which carry an amino-protecting group instead of an H atom bonded to an N atom, in particular those which carry an R'-N group, in which R' is an amino-protecting group, instead of an HN group, and/or those which carry a hydroxyl-protecting group instead of the H atom
35 of a hydroxyl group, for example those which conform to the formula I, but

carry a -COOR" group, in which R" is a hydroxyl-protecting group, instead of a -COOH group.

5 It is also possible for a plurality of – identical or different – protected amino and/or hydroxyl groups to be present in the molecule of the starting material. If the protecting groups present are different from one another, they can in many cases be cleaved off selectively.

10 The term "amino-protecting group" is known in general terms and relates to groups which are suitable for protecting (blocking) an amino group against chemical reactions, but which are easy to remove after the desired chemical reaction has been carried out elsewhere in the molecule. Typical
15 of such groups are, in particular, unsubstituted or substituted acyl, aryl, aralkoxymethyl or aralkyl groups. Since the amino-protecting groups are removed after the desired reaction (or reaction sequence), their type and size are furthermore not crucial; however, preference is given to those having 1-20, in particular 1-8, carbon atoms. The term "acyl group" is to be
20 understood in the broadest sense in connection with the present process. It includes acyl groups derived from aliphatic, araliphatic, aromatic or heterocyclic carboxylic acids or sulfonic acids, and, in particular, alkoxy-carbonyl, aryloxy-carbonyl and especially aralkoxy-carbonyl groups. Examples
25 of such acyl groups are alkanoyl, such as acetyl, propionyl and butyryl; aralkanoyl, such as phenylacetyl; aroyl, such as benzoyl and tolyl; aryloxyalkanoyl, such as POA; alkoxy-carbonyl, such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, BOC (tert-butoxycarbonyl) and 2-iodoethoxycarbonyl; aralkoxy-carbonyl, such as CBZ ("carbo-
30 benzoxy"), 4-methoxybenzyloxycarbonyl and FMOC; and arylsulfonyl, such as Mtr. Preferred amino-protecting groups are BOC and Mtr, furthermore CBZ, Fmoc, benzyl and acetyl.

35 The term "hydroxyl-protecting group" is likewise known in general terms and relates to groups which are suitable for protecting a hydroxyl group

against chemical reactions, but are easy to remove after the desired chemical reaction has been carried out elsewhere in the molecule. Typical of such groups are the above-mentioned unsubstituted or substituted aryl, aralkyl or acyl groups, furthermore also alkyl groups. The nature and size
5 of the hydroxyl-protecting groups are not crucial since they are removed again after the desired chemical reaction or reaction sequence; preference is given to groups having 1-20, in particular 1-10, carbon atoms. Examples of hydroxyl-protecting groups are, inter alia, benzyl, 4-methoxybenzyl,
10 p-nitrobenzoyl, p-toluenesulfonyl, tert-butyl and acetyl, where benzyl and tert-butyl are particularly preferred.

The compounds of the formula I are liberated from their functional derivatives – depending on the protecting group used – for example using strong acids, advantageously using TFA or perchloric acid, but also using other strong inorganic acids, such as hydrochloric acid or sulfuric acid, strong organic carboxylic acids, such as trichloroacetic acid, or sulfonic acids,
15 such as benzene- or p-toluenesulfonic acid. The presence of an additional inert solvent is possible, but is not always necessary. Suitable inert solvents are preferably organic, for example carboxylic acids, such as acetic acid, ethers, such as tetrahydrofuran or dioxane, amides, such as DMF,
20 halogenated hydrocarbons, such as dichloromethane, furthermore also alcohols, such as methanol, ethanol or isopropanol, and water. Mixtures of the above-mentioned solvents are furthermore suitable. TFA is preferably used in excess without addition of a further solvent, and perchloric acid is preferably used in the form of a mixture of acetic acid and 70% perchloric
25 acid in the ratio 9:1. The reaction temperatures for the cleavage are advantageously between about 0 and about 50°, preferably between 15 and 30° (room temperature).

The BOC, OBut and Mtr groups can, for example, preferably be cleaved
35 off using TFA in dichloromethane or using approximately 3 to 5N HCl in dioxane at 15-30°, and the FMOC group can be cleaved off using an

approximately 5 to 50% solution of dimethylamine, diethylamine or piperidine in DMF at 15-30°.

5 Protecting groups which can be removed hydrogenolytically (for example CBZ, benzyl or the liberation of the amidino group from the oxadiazole derivative thereof) can be cleaved off, for example, by treatment with hydrogen in the presence of a catalyst (for example a noble-metal catalyst, such as palladium, advantageously on a support, such as carbon). Sult-
10 able solvents here are those indicated above, in particular, for example, alcohols, such as methanol or ethanol, or amides, such as DMF. The hydrogenolysis is generally carried out at temperatures between about 0 and 100° and pressures between about 1 and 200 bar, preferably at
15 20-30° and 1-10 bar. Hydrogenolysis of the CBZ group succeeds well, for example, on 5 to 10% Pd/C in methanol or using ammonium formate (instead of hydrogen) on Pd/C in methanol/DMF at 20-30°.

20 Examples of suitable inert solvents are hydrocarbons, such as hexane, petroleum ether, benzene, toluene or xylene; chlorinated hydrocarbons, such as trichloroethylene, 1,2-dichloroethane, tetrachloromethane, trifluoromethylbenzene, chloroform or dichloromethane; alcohols, such as methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol or tert-butanol;
25 ethers, such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran (THF) or dioxane; glycol ethers, such as ethylene glycol monomethyl or monoethyl ether or ethylene glycol dimethyl ether (diglyme); ketones, such as acetone or butanone; amides, such as acetamide, dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone (NMP) or dimethylformamide (DMF); nitriles, such as
30 acetonitrile; sulfoxides, such as dimethyl sulfoxide (DMSO); carbon disulfide; carboxylic acids, such as formic acid or acetic acid; nitro compounds, such as nitromethane or nitrobenzene; esters, such as ethyl acetate, or
35 mixtures of the said solvents.

Esters can be saponified, for example, using acetic acid or using NaOH or KOH in water, water/THF or water/dioxane, at temperatures between 0 and 100°.

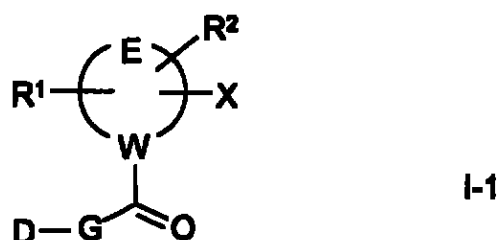
5 Free amino groups can furthermore be acylated in a conventional manner using an acid chloride or anhydride or alkylated using an unsubstituted or substituted alkyl halide or reacted with $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$, advantageously in an inert solvent, such as dichloromethane or THF and/or in the presence
10 of a base, such as triethylamine or pyridine, at temperatures between -60 and +30°.

A base of the formula I can be converted into the associated acid-addition
15 salt using an acid, for example by reaction of equivalent amounts of the base and the acid in an inert solvent, such as ethanol, followed by evaporation. Suitable acids for this reaction are, in particular, those which give physiologically acceptable salts. Thus, it is possible to use inorganic acids, for example sulfuric acid, nitric acid, hydrohalic acids, such as hydrochloric
20 acid or hydrobromic acid, phosphoric acids, such as orthophosphoric acid, or sulfamic acid, furthermore organic acids, in particular aliphatic, alicyclic, araliphatic, aromatic or heterocyclic monobasic or polybasic carboxylic, sulfonic or sulfuric acids, for example formic acid, acetic acid, propionic
25 acid, pivalic acid, diethylacetic acid, malonic acid, succinic acid, pimelic acid, fumaric acid, maleic acid, lactic acid, tartaric acid, malic acid, citric acid, gluconic acid, ascorbic acid, nicotinic acid, isonicotinic acid, methane- or ethanesulfonic acid, ethanedisulfonic acid, 2-hydroxyethanesulfonic
30 acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, naphthalenemono- and -disulfonic acids, and laurylsulfonic acid. Salts with physiologically unacceptable acids, for example picrates, can be used for the isolation and/or purification of the compounds of the formula I.

35 On the other hand, compounds of the formula I can be converted into the corresponding metal salts, in particular alkali metal or alkaline earth metal

salts, or into the corresponding ammonium salts using bases (for example sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate or potassium carbonate). It is also possible to use physiologically acceptable organic bases, such as, for example, ethanolamine.

The invention also relates to the intermediate compounds of the formula I-1



In which

D is phenyl, pyridyl, thienyl, furyl or imidazolyl, each of which is monosubstituted or disubstituted by Hal,

R¹ is H, OH, OA, alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms or ethynyl,

R² is H, OH, OA or alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms,



is pyrrolidine-1,2-diyl, piperidine-1,2-diyl, oxazolidine-3,4-

or 3,5-diyl,

G is (CH₂)_n, (CH₂)_nNH-, -CH=CH- or -CH=CH-CH=CH-;

X is COOH,

A is alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms,

Hal is F, Cl, Br or I,

n is 0, 1 or 2,

and isomers and salts thereof.

Particular preference is given to compounds selected from the group consisting of

3-(4-chlorophenylcarbamoyl)oxazolidine-4-carboxylic acid,
3-(5-chlorothiophene-2-carbonyl)oxazolidine-5-carboxylic acid,
and isomers and salts thereof.

The compounds are described in Example 2.

5

The invention furthermore relates to the compounds

(2R,4S)-BOC-4-ethynyl-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid,

(2R,4R)-BOC-4-ethynyl-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid,

10

alkyl (2R,4S)-BOC-4-ethynyl-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylate,

alkyl (2R,4R)-BOC-4-ethynyl-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylate,

where alkyl has 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms,

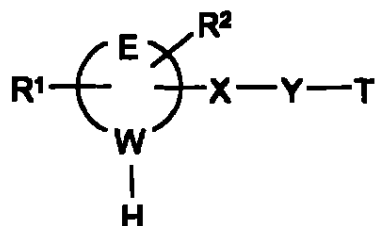
and isomers and salts thereof.

15

The preparation is described in Example 8a.

The invention also relates to the intermediate compounds of the formula
I-2

20



I-2

25

In which

R^1 is H, =O, COOR^3 , OH, OA, NH_2 , alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6
carbon atoms, N_3 , ethynyl, vinyl, allyloxy, NHCOA , NHSO_2A ,
OCH₂COOA or OCH₂COOH,

30

R^2 is H, OH, OA or alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms,

R^1 and R^2 together are alternatively a spirocyclically bonded 3- to
6-membered carbocyclic ring,

35

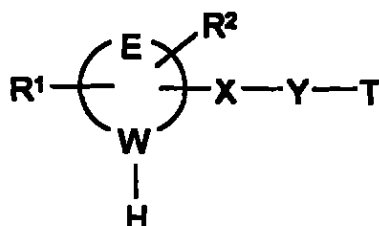
R^3 is H or A,

- 
 is pyrrolidine-1,2-diyl, piperidine-1,2-diyl, oxazolidine-3,4-
 or 3,5-diyl,
 5 X is CONH,
 Y is 1,3- or 1,4-phenylene which is unsubstituted or
 monosubstituted or disubstituted by methyl, trifluoromethyl,
 ethyl, propyl, Cl or F,
 10 T is piperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, 1*H*-pyridin-1-yl, morpholin-4-
 yl, piperazin-1-yl, 1,3-oxazolidin-3-yl, 2*H*-pyridazin-2-yl,
 pyrazin-1-yl, azepan-1-yl or 2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl,
 each of which is monosubstituted or disubstituted by carbonyl
 15 oxygen,
 A is alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms,
 Hal is F, Cl, Br or I,
 n is 0, 1 or 2,
 and isomers and salts thereof.

20

The invention also relates, in particular, to the intermediate compounds of the formula I-2a

25



I-2a

30

in which

- 35 R¹ is H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6
 carbon atoms, N₃, ethynyl, vinyl, allyloxy, NHCOA, NHSO₂A,
 OCH₂COOA or OCH₂COOH,
 R² is H, OH, OA or alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms,
 R³ is H or A,



is pyrrolidine-1,2-diy,

X is CONH,

5 Y is 1,3- or 1,4-phenylene which is unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by methyl, trifluoromethyl, ethyl, propyl, Cl or F,

10 T is piperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, 1*H*-pyridin-1-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, 1,3-oxazolidin-3-yl, 2*H*-pyridazin-2-yl, pyrazin-1-yl, azepan-1-yl or 2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl, each of which is monosubstituted or disubstituted by carbonyl oxygen,

15 A is alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms,

Hal is F, Cl, Br or I,

n is 0, 1 or 2,

and isomers and salts thereof.

20 Particular preference is given to the compounds selected from the group consisting of

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(*S*)-pyrrolidine-2-carboxamide,

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(*R*)-pyrrolidine-2-carboxamide,

25 *N*-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2*R*,4*R*)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(*R*)-4,4-dimethoxypyrrolidine-2-carboxamide,

30 *N*-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2*R*,4*R*)-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide,

and isomers and salts thereof.

The preparation is described, for example, in Example 1 and 7.

35

Compounds of the formula I according to the invention and the compounds of Claims 24 and 25 may be chiral owing to their molecular structure and may accordingly occur in various enantiomeric forms. They can therefore exist in racemic or in optically active form.

5

Since the pharmaceutical activity of the racemates or stereoisomers of the compounds according to the invention may differ, it may be desirable to use the enantiomers. In these cases, the end product or even the intermediates can be separated into enantiomeric compounds by chemical or physical measures known to the person skilled in the art or even employed as such in the synthesis.

10

15

In the case of racemic amines, diastereomers are formed from the mixture by reaction with an optically active resolving agent. Examples of suitable resolving agents are optically active acids, such as the R and S forms of tartaric acid, diacetyltartaric acid, dibenzoyltartaric acid, mandelic acid, malic acid, lactic acid, suitable N-protected amino acids (for example N-benzoylproline or N-benzenesulfonylproline), or the various optically active camphorsulfonic acids. Also advantageous is chromatographic enantiomer resolution with the aid of an optically active resolving agent (for example dinitrobenzoylphenylglycine, cellulose triacetate or other derivatives of carbohydrates or chirally derivatised methacrylate polymers immobilised on silica gel). Suitable eluents for this purpose are aqueous or alcoholic solvent mixtures, such as, for example, hexane/isopropanol/acetonitrile, for example in the ratio 82:15:3.

20

25

30

The invention furthermore relates to the use of the compounds of the formula I and the compounds of Claims 24 and 25 and/or physiologically acceptable salts thereof for the preparation of a medicament (pharmaceutical preparation), in particular by non-chemical methods. They can be converted here into a suitable dosage form together with at least one solid,

35

liquid and/or semi-liquid excipient or adjuvant and, if desired, in combination with one or more further active ingredients.

5 The invention furthermore relates to medicaments comprising at least one compound of the formula I or a compound of Claims 24 and 25 and/or pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, and, if desired, excipients and/or adjuvants.

10 These preparations can be used as medicaments in human or veterinary medicine. Suitable excipients are organic or inorganic substances which are suitable for enteral (for example oral), parenteral or topical administration and do not react with the novel compounds, for example water, vegetable oils, benzyl alcohols, alkylene glycols, polyethylene glycols, glycerol triacetate, gelatine, carbohydrates, such as lactose or starch, magnesium stearate, talc or Vaseline. Suitable for oral administration are, in particular, 15 tablets, pills, coated tablets, capsules, powders, granules, syrups, juices or drops, suitable for rectal administration are suppositories, suitable for parenteral administration are solutions, preferably oil-based or aqueous solutions, furthermore suspensions, emulsions or implants, and suitable for topical application are ointments, creams or powders or also as nasal 20 sprays. The novel compounds may also be lyophilised and the resultant lyophilisates used, for example, to prepare injection preparations. The preparations indicated may be sterilised and/or comprise adjuvants, such as lubricants, preservatives, stabilisers and/or wetting agents, emulsifying agents, salts for modifying the osmotic pressure, buffer substances, colorants and flavours and/or a plurality of further active ingredients, for example one or more vitamins.

35 The compounds of the formula I as well as the compounds of Claims 24 and 25 and physiologically acceptable salts thereof can be used for combating and preventing thromboembolic diseases, such as thromboses,

myocardial infarction, arteriosclerosis, inflammation, apoplexy, angina pectoris, restenosis after angioplasty, claudicatio intermittens, migraine, tumours, tumour diseases and/or tumour metastases.

5 In general, the substances according to the invention are preferably administered in doses between about 1 and 500 mg, in particular between 5 and 100 mg, per dosage unit. The daily dose is preferably between about 0.02 and 10 mg/kg of body weight. However, the specific dose for
10 each patient depends on a wide variety of factors, for example on the efficacy of the specific compound employed, on the age, body weight, general state of health, sex, on the diet, on the time and method of administration, on the excretion rate, medicament combination and severity of the particular disease to which the therapy applies. Oral administration is preferred.
15

The invention furthermore relates to medicaments comprising at least one
20 compound of the formula I or a compound of Claims 24 and 25 and/or pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, and at least one further medicament active ingredient.

25 The invention also relates to a set (kit) consisting of separate packs of
(a) an effective amount of a compound of the formula I or a compound of Claims 24 and 25 and/or pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in
30 all ratios,
and
(b) an effective amount of a further medicament active ingredient.

35 The set comprises suitable containers, such as boxes, individual bottles, bags or ampoules. The set may, for example, comprise separate

ampoules each containing an effective amount of a compound of the formula I or one of the compounds of Claims 24 and 25 and/or pharmaceutically usable derivatives, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios,
5 and an effective amount of a further medicament active ingredient in dissolved or lyophilised form.

10 The invention furthermore relates to the use of compounds of the formula I and the compounds of Claims 24 and 25 and/or pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios,
for the preparation of a medicament for the treatment of thromboses, myocardial infarction, arteriosclerosis, inflammation, apoplexy, angina pectoris,
15 restenosis after angioplasty, claudicatio intermittens, migraine, tumours, tumour diseases and/or tumour metastases,
In combination with at least one further medicament active ingredient.

20 The invention furthermore relates to a medicament comprising 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide and/or pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all
25 ratios, and aspirin.

The invention furthermore relates to the use of 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide and/or pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts
30 and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, for the preparation of a medicament for the treatment of thromboses, myocardial infarction, arteriosclerosis, inflammation, apoplexy, angina pectoris, restenosis after angioplasty, claudicatio intermittens, migraine, tumours,
35 tumour diseases and/or tumour metastases, in combination with aspirin.

Above and below, all temperatures are given in °C. In the following examples, 'conventional work-up' means that water is added if necessary, the pH is adjusted, if necessary, to between 2 and 10, depending on the constitution of the end product, the mixture is extracted with ethyl acetate or dichloromethane, the phases are separated, the organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated, and the product is purified by chromatography on silica gel and/or by crystallisation. R_f values on silica gel; eluent: ethyl acetate/methanol 9:1.

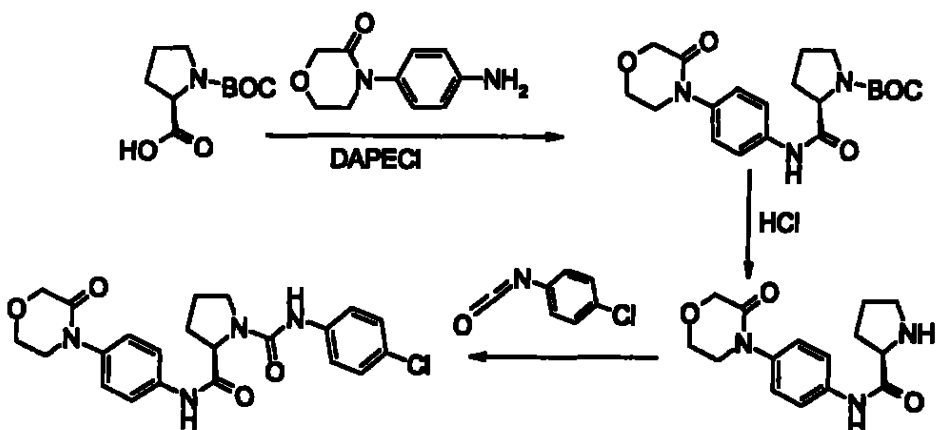
Mass spectrometry (MS): EI (electron impact ionisation) M⁺

FAB (fast atom bombardment) (M+H)⁺

ESI (electrospray ionisation) (M+H)⁺ (unless stated otherwise)

Example 1

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide ("A1") is prepared analogously to the following scheme:



1.1 0.8 g (5.2 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole hydrate, 1.12 g (5.2 mmol) of D-Boc-proline, 2 g (10.4 mmol) of N-(3-dimethylamino-propyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (DAPECI) and 1.26 ml of N-methylmorpholine are added successively to a solution of 1.0 g

(5.2 mmol) of 4-(4-aminophenyl)morpholin-3-one in 25 ml of dimethylformamide, and the resultant solution is stirred at room temperature for 12 hours. The reaction solution is subsequently evaporated to dryness under reduced pressure, the residue is taken up in 10 ml of 5% sodium hydrogencarbonate solution, and the sodium hydrogencarbonate solution is extracted twice with 10 ml of ethyl acetate each time. After the combined organic phases have been dried over sodium sulfate and the solvent has been stripped off, the solid residue is triturated with 20 ml of diethyl ether, giving 1.4 g of *tert*-butyl 2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenylcarbamoyl]pyrrolidine-1-carboxylate as a white powder; ESI 390.

1.2 40 ml of 4N hydrochloric acid in dioxane are added to a solution of 1.4 g (3.60 mmol) of *tert*-butyl 2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenylcarbamoyl]pyrrolidine-1-carboxylate in 20 ml of dioxane, and the mixture is stirred at room temperature for 12 hours. The precipitate is subsequently filtered off with suction and washed successively with 10 ml of dioxane and 10 ml of diethyl ether and dried under reduced pressure, giving 1.1 g of *N*-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]pyrrolidine-2-carboxamide hydrochloride as a white powder; ESI 290.

1.3 95 mg (0.61 mmol) of 4-chlorophenyl isocyanate are added to a solution of 200 mg (0.61 mmol) of *N*-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]pyrrolidine-2-carboxamide hydrochloride and 1 ml of triethylamine in 5 ml of methylene chloride, and the reaction solution is stirred at room temperature for two hours. The reaction solution is subsequently washed with 5 ml of 1N hydrochloric acid and 5 ml of water, and the methylene chloride solution is dried over sodium sulfate. After the solvent has been stripped off under reduced pressure, the crude product is recrystallised from ethanol/diethyl ether, giving 120 mg of the title compound ("A1") as a white powder; ESI 443; m.p. 227.6°.

The following compounds are obtained analogously

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-(R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 457, m.p. 147° (decomposition);

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 461, m.p. 155°;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 461;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-trifluoromethyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 511, m.p. 147°;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(R)-piperidine-1,2-dicarboxamide, ESI 471, m.p. 140°;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide, m.p. 221°;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)phenyl]]-(R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 438, m.p. 227°;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(S)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 457; m.p. 174°;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-4,4-difluoro-(R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 473;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 455;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-3-methoxy-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 467.

Example 1a

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(R)-1-(5-chlorothiophene-2-carbonyl)-pyrrolidine-2-carboxamide ("AB1")

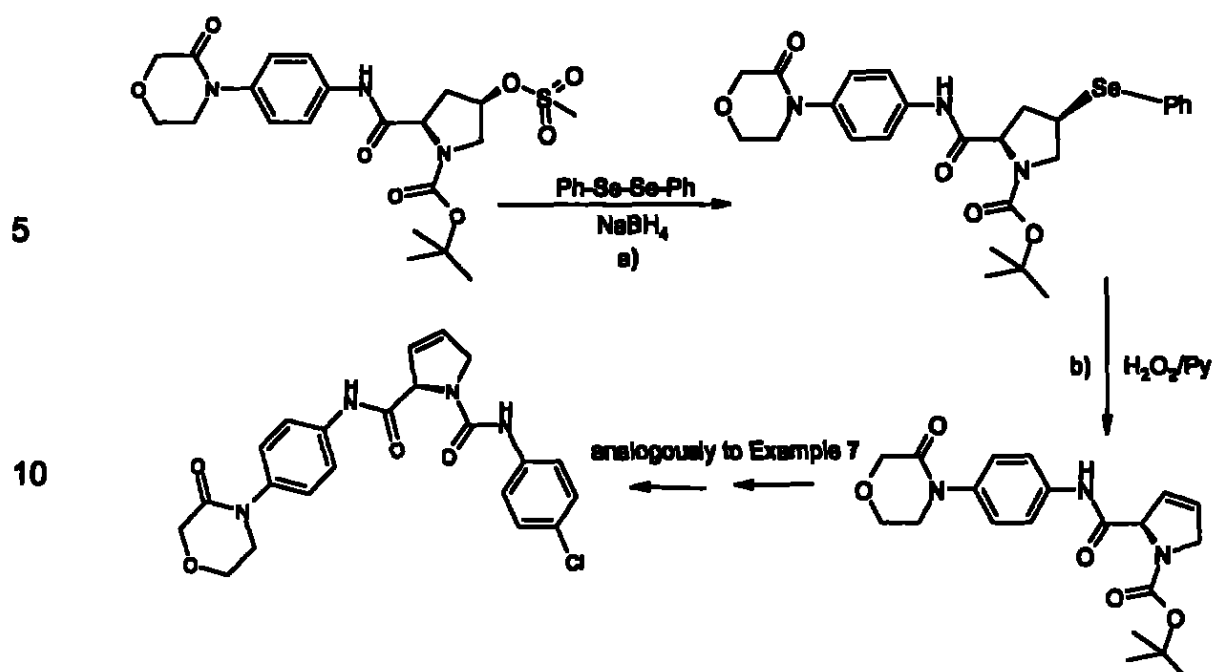
0.71 g (4.66 mmol) of 1-hydroxybenzotriazole hydrate, 0.76 g
(4.66 mmol) of 5-chlorothiophenecarboxylic acid, 1.79 g (9.33 mmol) of
N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (DAPECI)
and 1.13 ml of N-methylmorpholine are added successively to a solution
of 1.35 g (4.66 mmol) of N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]pyrrolidine-2-
carboxamide in 30 ml of dimethylformamide, and the resultant solution
is stirred at room temperature for 12 hours. The reaction solution is
subsequently evaporated to dryness under reduced pressure, the
residue is taken up in 10 ml of 5% sodium hydrogencarbonate solution,
and the sodium hydrogencarbonate solution is extracted twice with
10 ml of ethyl acetate each time. After the combined organic phases
have been dried over sodium sulfate and the solvent has been stripped
off, the solid residue is triturated with 20 ml of diethyl ether, giving 1.2 g
(59.4%) of "AB1", ESI 434; m.p. 195°.

The compound

N-[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(R)-1-(5-chlorothiophene-2-carbonyl)pyrrolidine-2-carboxamide, ESI 448; m.p. 113°
(decomposition)
is obtained analogously.

Example 1b

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(R)-2,5-dihydropyrrole-1,2-dicarboxamide is prepared as follows:



a) 0.19 g (5.1 mmol) of sodium borohydride (NaBH_4) is added under nitrogen to the suspension of 0.82 g (2.63 mmol) of diphenyl diselenide in 12 ml of tert-butanol, and the reaction mixture is refluxed for about one hour until the yellow reaction solution becomes colourless. The solution of 1.99 g (4.11 mmol) of *tert*-butyl (2R,4R)-4-methanesulfonyloxy-2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]carbamoylpyrrolidine-1-carboxylate (see Example 9.1) in 12 ml of tert-butanol is subsequently added dropwise at this temperature, and the reaction mixture is then left to reflux for 12 hours with stirring. After the reaction mixture has been cooled, the solvent is stripped off under reduced pressure, the residue is taken up in 20 ml of ethyl acetate, and the resultant solution is washed with 20 ml of water. Drying of the ethyl acetate phase over sodium sulfate and stripping off of the solvent gives 1.82 g (81.3%) of *tert*-butyl (1R,4R)-2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]carbamoyl-4-phenylselanylpyrrolidine-1-carboxylate, ESI 545.

b) 1 ml of 30% hydrogen peroxide (H_2O_2) is added dropwise at 0°C to the solution of 1.72 g (3.16 mmol) of the selenium compound prepared under a) and 0.4 ml of pyridine in 25 ml of methylene chloride. The reaction mixture is subsequently allowed to come to room temperature over the course

of two hours, 10 ml of 5% potassium hydrogensulfate solution are then added, the phases are separated, and the organic phase is washed with 10 ml of saturated sodium hydrogencarbonate solution. After the organic phase has been dried over sodium sulfate and the solvent has been
5 stripped off, the residue is chromatographed on silica gel, giving 0.73 g (59.7%) of *tert*-butyl (R)-2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenylcarbamoyl]-2,5-dihydropyrrole-1-carboxylate, ESI 388.

10 The further reaction is carried out analogously to Example 7, giving 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(R)-2,5-dihydropyrrole-1,2-dicarboxamide, ESI 441, m.p. 245°.

15 The following compounds are obtained analogously

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-1*H*-pyrazin-1-yl)phenyl]]-(R)-2,5-dihydropyrrole-1,2-dicarboxamide,

20 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-1*H*-pyridin-1-yl)phenyl]]-(R)-2,5-dihydropyrrole-1,2-dicarboxamide,

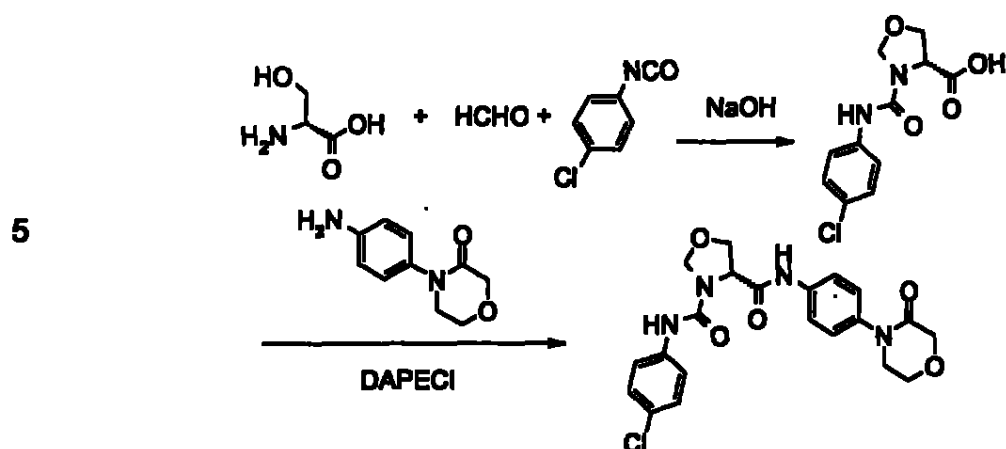
1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(R)-2,5-dihydropyrrole-1,2-dicarboxamide,

25 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(R)-2,5-dihydropyrrole-1,2-dicarboxamide.

Example 2

30 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(R)-oxazolidine-3,4-dicarboxamide ("A2") is prepared analogously to the following scheme:

35



2.1 1.49 ml (20.0 mmol) of 37% aqueous formaldehyde solution are added to a solution of 2.10 g (20.0 mmol) of D-serine in 10 ml of 1N aqueous sodium hydroxide solution. The resultant solution is left at 5°C for 18 hours. The solution is heated to 80°C, 6.14 g (40 mmol) of 4-chlorophenyl isocyanate are added, and the mixture is stirred at this temperature for one hour. The mixture is allowed to cool, and the precipitate formed is filtered off. The filtrate is acidified using 1N HCl, and the precipitate formed is filtered off and dried, giving (R)-3-(4-chlorophenylcarbamoyl)oxazolidine-4-carboxylic acid as a colourless solid; ESI 271.

2.2 498 mg (2.60 mmol) of *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (DAPECI) are added to a solution of 541 mg (2.00 mmol) of (R)-3-(4-chlorophenylcarbamoyl)oxazolidine-4-carboxylic acid and 384 mg (2.00 mmol) of 4-(4-aminophenyl)morpholin-3-one in 4 ml of dimethylformamide (DMF), and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is added to saturated sodium hydrogencarbonate solution, and the precipitate formed is filtered off, giving 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(R)-oxazolidine-3,4-dicarboxamide ("A2") as a colourless solid; ESI 461.

The following compounds are obtained analogously

35 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(R)-oxazolidine-3,4-dicarboxamide, ESI 459;

3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(4R,5S)-5-methyloxazolidine-3,4-dicarboxamide, ESI 459;

3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(4R,5S)-5-methyloxazolidine-3,4-dicarboxamide, ESI 473;

5 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(R)-oxazolidine-3,4-dicarboxamide, ESI 439;

3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(4R,5S)-5-methyloxazolidine-3,4-dicarboxamide, ESI 453;

10 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[3-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(4R,5S)-5-methyloxazolidine-3,4-dicarboxamide, ESI 477;

3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[3-chloro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(4R,5S)-5-methyloxazolidine-3,4-dicarboxamide, ESI 477;

15 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(4R,5R)-5-methyloxazolidine-3,4-dicarboxamide, ESI 473;

3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)phenyl]]-(4R,5S)-5-methyloxazolidine-3,4-dicarboxamide, ESI 454;

20 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)phenyl]]-(R)-oxazolidine-3,4-dicarboxamide, ESI 440;

3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[3-chloro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(R)-oxazolidine-3,4-dicarboxamide, ESI 473.

25 **Example 2a**

An analogous procedure to Example 2 starting from (R)-cleonine

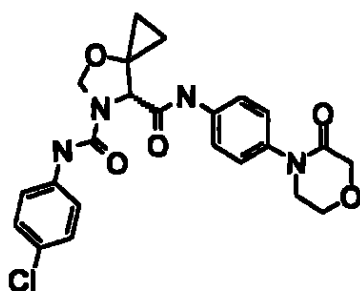


gives the following compound

35 6-N-[(4-chlorophenyl)]-7-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-4-oxa-6-azaspiro[2.4]heptane-6,7-dicarboxamide

50

5

**Example 3**

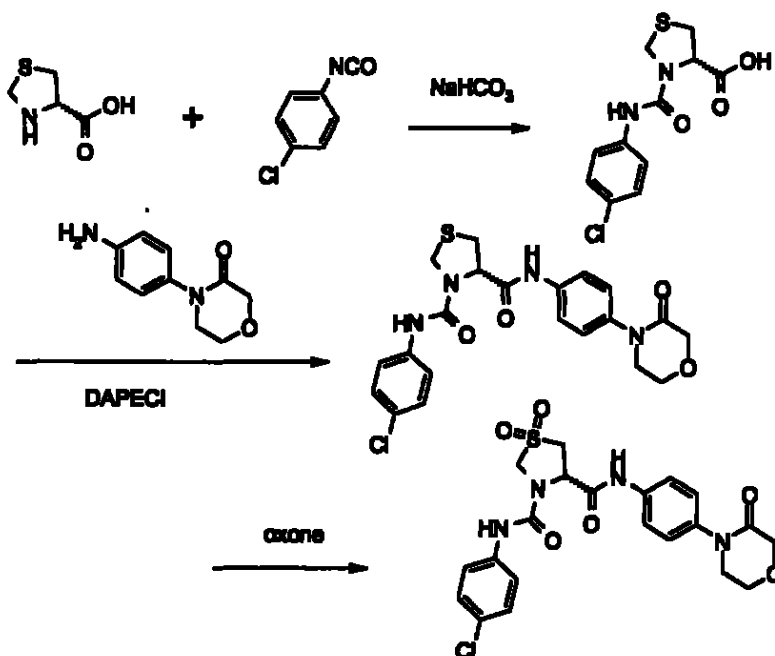
10

3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(S)-thiazolidine-3,4-dicarboxamide ("A3") and

15

3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(S)-1,1-dioxo-1 λ^6 -thiazolidine-3,4-dicarboxamide ("A4") are prepared analogously to the following scheme:

20



25

30

35

3.1 A solution of 4.54 g (54.0 mmol) of sodium hydrogencarbonate and 3.60 g (27.0 mmol) of 2-(S)-thiazolidine-4-carboxylic acid in 50 ml of water is heated to 80°C, and 8.46 g (54.0 mmol) of 4-chlorophenyl isocyanate are added. The reaction mixture is stirred at this temperature for 1 hour. The mixture is allowed to cool, and the precipitate formed is

filtered off. The filtrate is acidified using 1N HCl, and the precipitate formed is filtered off and dried, giving (S)-3-(4-chlorophenylcarbamoyl)thiazolidine-4-carboxylic acid as a colourless solid; ESI 287.

5 3.2 498 mg (2.60 mmol) of *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (DAPECI) are added to a solution of 573 mg (2.00 mmol) of (S)-3-(4-chlorophenylcarbamoyl)thiazolidine-4-carboxylic acid and 384 mg (2.00 mmol) of 4-(4-aminophenyl)morpholin-3-one in 4 ml
10 of dimethylformamide (DMF), and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is added to saturated sodium hydrogencarbonate solution, and the precipitate formed is filtered off, giving 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(S)-
15 thiazolidine-3,4-dicarboxamide ("A3") as a colourless solid; ESI 461.

3.3 A solution of 1.9 g of oxone in 30 ml of water is added to a suspension of 450 mg (0.976 mmol) of "A3" in 50 ml of methanol, and the reaction
20 mixture is stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture is added to water, and the precipitate formed is filtered off and dried, giving 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(S)-1,1-dioxo-1 λ^6 -thiazolidine-3,4-dicarboxamide ("A4") as a colourless solid; ESI 493.

25 The following compounds are obtained analogously

3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(S)-thiazolidine-3,4-dicarboxamide, ESI 475;

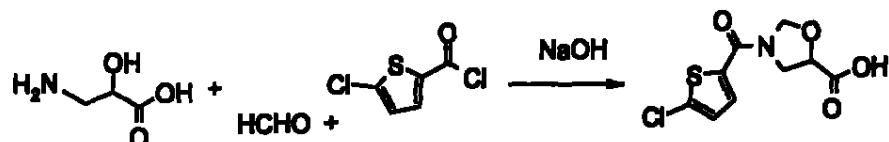
30 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(S)-1,1-dioxo-1 λ^6 -thiazolidine-3,4-dicarboxamide, ESI 507;

3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(R)-thiazolidine-3,4-dicarboxamide, ESI 455.

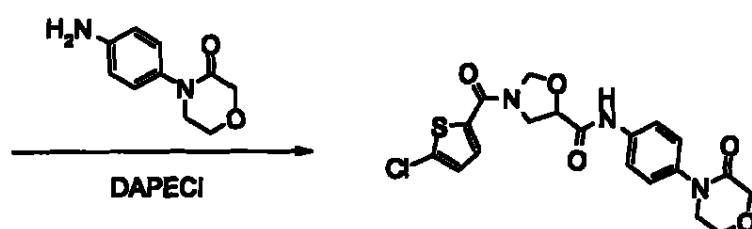
35 **Example 4**

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-3-(5-chlorothiophene-2-carbonyl)-oxazolidine-5-carboxamide ("A5") is prepared analogously to the following scheme:

5



10



15

4.1 1.48 ml (19.9 mmol) of 37% aqueous formaldehyde solution are added to a solution of 2.00 g (19.0 mmol) of DL-isoserine in 10 ml of 1N aqueous sodium hydroxide solution. The resultant solution is left at 5°C for 18 hours. A solution of 3.46 g (19.1 mmol) of 5-chlorothiophenecarbonyl chloride in 10 ml of acetone is added dropwise to this solution at an internal temperature of 0 - 5°C. During the dropwise addition, the pH is held at a value above 7 by addition of solid sodium hydrogencarbonate. When the addition is complete, the mixture is allowed to warm to room temperature, water is added, and the mixture is extracted with tert-butyl methyl ether. The aqueous phase is acidified using 1N HCl and extracted with tert-butyl methyl ether. This organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated, giving 3-(5-chlorothiophene-2-carbonyl)oxazolidine-5-carboxylic acid as a colourless solid; ESI 262.

20

25

30

4.2 479 mg (2.50 mmol) of *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (DAPECI) are added to a solution of 500 mg (1.91 mmol) of 3-(5-chlorothiophene-2-carbonyl)oxazolidine-5-carboxylic

35

acid and 367 mg (1.91 mmol) of 4-(4-aminophenyl)morpholin-3-one in 5 ml of dimethylformamide (DMF), and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is added to saturated sodium hydrogencarbonate solution, and the precipitate formed is filtered off, giving N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-3-(5-chlorothiophene-2-carbonyl)oxazolidine-5-carboxamide ("A5") as a colourless solid; ESI 436.

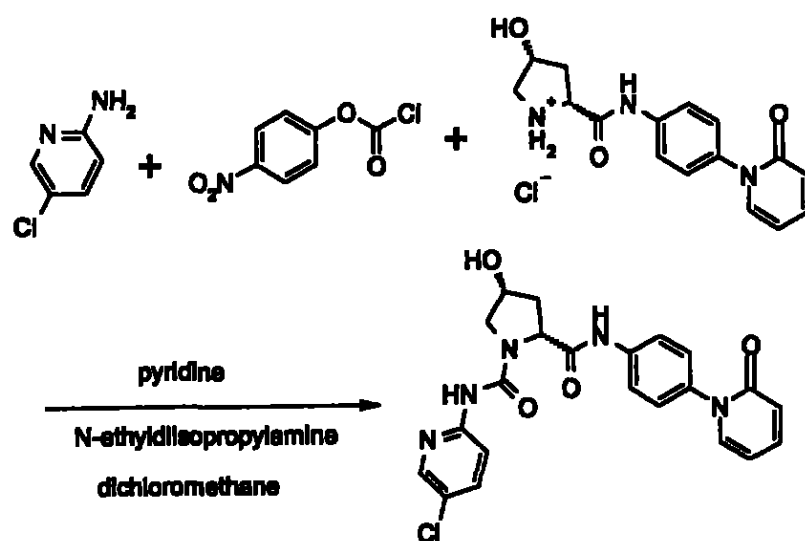
The following compounds are obtained analogously

N-[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-3-(5-chlorothiophene-2-carbonyl)oxazolidine-5-carboxamide, ESI 450;

N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]-3-(5-chlorothiophene-2-carbonyl)oxazolidine-5-carboxamide, ESI 430.

Example 5

1-N-[(5-chloropyridin-2-yl)]-2-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide ("A6") is prepared analogously to the following scheme:



894 mg (4.43 mmol) of 4-nitrophenyl chloroformate are added to a solution of 570 mg (4.43 mmol) of 2-amino-5-chloropyridine and 0.73 ml (9.0 mmol) of pyridine in 50 ml of dichloromethane, and the mixture is stirred at room temperature for 1 hour. 1.49 g (4.43 mmol) of (2R,4R)-4-hydroxy-2-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]carbamoyl]pyrrolidine chloride and 1.5 ml (9.0 mmol) of N-ethylisopropylamine are added to the resultant suspension, and the reaction mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated, and the residue is chromatographed on a silica-gel column with dichloromethane/methanol 95:5 as eluent, giving 1-N-[(5-chloropyridin-2-yl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide ("A6") as a colourless solid, ESI 454.

The following compounds are obtained analogously

1-N-[(5-chloropyridin-2-yl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 460;

1-N-[(5-chloropyridin-2-yl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 455;

1-N-[(5-chloropyridin-2-yl)]-2-N-[[3-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 472;

1-N-[(5-chloropyridin-2-yl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(R)-4,4-dimethoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 498;

1-N-[(5-chloropyridin-2-yl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(R)-4,4-dimethoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 504;

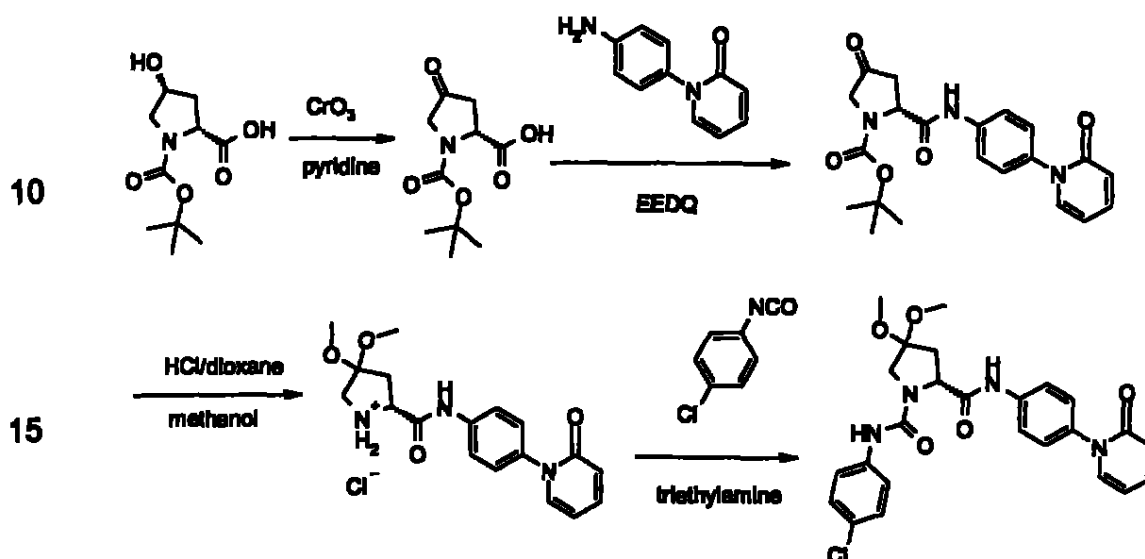
1-N-[(6-chloropyridin-3-yl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 454;

1-N-[(6-chloropyridin-3-yl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 455.

Example 6

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(R)-4,4-dimethoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide ("A7") is prepared analogously to the following scheme:

5



6.1 12.2 g (122 mmol) of chromium(VI) oxide are added to a mixture, held at 0°C, of 22 ml of pyridine and 50 ml of dichloromethane, and the mixture is stirred at the same temperature for 30 minutes. The solution is allowed to warm to room temperature, and a solution of 5.00 g of *cis*-Boc-4-hydroxy-D-proline in 80 ml of dichloromethane is added dropwise over the course of 5 minutes. After stirring at room temperature for 1 hour, the solution is filtered, and the filtrate is evaporated. The residue is partitioned between 1N HCl and *tert*-butyl methyl ether. The organic phase is dried over sodium sulfate, evaporated and recrystallised from diethyl ether/petroleum ether, giving Boc-4-keto-D-proline as a colourless solid; ESI 130.

6.2 742 mg (3.00 mmol) of ethyl 2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline-1-carboxylate (EEDQ) are added to a suspension of 459 mg (2.00 mmol) of Boc-4-keto-D-proline and 372 mg (2.00 mmol) of 1-(4-aminophenyl)-1H-

35

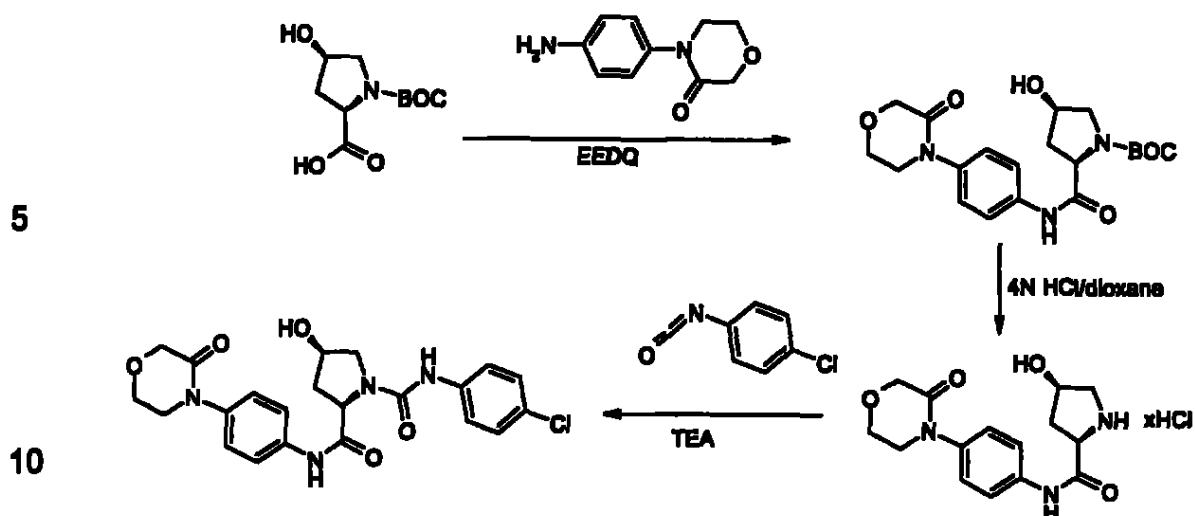
pyridin-2-one in 25 ml of toluene, and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. 200 ml of tert-butyl methyl ether are added, and the precipitate formed is filtered off. 200 ml of petroleum ether are added to the filtrate, and the resultant precipitate is filtered off, giving tert-butyl (R)-4-oxo-2-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenylcarbamoyl]pyrrolidine-1-carboxylate as a brownish solid; ESI 398.

6.3 10 ml of methanol are added to a suspension of 400 mg (1.01 mmol) of tert-butyl (R)-4-oxo-2-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenylcarbamoyl]pyrrolidine-1-carboxylate in 5 ml of 4N HCl in dioxane, and the mixture is stirred at room temperature for one hour. The reaction mixture is evaporated, giving (R)-4,4-dimethoxy-2-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenylcarbamoyl]pyrrolidinium chloride as a brownish solid; ESI 344.

6.4 0.12 ml of triethylamine and 127 mg (0.830 mmol) of 4-chlorophenyl isocyanate are added to a solution of 250 mg (0.658 mmol) of (R)-4,4-dimethoxy-2-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenylcarbamoyl]pyrrolidinium chloride in 10 ml of dichloromethane. After stirring at room temperature for one hour, the reaction mixture is evaporated, and the residue is chromatographed on a silica-gel column with dichloromethane/methanol 95:5 as eluent, giving 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]-(R)-4,4-dimethoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide ("A7") as a colourless solid; ESI 497.

Example 7

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide ("A8") is prepared analogously to the following scheme:



7.1 16 g (12.86 mmol) of ethyl 2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline-1-carboxylate (EEDQ) are added to a suspension of 15 g (64.86 mmol) of *cis*-N'-BOC-4-hydroxy-D-proline and 12.47 g (64.86 mmol) of 1-(4-aminophenyl)-1*H*-pyridin-2-one in 250 ml of toluene, and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The precipitated product is subsequently filtered off, washed successively with 50 ml of toluene and 50 ml of diethyl ether and dried in a desiccator, giving 24.5 g (93.2%) of *tert*-butyl (2*R*,4*R*)-4-hydroxy-2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]carbamoylpyrrolidine-1-carboxylate as a grey-white powder. ESI 406.

7.2 300 ml of 4*N* hydrochloric acid in dioxane are added to a solution of 15 g (37 mmol) of *tert*-butyl (2*R*,4*R*)-4-hydroxy-2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]carbamoylpyrrolidine-1-carboxylate in 200 ml of dioxane, and the mixture is stirred at room temperature for 12 hours. The precipitate is subsequently filtered off, washed with 50 ml of dioxane and 50 ml of diethyl ether and dried in a desiccator, giving 12.64 g (100%) of N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2*R*,4*R*)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide hydrochloride as a white powder. ESI 306.

7.3 12.64 g (36.98 mmol) of N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2*R*,4*R*)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide hydrochloride are suspended

In 1200 ml of dichloromethane, and 5.4 ml of triethylamine are added with cooling in an ice bath. The solution of 5.96 g (38.83 mmol) of 4-chlorophenyl isocyanate in 100 ml of dichloromethane is subsequently added dropwise to the mixture at 2°C over the course of 1.5 hours, and the reaction solution is then left to stir for a further 30 minutes with ice cooling. The dichloromethane solution is then washed successively with 100 ml of 1N hydrochloric acid and 100 ml of water and dried over sodium sulfate. After the drying agent has been filtered off and the methylene chloride solution has been evaporated to 1/3 of the original volume in a rotary evaporator, the precipitated product is filtered off, washed with 50 ml of petroleum ether and dried in a desiccator, giving 14.6 g (86%) of 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide ("A8") as a white powder, ESI 459; m.p. 216°.

The following compounds are obtained analogously

- 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 473; m.p. 250°;
- 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 453; m.p. 160°;
- 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 477; m.p. 235°;
- 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxopyrazin-1-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 454;
- 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 471;
- 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,3R)-3-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-
phenyl]]-(2R,3S)-3-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-
phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

5

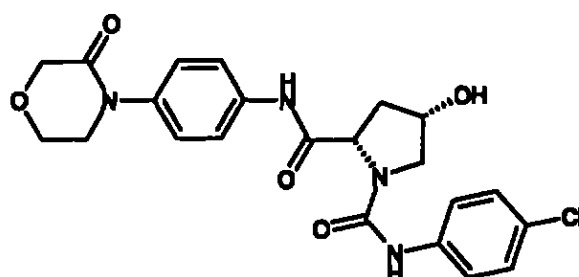
1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-3-methoxy-2H-pyridin-1-yl)-
phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 483.

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(2S,3S)-3-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 459;

10

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(2S,4S)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 459

15



20

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-methoxycarbonyl-4-(3-oxomorpho-
lin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-3-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 517,
m.p. 119; and therefrom by hydrolysis

25

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-carboxy-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-
phenyl]]-(2R,4R)-3-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 503, m.p.
145°.

30

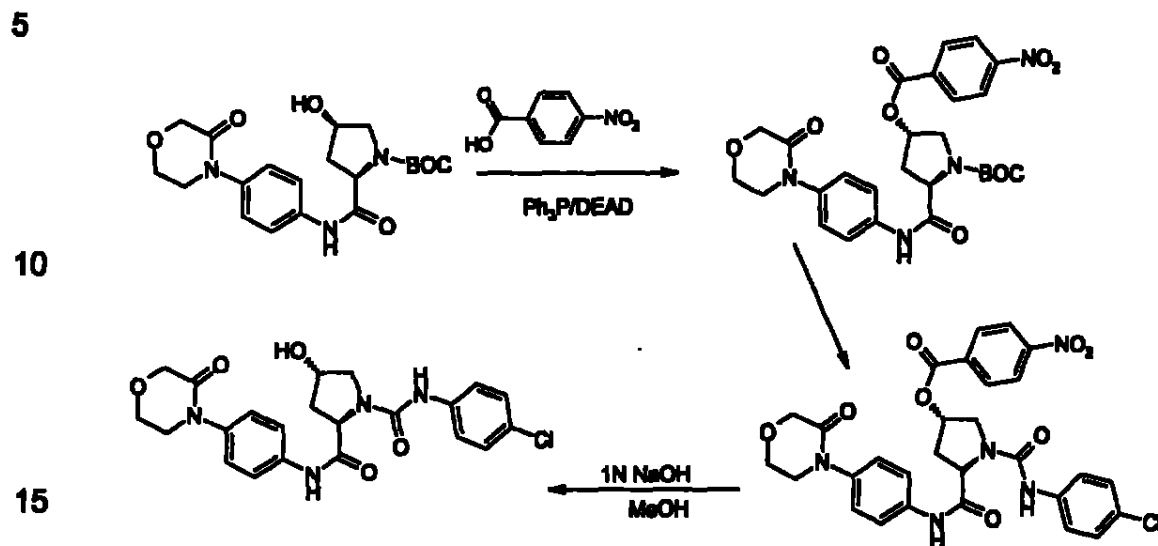
1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-methoxycarbonyl-4-(3-oxomorpho-
lin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, and
therefrom by hydrolysis

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-carboxy-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-
phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide.

35

Example 8

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4S)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide is prepared analogously to the following scheme:



8.1 5.51 ml (35 mmol) of diethyl azodicarboxylate (DEAD) are added dropwise at 0°C under nitrogen to a solution of 7.0 g (7.26 mmol) of *tert*-butyl (2R,4R)-4-hydroxy-2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]carbamoyl]pyrrolidine-1-carboxylate, 5.77 g (34.5 mmol) of *p*-nitrobenzoic acid and 9.18 g (35 mmol) of triphenylphosphine in 350 ml of tetrahydrofuran. The reaction mixture is subsequently left to stir at room temperature for 12 hours and evaporated to dryness under reduced pressure, 20 ml of methylene chloride are added to the residue, and the methylene chloride solution is washed successively with 10 ml of saturated sodium chloride solution and 10 ml of water and dried over sodium sulfate. After the drying agent has been filtered off and the solvent has been stripped off in a rotary evaporator, the residue is triturated with 30 ml of diethyl ether, giving 8.5 g (88.8%) of *tert*-butyl (2R,4S)-4-(4-nitrobenzoyloxy)-2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]carbamoyl]pyrrolidine-1-carboxylate as slightly yellow crystals, ESI 555.

8.2 Analogously to Example 7, reaction of *tert*-butyl (2R,4S)-4-(4-nitrobenzoyloxy)-2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenylcarbamoyl]pyrrolidine-1-carboxylate gives the compound (3S,5R)-1-(4-chlorophenylcarbamoyl)-5-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenylcarbamoyl]pyrrolidin-3-yl 4-nitrobenzoate as yellowish crystals, ESI 608.

8.3 0.075 ml of 1N sodium hydroxide solution is added with ice cooling to the solution of 50 mg (0.082 mmol) of (3S,5R)-1-(4-chlorophenylcarbamoyl)-5-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenylcarbamoyl]pyrrolidin-3-yl 4-nitrobenzoate in 2 ml of methanol, and the reaction mixture is stirred for 15 minutes. The precipitate is filtered off and washed with 2 ml of methanol and dried, giving 35 mg (93%) of 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4S)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide as colourless crystals, ESI 459, m.p. 243° (decomposition).

An analogous procedure gives

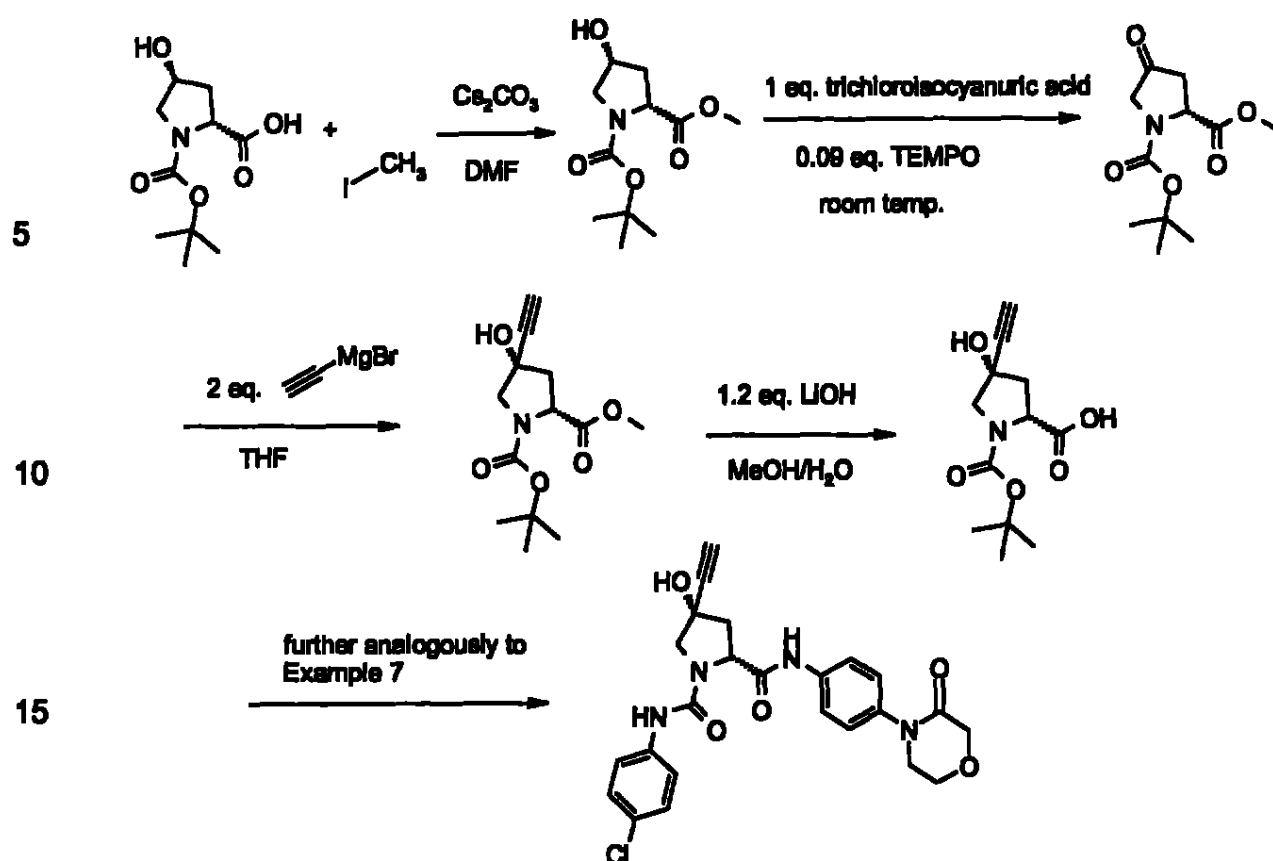
1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R, 3S, 4R)-3,4-dihydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 475, m.p. 247;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2S,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 459; m.p. 253°;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-3,4-dihydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide.

Example 8a

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4S)-4-ethynyl-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 483, is prepared analogously to the following scheme:



20 The following compounds are obtained analogously

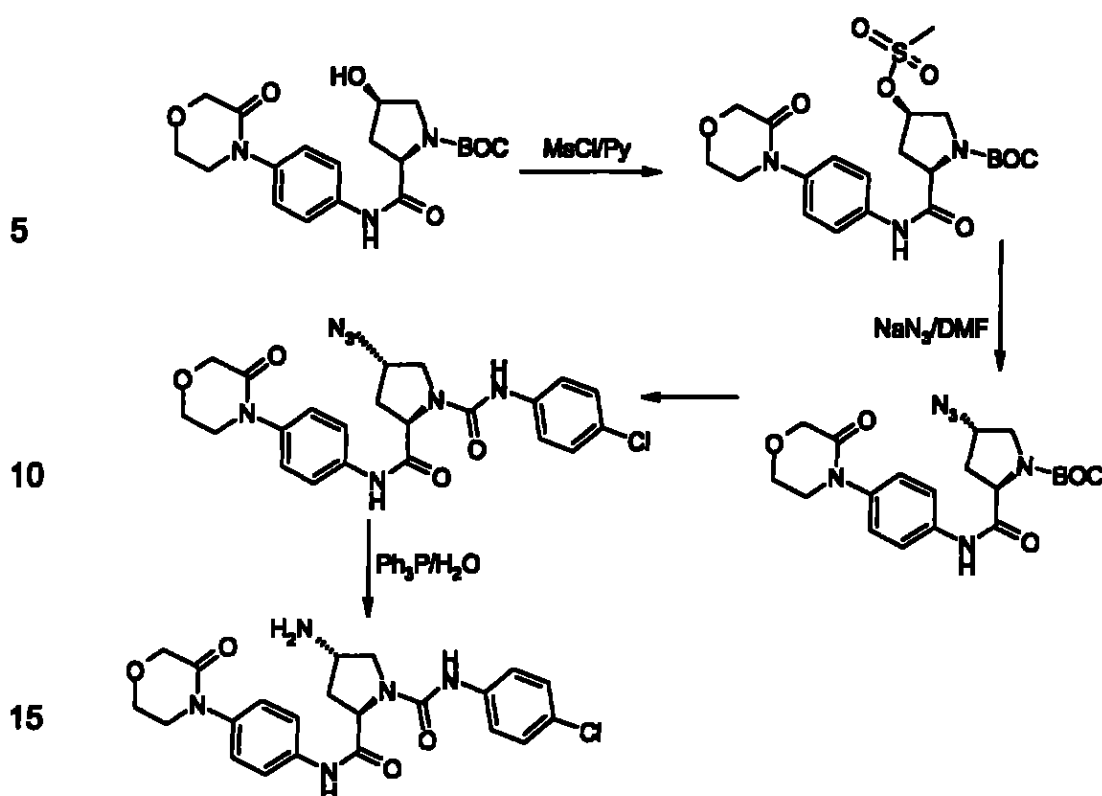
1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-1H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(2R,4S)-4-ethynyl-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 477;

25 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)phenyl]]-(2R,4S)-4-ethynyl-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 478.

Example 9

30 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4S)-4-azidopyrrolidine-1,2-dicarboxamide ("A9") and 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4S)-4-aminopyrrolidine-1,2-dicarboxamide ("A10") are prepared analogously to the following scheme:

35



9.1 1.3 ml (16.65 mmol) of methanesulfonyl chloride are added drop-
 wise with ice cooling to a solution of 4.5 g (11.1 mmol) of *tert*-butyl
 (2R,4R)-4-hydroxy-2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]carbamoylpyrrolidine-
 1-carboxylate in 20 ml of pyridine, and the reaction solution is stirred at
 room temperature for 12 hours. The pyridine is subsequently stripped off
 under reduced pressure, 10 ml of saturated citric acid solution are added
 to the residue, and the acidic solution is extracted twice with 10 ml of
 methylene chloride each time. The combined organic phases are then
 washed with 10 ml of saturated sodium chloride solution and dried over
 sodium sulfate. Removal of the drying agent by filtration and stripping-off
 of the solvent gives 5.4 g (100%) of *tert*-butyl (2R,4R)-4-methanesulfonyl-
 oxy-2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]carbamoylpyrrolidine-1-carboxylate
 as a yellow oil, ESI 484.

9.2 A mixture of 5.4 g (11.7 mmol) of *tert*-butyl (2R,4R)-4-methane-
 sulfonyloxy-2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]carbamoylpyrrolidine-1-car-

boxylate and 3.69 g (56.8 mmol) of sodium azide in 50 ml of dimethylformamide (DMF) is stirred at 60°C for 12 hours. The insoluble matter is subsequently filtered off, and the filtrate is evaporated to dryness under reduced pressure. The residue is then dissolved in 20 ml of water, and the aqueous solution is extracted twice with 10 ml of methylene chloride each time. The combined methylene chloride extracts are finally washed once with 10 ml of saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. Removal of the drying agent by filtration and stripping-off of the solvent gives 4.8 g (100%) of *tert*-butyl (2R,4S)-4-azido-2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenylcarbamoyl]pyrrolidine-1-carboxylate as slightly yellow crystals, ESI 431.

9.3 Analogously to Example 7, reaction of *tert*-butyl (2R,4S)-4-azido-2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenylcarbamoyl]pyrrolidine-1-carboxylate gives the compound 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4S)-4-azidopyrrolidine-1,2-dicarboxamide ("A9") as a white powder, ESI 459, m.p. 145°.

9.4 A solution of 25 mg (0.052 mmol) of "A9" and 20.46 mg (0.08 mmol) of triphenylphosphine in a mixture of 0.5 ml of tetrahydrofuran and 0.5 ml of water is stirred at room temperature for 12 hours. After the precipitated triphenylphosphine oxide has been filtered off, the filtrate is evaporated to dryness, and the residue is purified by preparative HPLC (acetonitrile/water/0.1% trifluoroacetic acid), giving 12 mg (40%) of 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4S)-4-aminopyrrolidine-1,2-dicarboxamide ("10") as colourless crystals, ESI 458.

An analogous procedure gives the compounds

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-azidopyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 484, m.p. 125°;
1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-aminopyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 458, m.p. 110°;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-(2R,4S)-4-aminopyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 472, m.p. 218°.

5

Starting from the 4-amino compounds,

a) reaction with acetyl chloride gives the compounds

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4S)-4-acetaminopyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

10

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-acetaminopyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 458;

and analogously

15

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-(2R,4S)-4-acetaminopyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 514, m.p. 170°;

b) reaction with mesyl chloride gives the compounds

20

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4S)-4-methylsulfonylaminopyrrolidine-1,2-dicarboxamide and

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-methylsulfonylaminopyrrolidine-1,2-dicarboxamide;

25

c) reaction with butylsulfonyl chloride gives the compounds

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-butylsulfonylaminopyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

30

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4S)-4-butylsulfonylaminopyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 592;

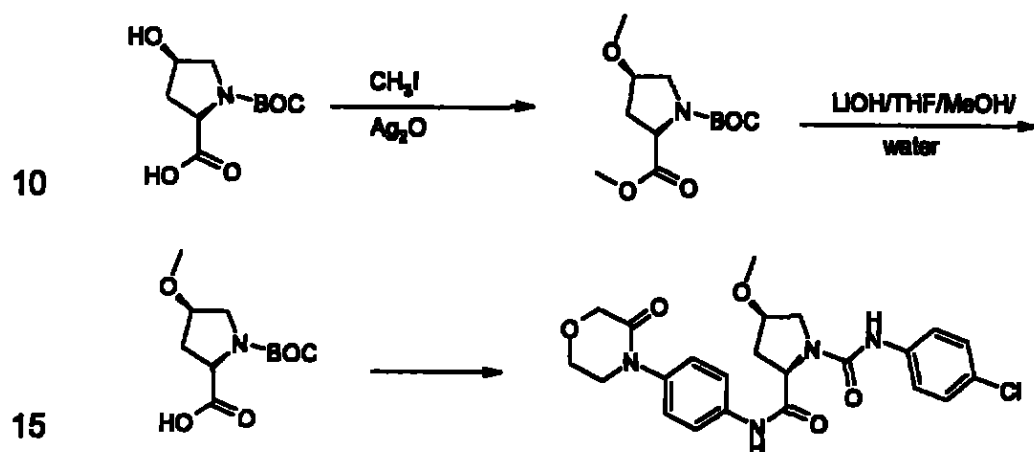
d) reaction with isobutyryl chloride gives the compound

35

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4S)-4-(2-methylpropanoylamino)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 542; m.p. 169.

Example 10

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-methoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide ("A11") is prepared analogously to the following scheme:



10.1 0.94 ml (15.1 mmol) of methyl iodide is added under nitrogen to a mixture of 1 g (4.32 mmol) of *cis*-N'-BOC-4-hydroxy-D-proline and 3.31 g (14.27 mmol) of silver oxide in 15 ml of acetone, and the reaction mixture is stirred at room temperature for 48 hours. The precipitate is subsequently filtered off, and the filtrate is evaporated to dryness under reduced pressure, giving 1 g (89.2%) of *cis*-N'-BOC-4-methoxy-D-proline methyl ester as a colourless oil, which is reacted further without further purification, ESI 260.

10.2 25 ml of methanol, 25 ml of water and 0.28 g (11.57 mmol) of lithium hydroxide are added to a solution of 1 g (3.85 mmol) of *cis*-N'-BOC-4-methoxy-D-proline methyl ester in 75 ml of tetrahydrofuran (THF), and the reaction solution is stirred at room temperature for 5 hours. The methanol and the THF are subsequently stripped off in a rotary evaporator, and the aqueous solution is extracted once by shaking with 10 ml of methylene chloride and acidified to pH 2 by means of saturated citric acid solution, and the acidic solution is extracted twice with 10 ml of

methylene chloride each time. Drying of the combined organic phases over sodium sulfate and stripping-off of the solvent gives 0.5 g (53%) of *cis*-N'-BOC-4-methoxy-D-proline as a pale oil, which gradually crystallises, ESI 246.

5

10.3 Analogously to Example 7, reaction of *cis*-N'-BOC-4-methoxy-D-proline gives the compound 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-methoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide ("A11") as a white powder, ESI 473, m.p. 133°.

10

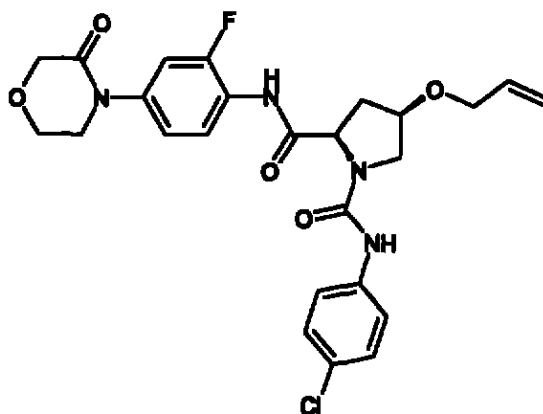
The following compounds are obtained analogously

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-allyloxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 517, m.p. 106°

15

20

25



1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-ethoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 487, m.p. 136°;

30

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-propoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 501, m.p. 106°;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-allyloxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 499, m.p. 100° and as by-product

35

2-N-allyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl-1-N-[(4-chlorophenyl)]-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 499;

47

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-(2R,4R)-4-methoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 487, m.p. 140°;

5 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-methoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 467, m.p. 133°;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-(2R,4R)-4-methoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 491, m.p. 109°;

10 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-methoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 468, m.p. 127°;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-(2R,4R)-4-methoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 491, m.p. 99°;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]]-(2R,4R)-4-methoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 485;

20 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-ethoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 482, m.p. 132°;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-(2R,4R)-4-ethoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 505, m.p. 131°;

25 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-(prop-2-ynyloxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 497, m.p. 120°;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-(but-2-ynyloxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

30 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-(2R,4R)-4-(prop-2-ynyloxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 515, m.p. 108°;

35 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-(2R,4S)-4-(prop-2-ynyloxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 515, m.p. 92°;

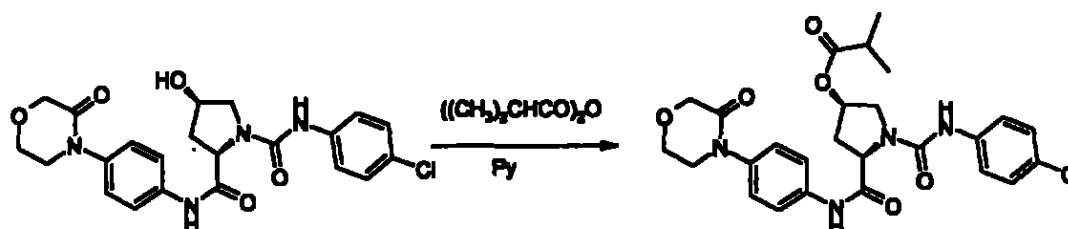
1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-(methoxycarbonylmethoxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 531, m.p. 106°; and therefrom by hydrolysis

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-(carboxymethoxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 517, m.p. 134°;

1-N-[(4-bromophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-methoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 536, m.p. 103°.

Example 11

(3R,5R)-1-(4-chlorophenylcarbamoyl)-5-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenylcarbamoyl]pyrrolidin-3-yl isobutyrate ("A12") is prepared analogously to the following scheme:



A solution of 0.2 g (0.44 mmol) of "A8" and 0.146 ml of isobutyric anhydride in 1 ml of pyridine is stirred at room temperature for 12 hours. 10 ml of ethyl acetate are subsequently added to the reaction mixture, and the ethyl acetate solution is washed successively with 5 ml of 1N hydrochloric acid and 5 ml of saturated sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. Removal of the drying agent by filtration and stripping-off of the solvent gives 183 mg (79.3%) of (3R,5R)-1-(4-chlorophenylcarbamoyl)-5-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenylcarbamoyl]pyrrolidin-3-yl isobutyrate ("12") as white crystals, ESI 529, m.p. 129°.

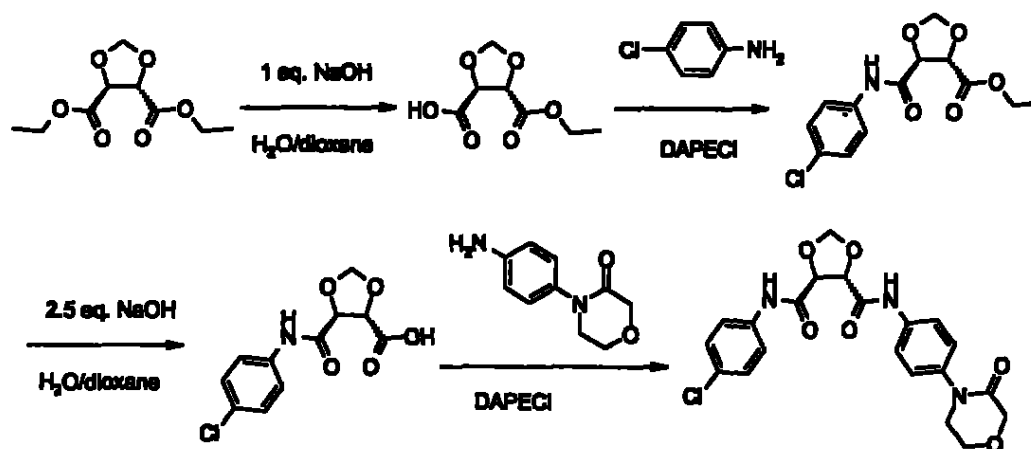
The following compounds are obtained analogously

(3R,5R)-1-(4-chlorophenylcarbamoyl)-5-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenylcarbamoyl]pyrrolidin-3-yl proplionate, ESI 515;

(3R,5R)-1-(4-chlorophenylcarbamoyl)-5-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenylcarbamoyl]pyrrolidin-3-yl acetate, ESI 501, m.p. 148°.

Example 12

4-N-[(4-chlorophenyl)]-5-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-1,3-dioxolane-4,5-dicarboxamide is prepared analogously to the following scheme:



The following compounds are obtained analogously

4-N-[(4-chlorophenyl)]-5-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-1,3-dioxolane-4,5-dicarboxamide,

4-N-[(4-chlorophenyl)]-5-N-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-1,3-dioxolane-4,5-dicarboxamide, ESI 440;

4-N-[(4-chlorophenyl)]-5-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-1,3-dioxolane-2,2-dimethyl-4,5-dicarboxamide, ESI 474;

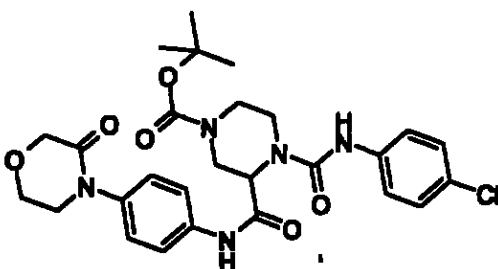
4-N-[(4-chlorophenyl)]-5-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-1,3-dioxolane-2,2-dimethyl-4,5-dicarboxamide, ESI 488;

4-N-[(4-chlorophenyl)]-5-N-[[4-(2-oxo-1H-pyridin-1-yl)phenyl]]-1,3-dioxolane-2,2-dimethyl-4,5-dicarboxamide, ESI 468.

Example 13

Analogously to Example 7, reaction of N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1-BOC-piperazine-2-carboxamide with 4-chlorophenyl isocyanate gives the compound

1-N-[4-chlorophenyl]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-1-BOC-piperazine-1,2-dicarboxamide



Removal of the BOC group gives

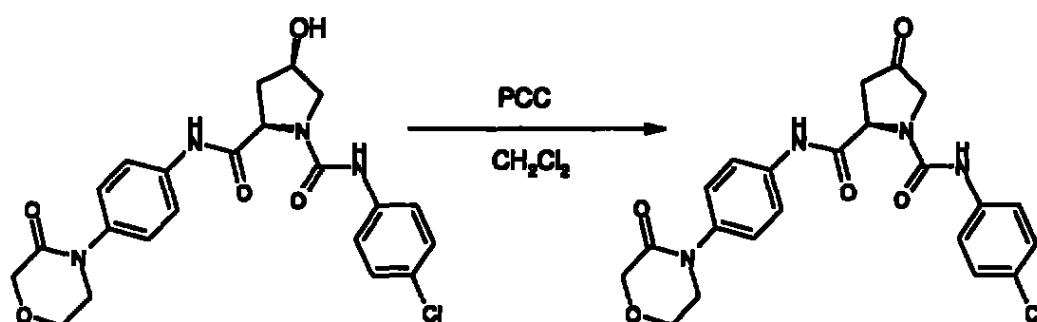
1-N-[4-chlorophenyl]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-piperazine-1,2-dicarboxamide.

Analogous reaction of 4-chlorophenyl isocyanate with N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazinane-4-carboxamide gives the compound

1-N-[4-chlorophenyl]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-1,3-oxazinane-3,4-dicarboxamide.

Example 13 - 1

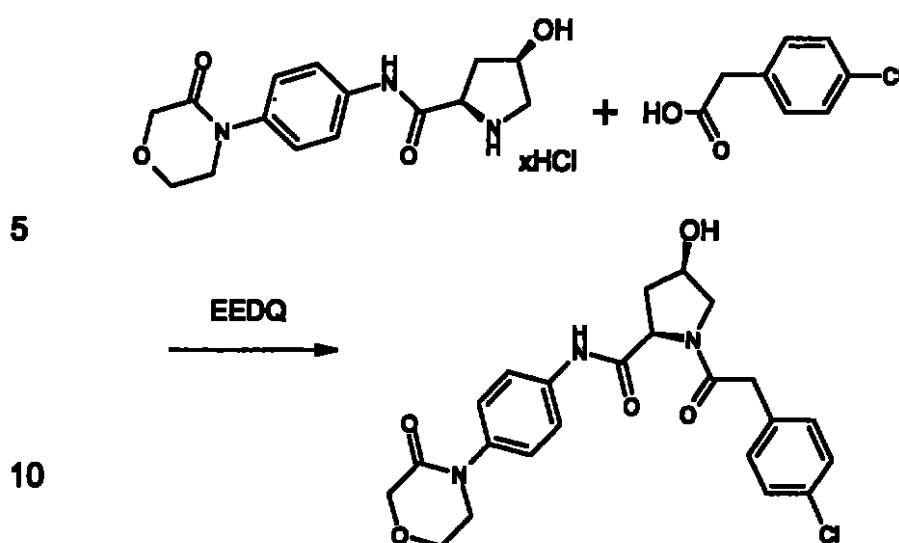
1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(R)-4-oxo-
pyrrolidine-1,2-dicarboxamide is prepared analogously to the following
scheme:



0.21 g (0.98 mmol) of pyridinium chlorochromate (PCC) is added to the solution of 0.3 g (0.65 mmol) of 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(1R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide (Example 7) in 15 ml of methylene chloride, and the reaction mixture is stirred at room temperature for 48 hours. The precipitate is subsequently filtered off, and the filtrate is washed three times with 20 ml of water each time and dried over sodium sulfate. After the solvent has been stripped off, the residue is purified by preparative HPLC, giving 140 mg (47%) of 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(R)-4-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxamide as a white powder, ESI 457, m.p. 154°.

Example 13 - 2

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[2-(4-chlorophenyl)acetyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide is prepared analogously to the following scheme:



15 0.25 g (1.46 mmol) of 4-chlorophenylacetic acid and 0.36 g (1.46 mmol) of ethyl 2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline-1-carboxylate (EEDQ) are added successively at room temperature to a solution of 0.5 g (1.46 mmol) of N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide (Example 7.2) and 0.2 ml of triethylamine in 20 ml of toluene. The resultant

20 reaction mixture is subsequently left to stir at room temperature for 12 hours, then washed successively with 10 ml of 1N hydrochloric acid and 10 ml of saturated sodium hydrogencarbonate solution, and the organic phase is dried over sodium sulfate. After the solvent has been stripped off,

25 the crude product is purified by preparative HPLC, giving 0.31 g (46.4%) of N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[2-(4-chlorophenyl)acetyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide as a white powder, ESI 458, m.p. 141°.

30 The following compounds are obtained analogously

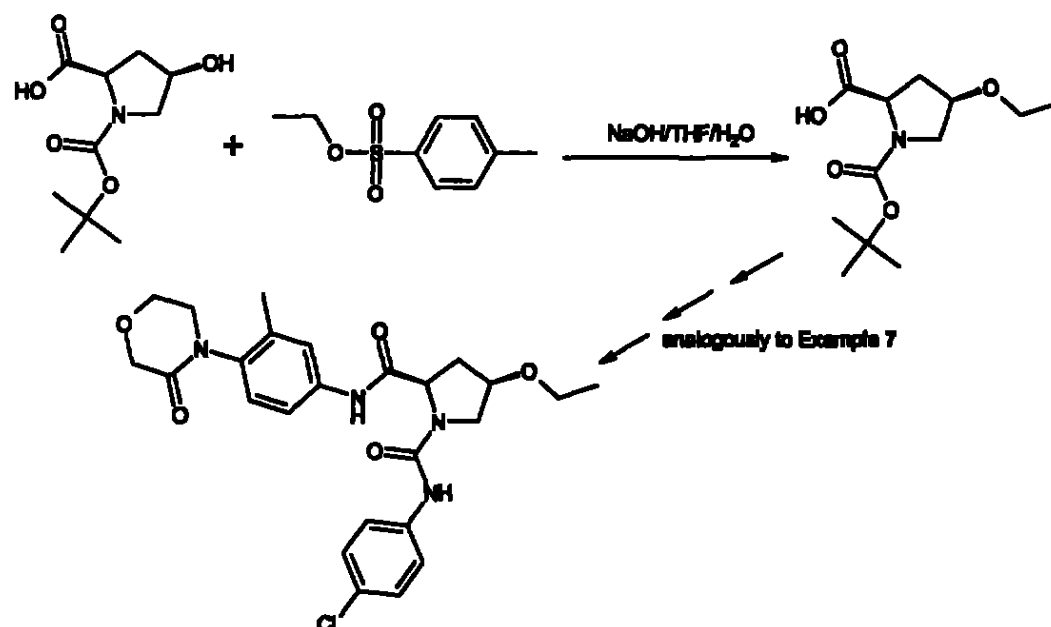
N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-(4-chlorobenzoyl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 444, m.p. 216°;

35 N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-(1-*H*-indol-3-yl-methanoyl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 449, m.p. 283°;

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-(1H-indol-6-yl-methanoyl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 449, m.p. 148°.

Example 13 - 3

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-ethoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide is prepared analogously to the following scheme:



A suspension of 5 g (21.62 mmol) of cis-N'-Boc-4-hydroxy-D-proline and 8.66 g (43.24 mmol) of ethyl 4-toluenesulfonate in 5 ml of tetrahydrofuran (THF) is added with a solution of 2.94 g (73.5 mmol) of sodium hydroxide in 5 ml of water. The reaction mixture is then stirred at 40°C for 12 hours and subsequently evaporated in a rotary evaporator, and the residue is taken up in 10 ml of water. The aqueous solution is then washed twice with 10 ml of methylene chloride each time and acidified using 2N hydrochloric acid. The resultant acidic solution is extracted three times with 20 ml of methylene chloride each time. Drying of the combined methylene chloride

extracts over sodium sulfate and stripping-off of the solvent gives 4.87 g (86.9%) of *cis*-N'-Boc-4-ethoxy-D-proline as a colourless oil. ESI: 232.

Analogously to Example 7, reaction of *cis*-N'-Boc-4-ethoxy-D-proline gives the compound

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-ethoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 501, m.p. 117°.

The compounds

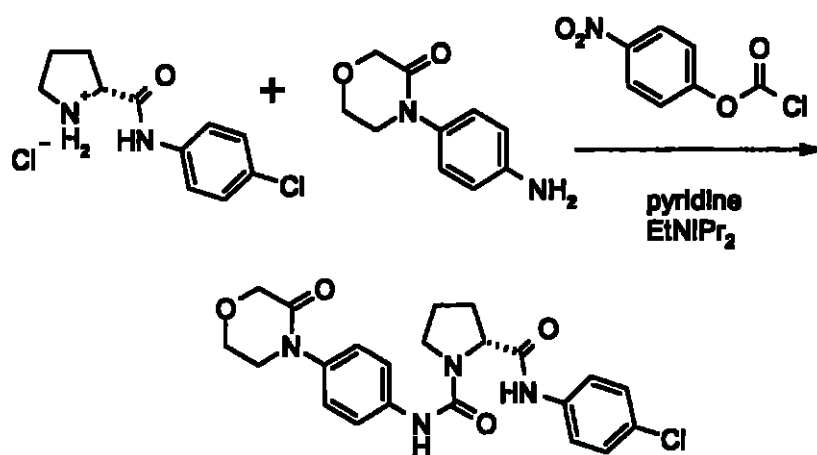
1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-1H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-ethoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 481, m.p. 209°;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-ethoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 505, m.p. 187°;

are obtained analogously.

Example 13 - 4

2-N-[(4-chlorophenyl)]-1-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide is prepared analogously to the following scheme:



5 1.01 g (5.00 mmol) of 4-nitrophenyl chloroformate and 0.404 ml (5.00 mmol) of pyridine are added to a solution of 961 mg (5.00 mmol) of 4-(4-aminophenyl)morpholin-3-one in 10 ml of dichloromethane, and the mixture is stirred at room temperature for 1 hour. 1.31 g (5.00 mmol) of (R)-2-(4-chlorophenylcarbamoyl)pyrrolidinium chloride and 2.55 ml (15.0 mmol) of N-ethylisopropylamine are added to the suspension. The reaction mixture is stirred at room temperature for 12 hours and then evaporated, and the residue is chromatographed on a silica-gel column, giving 2-N-[(4-chlorophenyl)]-1-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide as a yellowish solid, ESI 443.

15 2-N-[(4-chlorophenyl)]-1-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(S)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 443, is obtained analogously.

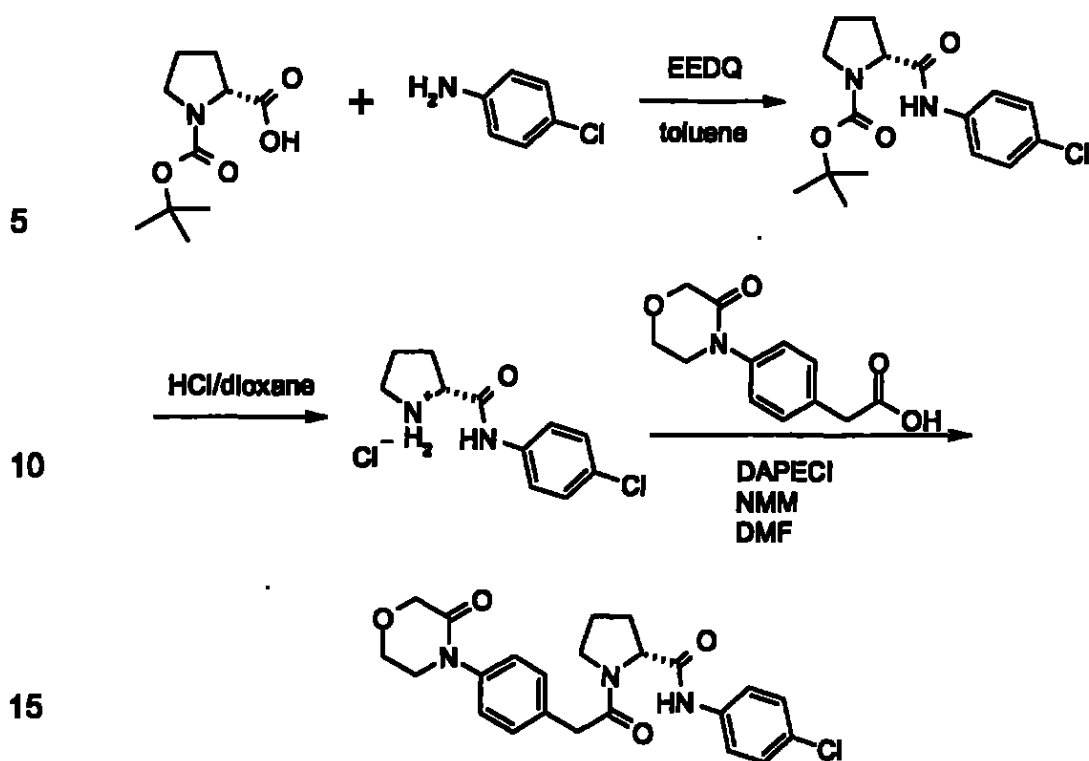
Example 13 - 5

20 N-(4-chlorophenyl)-(R)-1-{2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]acetyl}pyrrolidine-2-carboxamide is prepared analogously to the following scheme:

25

30

35



4.82 g (19.5 mmol) of ethyl 2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline-1-carboxylate (EEDQ) are added to a suspension of 2.80 g (13.0 mmol) of N-Boc-D-proline and 1.66 g (13.0 mmol) of 4-chloroaniline in 50 ml of toluene, and the mixture is stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture is filtered, and petroleum ether is added to the filtrate. The precipitate formed is filtered off and dried, giving tert-butyl (R)-2-(4-chlorophenylcarbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate as colourless crystals; ESI 325.

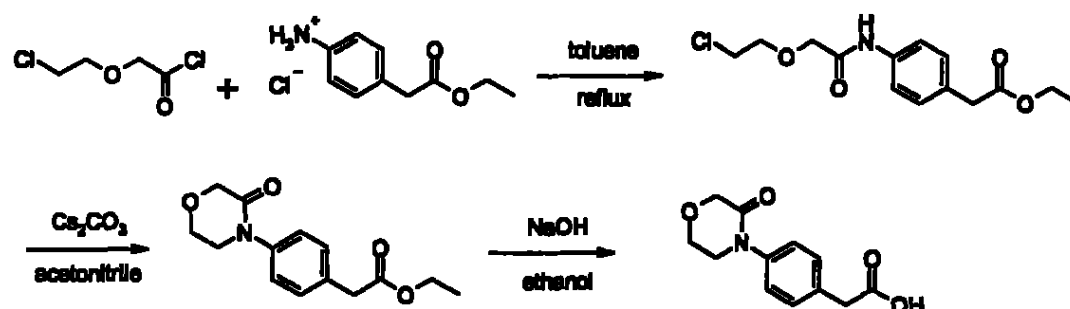
4.00 g (12.3 mmol) of tert-butyl (R)-2-(4-chlorophenylcarbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate are dissolved in 20 ml of 4N HCl in dioxane and left at room temperature for 2 hours. The reaction mixture is evaporated and dried, giving (R)-2-(4-chlorophenylcarbamoyl)pyrrolidinium chloride as a slightly brownish solid; ESI 225.

0.26 ml (2.4 mmol) of 4-methylmorpholine and 230 mg (1.2 mmol) of N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (DAPECI) are

added to a solution of 261 mg (1.00 mmol) of (R)-2-(4-chlorophenyl-carbamoyl)pyrrolidinium chloride and 235 mg (1.00 mmol) of 4-(3-oxo-morpholin-4-yl)phenylacetic acid in 2 ml of DMF, and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is introduced into water, and the precipitate formed is filtered off, giving N-(4-chlorophenyl)-(R)-1-{2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]acetyl}pyrrolidine-2-carboxamide as a slightly brownish solid; ESI 442.

N-(4-chlorophenyl)-(S)-1-{2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]acetyl}pyrrolidine-2-carboxamide, ESI 442, is obtained analogously.

Preparation of the carboxylic acid unit



14.6 g (92.7 mmol) of (2-chloroethoxy)acetyl chloride are added to a suspension of 20.0 g (92.7 mmol) of ethyl 4-aminophenylacetate hydrochloride in 25 ml of toluene, and the mixture is heated at the boil for 24 hours. The reaction mixture is evaporated and dried, giving ethyl {4-[2-(2-chloroethoxy)acetylamino]phenyl}acetate as a yellowish solid; ESI 300.

43.4 g (133 mmol) of caesium carbonate are added to a solution of 26.6 g (88.8 mmol) of ethyl {4-[2-(2-chloroethoxy)acetylamino]phenyl}acetate in 100 ml of acetonitrile, and the mixture is stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is filtered, and the filtrate is evaporated, giving ethyl [4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]acetate as a yellowish oil; ESI 264.

20.2 g (76.8 mmol) of ethyl [4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]acetate are dissolved in a solution of 3.37 g of sodium hydroxide in 40 ml of ethanol, and the reaction solution is stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture is evaporated, and the residue is dissolved in water and acidified to a pH of 3 using 1N hydrochloric acid. The mixture is extracted with ethyl acetate, and the organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated, giving 4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenylacetic acid as a yellowish solid; ESI 236.

The following compounds are obtained analogously to Example 13-5:

N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-1-[2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]acetyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-chlorophenyl)-(2R,4S)-1-[2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]acetyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-chlorophenyl)-(2S,4R)-1-[2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]acetyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-chlorophenyl)-(S)-1-[2-[4-(2-oxo-1H-pyridin-1-yl)phenyl]acetyl]-pyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-chlorophenyl)-(S)-1-[2-[4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phenyl]acetyl]-pyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-chlorophenyl)-(R)-1-[2-[4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phenyl]acetyl]-pyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-chlorophenyl)-(R)-1-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)benzoyl]pyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-chlorophenyl)-(R)-1-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyloxycarbonyl]-pyrrolidine-2-carboxamide.

Example 13 - 6

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-(2,3-dihydroxypropoxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide is prepared analogously to the following scheme:

5

10

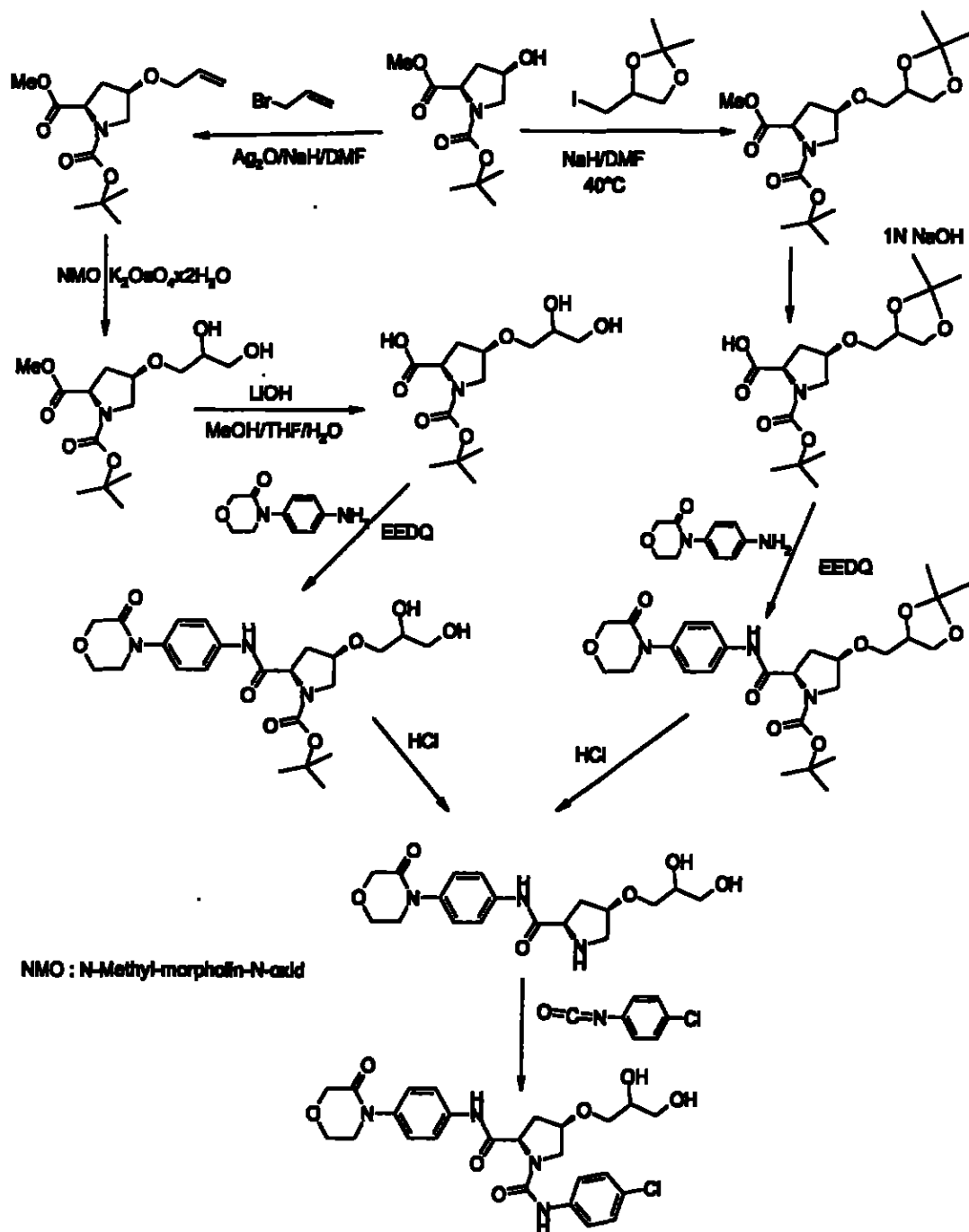
15

20

25

30

35



1.55 g (38.6 mmol) of sodium hydride are added in portions under nitrogen to the solution of 10.3 g (42 mmol) of 1-*tert*-butyl 2-methyl (2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxylate and 38.34 ml (420 mmol) of 3-bromo-1-propene in 100 ml of dimethylformamide (DMF), and the mixture is subsequently stirred at room temperature for 15 minutes. 9.73 g (42 mmol) of silver oxide are then added in portions to the reaction mixture, and the reaction mixture is left to stir at room temperature for a further 12 hours. The reaction mixture is then filtered, the filtrate is evaporated to dryness under reduced pressure, and the residue is taken up in 20 ml of saturated citric acid solution. After the precipitate has been filtered off, the filtrate is extracted twice with 20 ml of ethyl acetate each time. Drying of the combined organic phases over sodium sulfate and stripping-off of the solvent gives 11.6 g of 1-*tert*-butyl 2-methyl (2R,4R)-4-allyloxypyrrolidine-1,2-dicarboxylate as a red-brown oil; ESI 286.

6.16 g (52.6 mmol) of N-methylmorpholine N-oxide (NMO) and 193.7 mg of potassium osmate dihydrate are added successively at room temperature to the solution of 5 g (17.52 mmol) of 1-*tert*-butyl 2-methyl (2R,4R)-4-allyloxypyrrolidine-1,2-dicarboxylate in 60 ml of water, 25 ml of acetone and 10 ml of *tert*-butanol, and the mixture is stirred for 48 hours. 6.6 g (52.6 mmol) of sodium sulfite are subsequently added to the reaction mixture, which is stirred at room temperature for a further hour. The reaction mixture is then evaporated under reduced pressure, the residue is taken up in 50 ml of water, and the aqueous solution is extracted twice with 20 ml of ethyl acetate each time. Drying of the combined organic phases over sodium sulfate and stripping-off of the solvent gives 4.7 g of 1-*tert*-butyl 2-methyl (2R,4R)-4-(2,3-dihydroxypropoxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate as a yellowish oil; ESI 320. 1.06 g of lithium hydroxide are added to the solution of 4.6 g of this methyl ester in 40 ml of tetrahydrofuran, 10 ml of methanol and 10 ml of water, and the reaction mixture is stirred at room temperature for 12 hours. The reaction mixture is subsequently

SA

evaporated under reduced pressure, 10 ml of saturated citric acid solution are added to the aqueous solution which remains, and the mixture is extracted three times with 20 ml of ethyl acetate each time. Drying of the combined organic phases over sodium sulfate and stripping-off of the solvent gives 4.3 g of *tert*-butyl (2R,4R)-4-(2,3-dihydroxypropoxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate as a yellow powder, ESI 306. Analogously to Example 7, this acid gives the compound 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-(2,3-dihydroxypropoxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide; ESI 533.

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-(2,3-dihydroxypropoxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide; ESI 551, is obtained analogously.

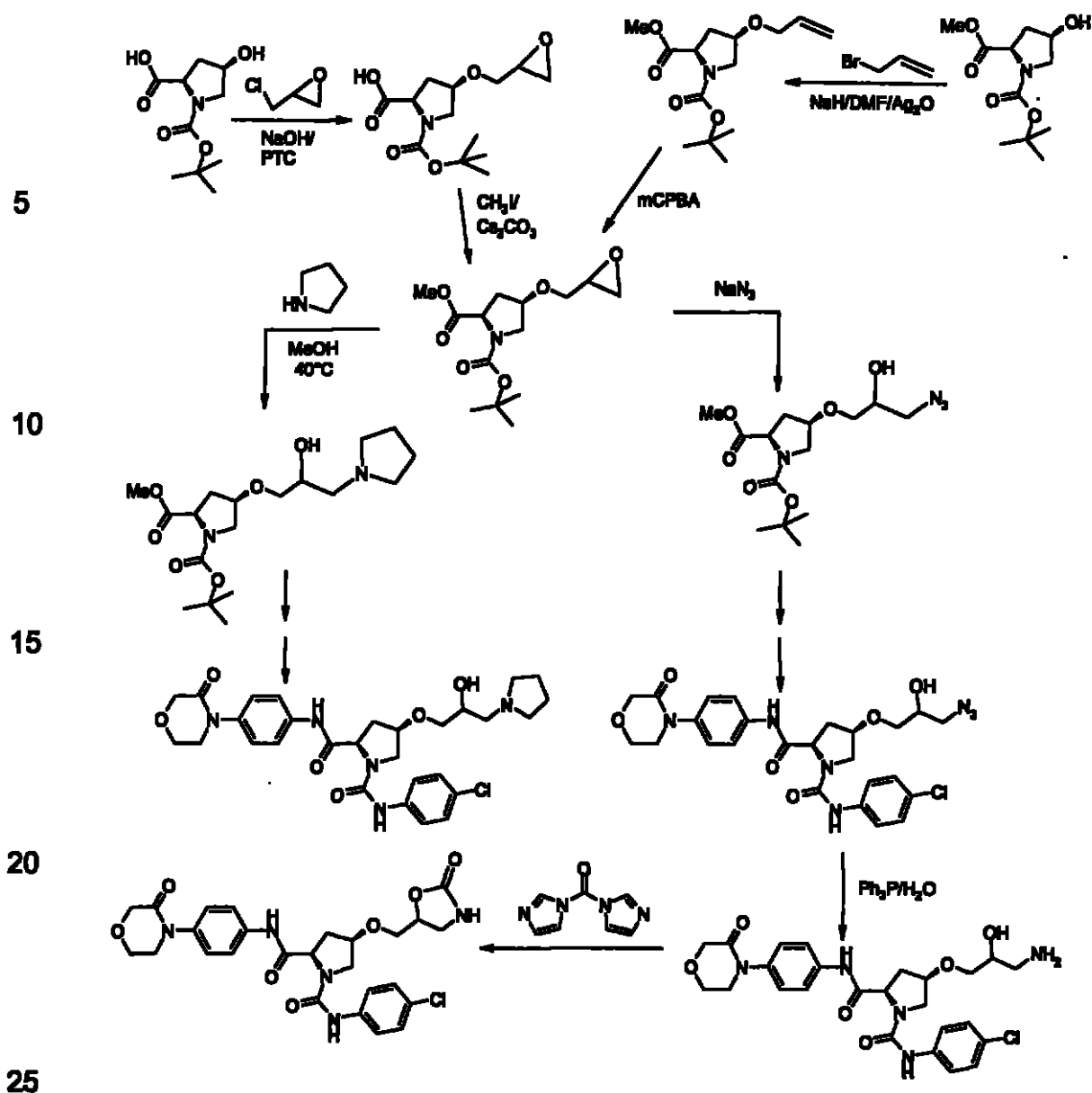
Example 13 - 7

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-(2-hydroxy-3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

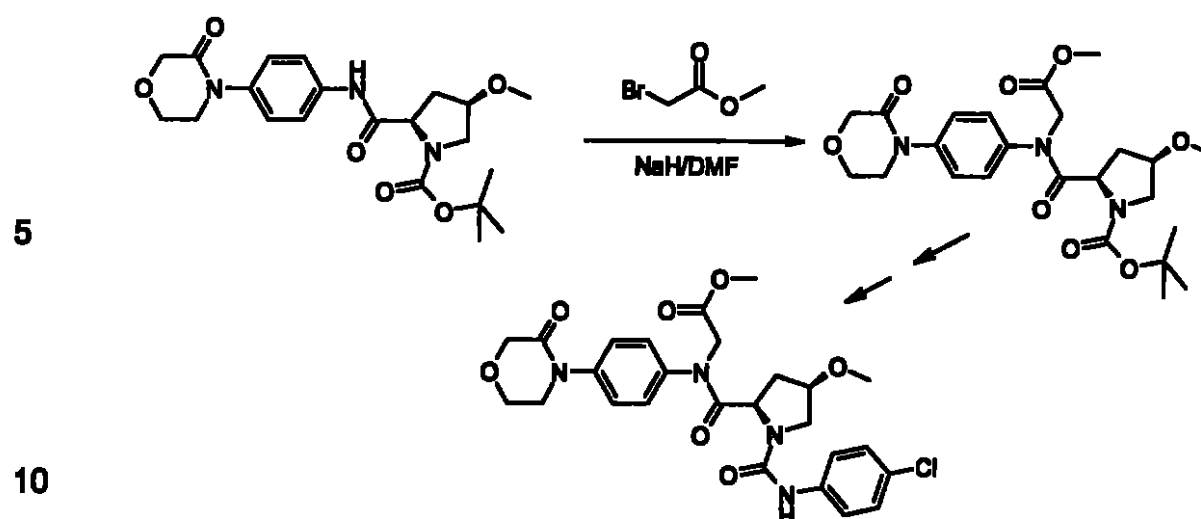
1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-(2-oxooxazolidin-5-ylmethoxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide and

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-(3-amino-2-hydroxypropoxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 532, m.p. 115;

are prepared analogously to the following scheme:

**Example 13 - 8**

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-{N-methoxycarbonylmethyl-N'-(4-(3-oxo-morpholin-4-yl)phenyl)]-(2R,4R)-4-methoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide is prepared analogously to the following scheme:



15 61 mg (2.54 mmol) of sodium hydride are added to the solution of 1 g (2.31 mmol) of *tert*-butyl (2R,4R)-4-methoxy-2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenylcarbamoyl]pyrrolidine-1-carboxylate (prepared analogously to Example 7.1) in 20 ml of dimethylformamide, and the mixture is stirred at room temperature for 30 minutes. 0.22 mg (2.31 mmol) of methyl bromoacetate is subsequently added to the reaction mixture, which is then left to stir at room temperature for 12 hours. The reaction mixture is then evaporated under reduced pressure, the residue is taken up in 20 ml of water, and the aqueous solution is extracted three times with 20 ml of methylene chloride each time. Drying of the combined organic phases over sodium sulfate and stripping-off of the solvent gives 1.1 g of *tert*-butyl (2R,4R)-4-methoxy-2-{methoxycarbonylmethyl-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-carbamoyl}pyrrolidine-1-carboxylate as a yellow oil; ESI (M-BOC) 392.

20

25

30 Removal of the BOC group gives 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[N-methoxycarbonylmethyl-N'-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-methoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 545, m.p. 106°.

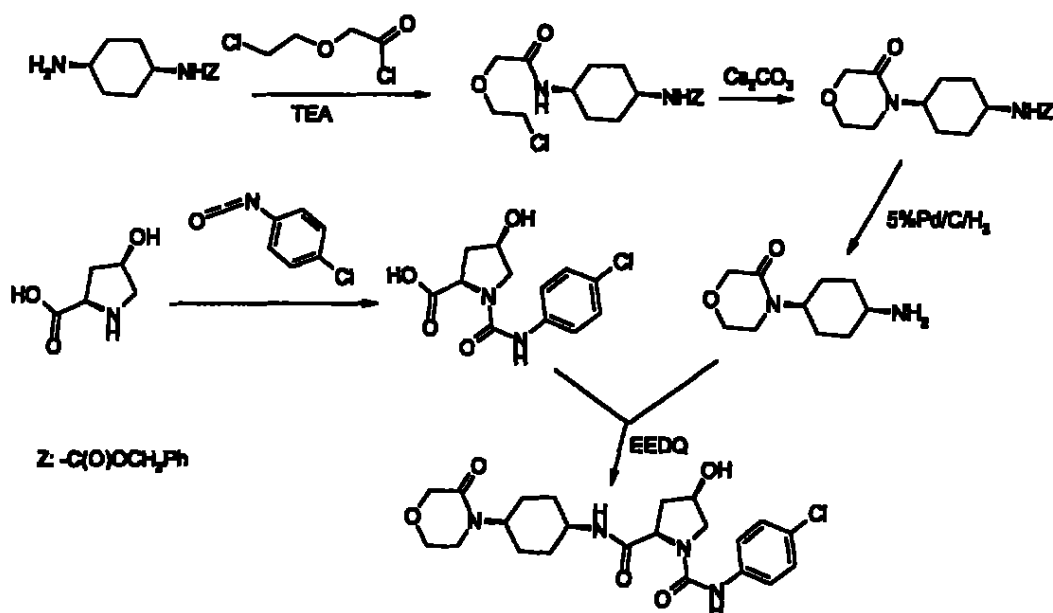
The compound

35

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[N-methoxycarbonylmethyl-N'-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-methoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 563, m.p. 100°, is obtained analogously.

Example 13 - 9

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)cyclohexan-1-yl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide is prepared analogously to the following scheme



13-9.1 8.32 g (40.3 mmol) of (2-chloroethoxy)acetyl chloride are added to the solution of 10 g (40.3 mmol) of benzyl (4-aminocyclohexyl)carbamate and 6.2 ml of triethylamine (TEA) in 300 ml of tetrahydrofuran, and the mixture is subsequently stirred at room temperature for 20 hours. The reaction mixture is then evaporated under reduced pressure, the residue is taken up in 20 ml of water, and the aqueous solution is extracted three times with 20 ml of ethyl acetate each time. After the combined organic phases have been dried over sodium sulfate and the solvent has been

5 stripped off, the residue is taken up in 20 ml of acetonitrile, and 2.3 g of caesium carbonate are added to the resultant solution. The reaction mixture is then left to stir at room temperature for 48 hours and then evaporated under reduced pressure, the residue is taken up in 20 ml of water, and the aqueous solution is extracted four times with 20 ml of ethyl acetate each time. After the combined organic phases have been dried over sodium sulfate and the solvent has been stripped off, the residue is taken up in 50 ml of tetrahydrofuran, 0.3 g of 5% palladium/carbon is added to the resultant solution, and the mixture is hydrogenated until the take-up of hydrogen ceases. The catalyst is subsequently filtered off, and the filtrate is evaporated to dryness under reduced pressure, giving 1.5 g of 4-(4-aminocyclohexyl)morpholin-3-one as a colourless oil; ESI 199.

15 13-9.2 Analogously to Example 7.3, reaction of *cis*-N'-BOC-4-hydroxy-D-proline and 4-chlorophenyl isocyanate gives the compound (2R,4R)-1-(4-chlorophenylcarbamoyl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid; ESI 285; m.p. 132°.

20 13-9.3 Analogously to Example 7.1, reaction of the amine 13-9.1 and the acid 13-9.2 gives the compound 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)cyclohexan-1-yl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 465; m.p. 245°.

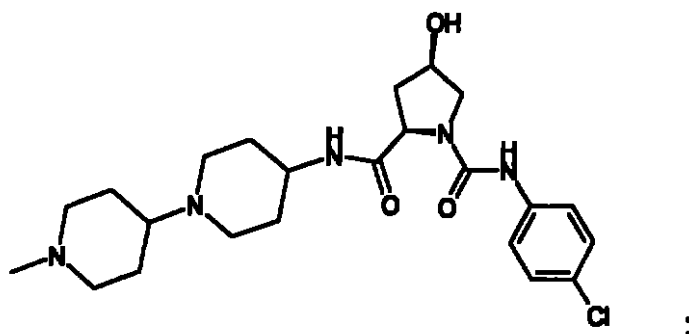
Example 13 - 10

30 The following compounds are obtained analogously to Example 7

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[(1'-methyl-[1,4']bipiperidinyl-4-yl)]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 464; m.p. 78°

35

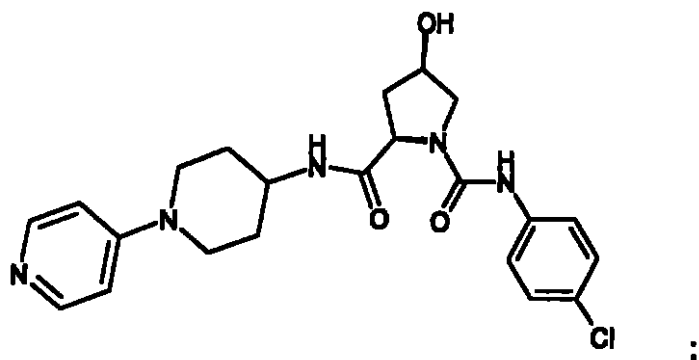
5



10

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 444

15



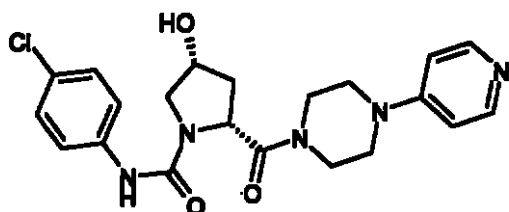
20

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,4'-bipyridinyl-4-yl)]-(2R,4R)-4-ethoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 472;

25

N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-4-hydroxy-2-[4-(2-pyridin-4-yl)piperazine-1-carbonyl]pyrrolidine-1-carboxamide, ESI 430

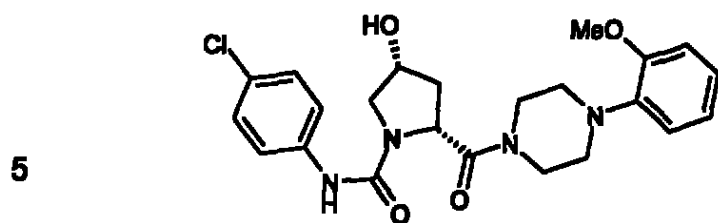
30



35

N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-4-hydroxy-2-[4-(2-methoxyphenyl)-piperazine-1-carbonyl]pyrrolidine-1-carboxamide, ESI 459

57.



10 N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-2-[4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carbonyl]-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide, ESI 447;

N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-4-hydroxy-2-[4-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)piperidine-1-carbonyl]pyrrolidine-1-carboxamide, ESI 456;

N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-4-hydroxy-2-(4-pyridin-2-ylpiperazine-1-carbonyl)pyrrolidine-1-carboxamide, ESI 430;

15 N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-2-[4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidine-1-carbonyl]-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide, ESI 465;

N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-2-[4-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)piperazine-1-carbonyl]-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide, ESI 459;

20 N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-4-hydroxy-2-[4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine-1-carbonyl]pyrrolidine-1-carboxamide; ESI 450;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-(2-dimethylaminoethoxy)-4-morpholin-4-ylphenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 532;

25 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[(2-ethoxy-4-morpholin-4-ylphenyl)]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 489;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[(4-morpholin-4-yl-2-propoxyphenyl)]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 504;

30 **Example 13 - 11**

The following compounds are obtained analogously to Example 7

35 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-iminopyrrolidin-1-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 442;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-methyl-4-(2-iminopyrrolidin-1-yl)-
phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 456;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[4-{2-[(E)-cyanimino]imidazolidin-1-yl)-
phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 468;

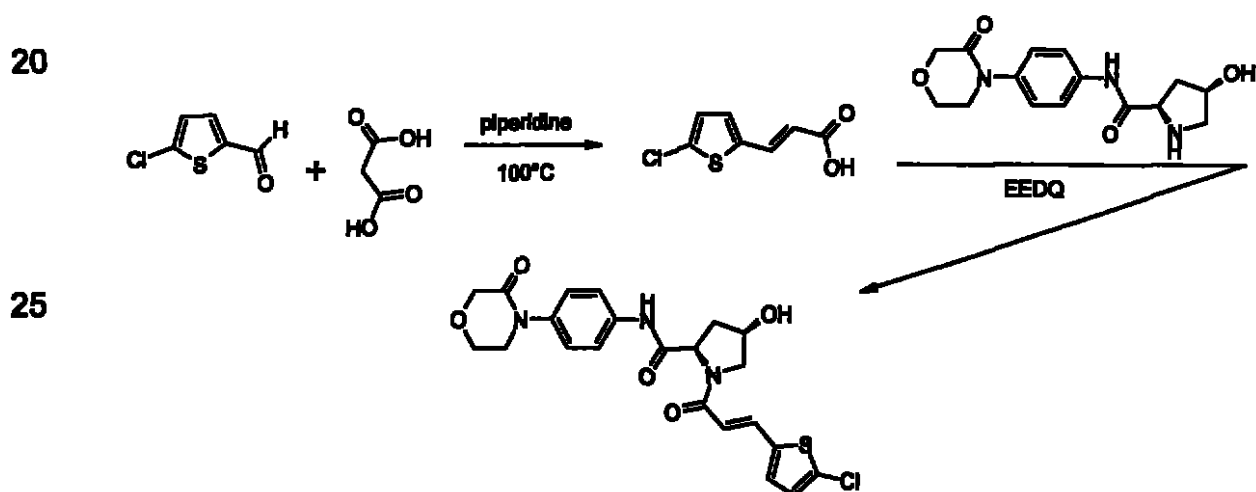
5 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-imino-5-methylthiazol-3-yl)phenyl]]-
(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 473;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-aminocarbonyl-4-(3-oxomorpholin-4-
yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 502;

10 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-
4-hydroxy-2-methylpyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 457.

Example 13 - 12

15 N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-chlorothiophen-2-yl)-
acryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide is prepared analogously to
the following scheme:



30 The solution of 1 g (6.62 mmol) of 5-chloro-2-thiophenecarboxaldehyde
and 1.38 g (13.23 mmol) of malonic acid in 0.07 ml of piperidine and 5 ml
of pyridine is refluxed for 2 hours. The reaction solution is subsequently
allowed to cool, then poured into 20 ml of water and acidified to pH 1 using
35 2N hydrochloric acid. The product which precipitates in the process is fil-

tered off with suction and dried in a drying cabinet at 80°C, giving 1.02 g of (E)-3-(5-chlorothiophen-2-yl)acrylic acid as brown crystals, ESI 189.

Analogously to Example 7.1, reaction between the compound of Example 7.2 and (E)-3-(5-chlorothiophen-2-yl)acrylic acid gives the compound N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-chlorothiophen-2-yl)acryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide as colourless crystals, ESI 476, m.p. 151°.

The following compounds are obtained analogously

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-thiophen-3-ylacryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 442, m.p. 137°;

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(2E,4E)-5-phenylpenta-2,4-dienyloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 462, m.p. 127°;

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-methylfuran-2-yl)acryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 440, m.p. 133°;

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-thiophen-2-ylacryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 442;

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-chlorothiophen-2-yl)acryloyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 508;

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-chlorothiophen-2-yl)acryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 494, m.p. 111°;

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-chlorophenyl)acryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 470;

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-dichlorophenyl)acryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 504;

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-chlorophenyl)acryloyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 484;

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-dichlorophenyl)acryloyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 518;

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1*H*-imidazol-4-ylacryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 426;

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-chlorothiophen-2-yl)acryloyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 490;

5 N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-chlorofuran-2-yl)acryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 460;

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-chlorofuran-2-yl)acryloyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 474;

10 N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-chlorophenyl)acryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 498;

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-dichlorophenyl)acryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 532;

15 N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-chlorofuran-2-yl)acryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 488;

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-chlorothiophen-2-yl)acryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 504;

20 N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-chlorophenyl)acryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 488;

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-dichlorophenyl)acryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 522;

25 N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-chlorofuran-2-yl)acryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 478;

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-chlorofuran-2-yl)acryloyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 492;

30 N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-chlorophenyl)acryloyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 502;

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-dichlorophenyl)acryloyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 536;

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-chlorophenyl)acryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 516;

35 N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-dichlorophenyl)acryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 550;

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-chloro-furan-2-yl)acryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 506;

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-chloro-thiophen-2-yl)acryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 522;

5

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1*H*-imidazol-4-yl-acryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 454;

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1*H*-imidazol-4-ylacryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 444;

10

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1*H*-imidazol-4-ylacryloyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 458;

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1*H*-imidazol-4-ylacryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 472;

15

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-pyridin-3-ylacryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 455;

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-pyridin-3-ylacryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 465;

20

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-pyridin-3-ylacryloyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 469;

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-pyridin-3-ylacryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 483;

25

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-pyridin-3-ylacryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 437;

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-pyridin-3-ylacryloyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 451;

30

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-pyridin-4-ylacryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 437;

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-pyridin-4-ylacryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 465;

35

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1*H*-imidazol-4-yl-acryloyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 440;

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-bromothio-
phen-2-yl)acryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 521;

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-bromothio-
phen-2-yl)acryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 549;

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-bromothio-
phen-2-yl)acryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 521;

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-bromothio-
phen-2-yl)acryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide, ESI 549.

Example 13 - 13

The following compounds are obtained analogously to Example 7

N-(4-chlorophenyl)-(R)-1-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)benzoyl]pyrrolidine-2-
carboxamide, ESI 426;

N-(4-chlorophenyl)-(S)-1-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)benzoyl]pyrrolidine-2-
carboxamide, ESI 426;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(5-oxo-1,4-oxazepan-4-yl)phenyl]]-(R)-
pyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 457;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(5-oxo-1,4-oxazepan-4-yl)phenyl]]-
(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 473;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-((S)-2-methyl-3-oxomorpholin-4-yl)-
phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 473;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-((S)-2-methyl-3-oxomorpholin-4-yl)-
phenyl]]-(2R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 457;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-((R)-2-methyl-3-oxomorpholin-4-yl)-
phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 473;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-((R)-2-methyl-3-oxomorpholin-4-yl)-
phenyl]]-(2R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 457;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)-2-phenoxy-
phenyl]]-(2R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 535;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-((R)-2-methyl-3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 491;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-3-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-piperidine-1,3-dicarboxamide, ESI 457;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-3-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]piperidine-1,3-dicarboxamide, ESI 471;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxo-1,4-oxazepan-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 473;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 473;

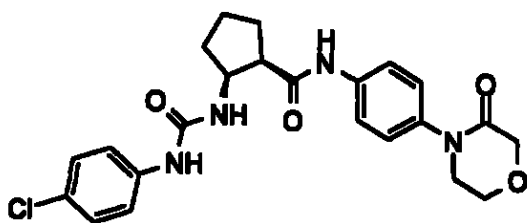
1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 459;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 459.

Example 13 - 14

The following compounds are obtained analogously to Example 7

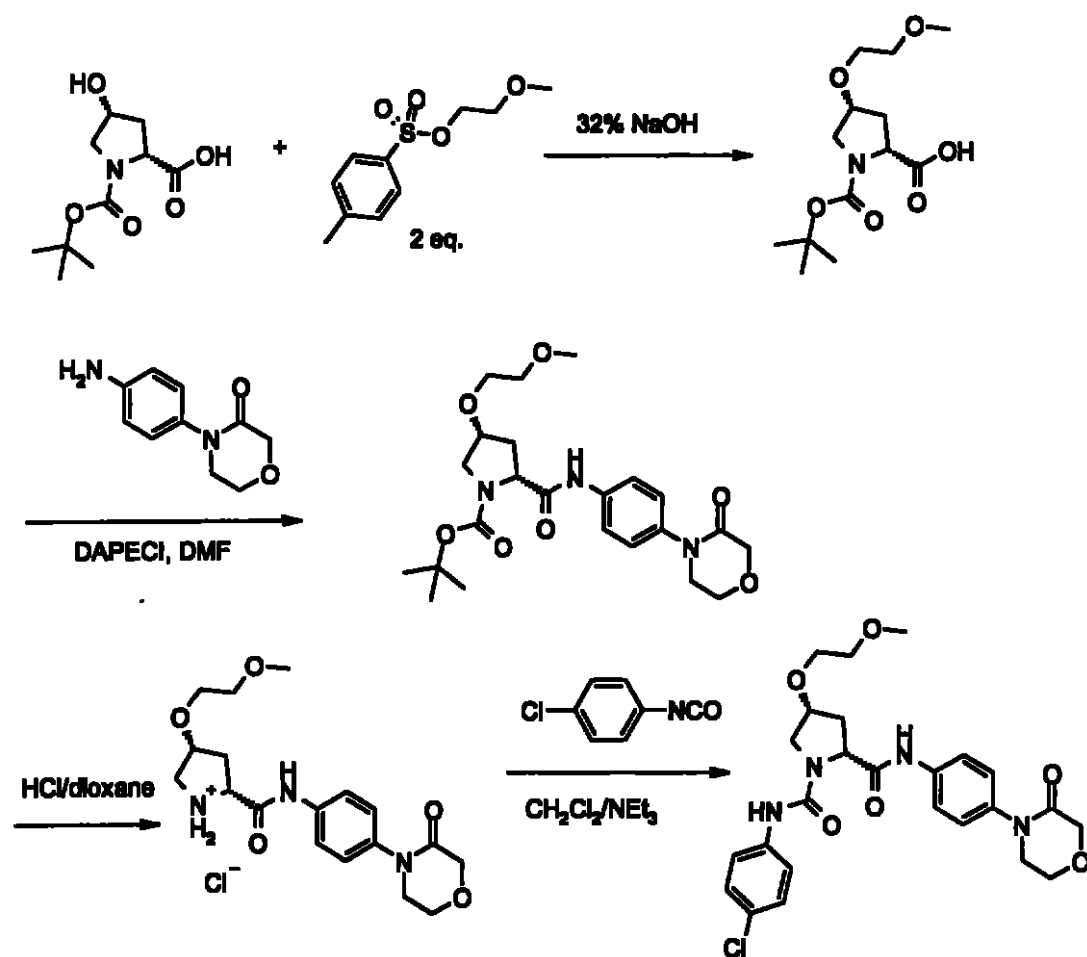
N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(rac)-2-[3-(4-chlorophenyl)ureido]cyclopentanecarboxamide, ESI 457



N-[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(rac)-2-[3-(4-chlorophenyl)ureido]cyclopentanecarboxamide, ESI 471.

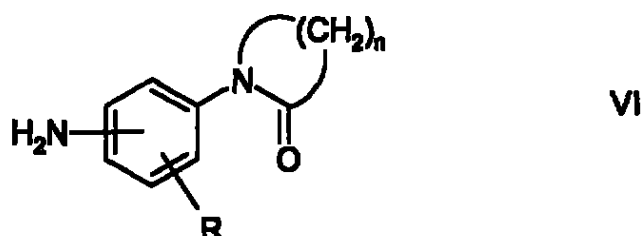
Example 13 - 15

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-(2-methoxyethoxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 517, is prepared as described below

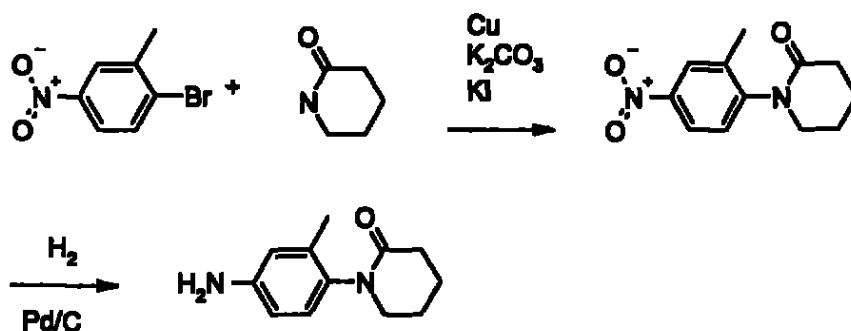


14. Examples of the preparation of intermediate compounds

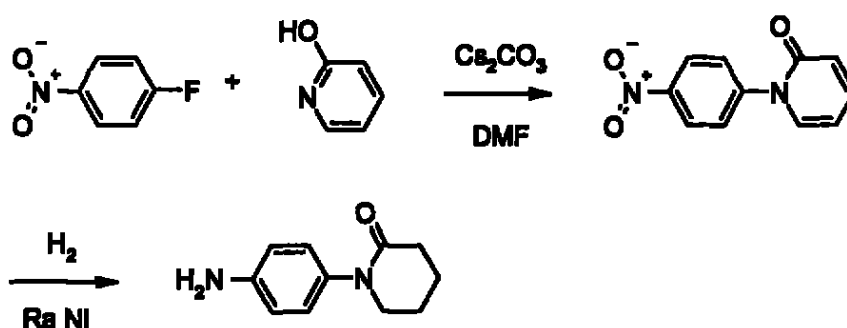
14.1 All compounds of the following formula VI (where R = H or methyl; n = 3, 4 or 5) can be synthesised in accordance with the following scheme.



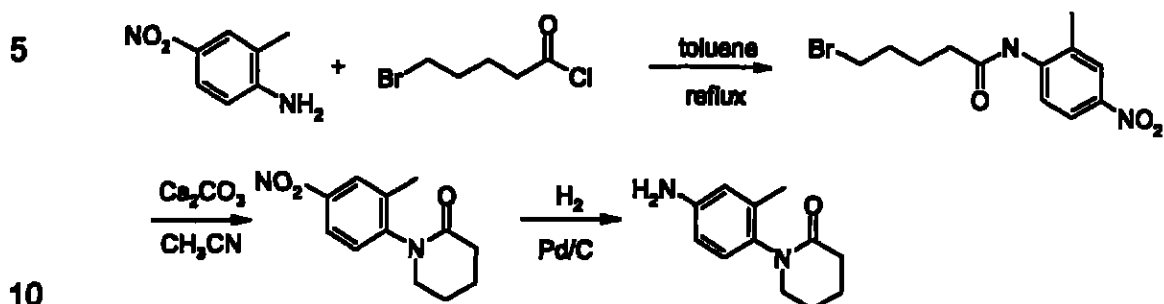
For example, synthesis of 1-(4-amino-2-methylphenyl)piperidin-2-one:



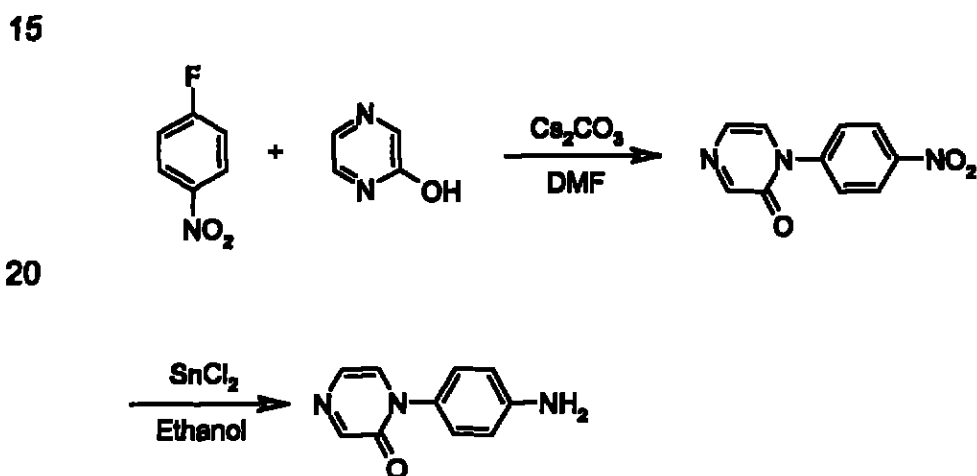
14.2 Synthesis of the phenylpiperidone unit without a methyl group:



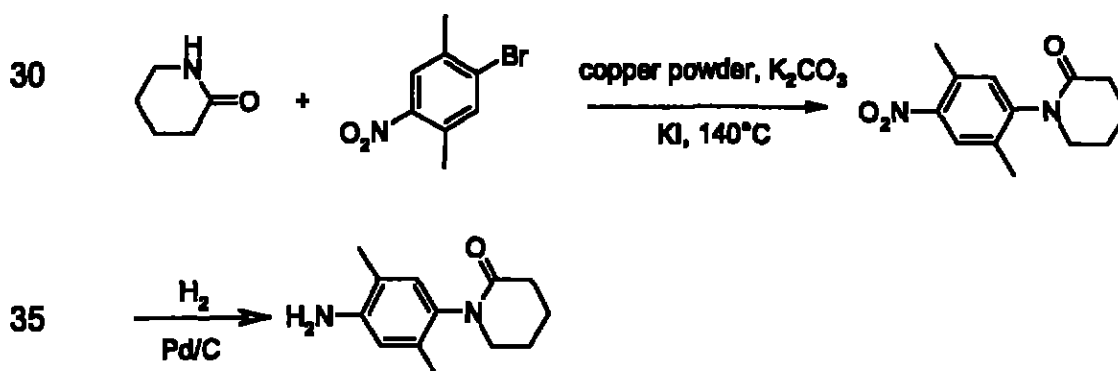
1-(4-Amino-2-methylphenyl)piperidin-2-one is prepared, for example, as indicated below:



14.3 1-(4-Aminophenyl)-1H-pyrazin-2-one

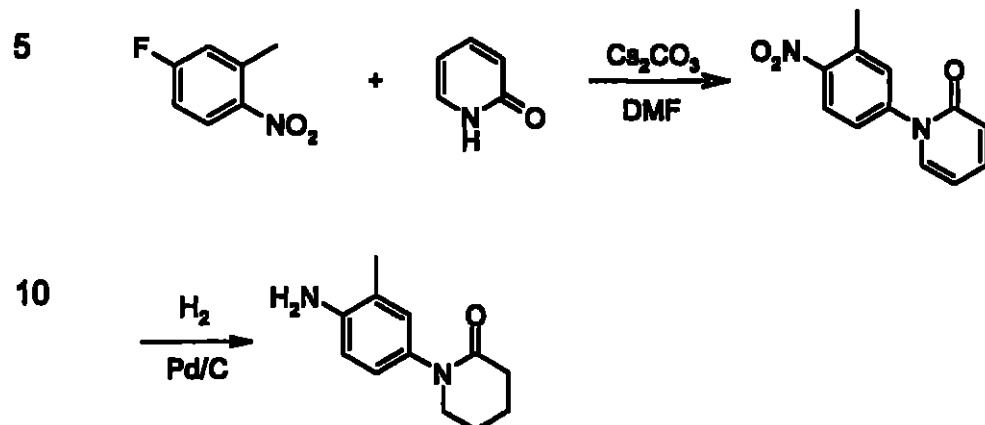


14.4 1-(4-Amino-2,5-dimethylphenyl)piperidin-2-one

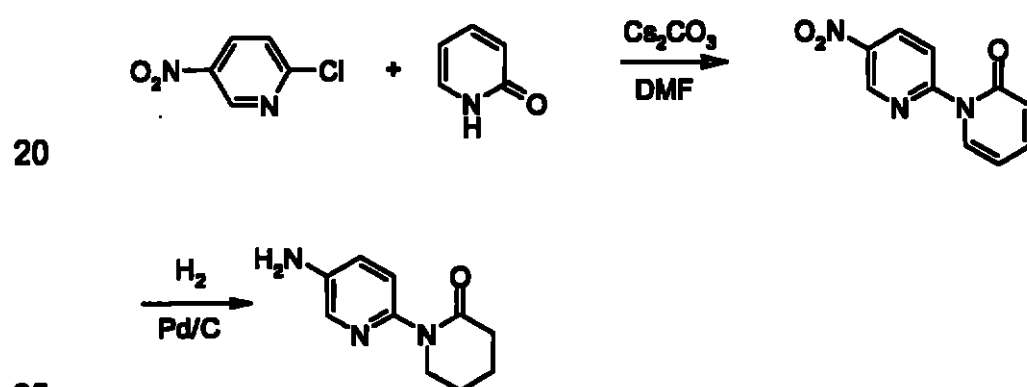


62

14.5 1-(4-Amino-3-methylphenyl)piperidin-2-one



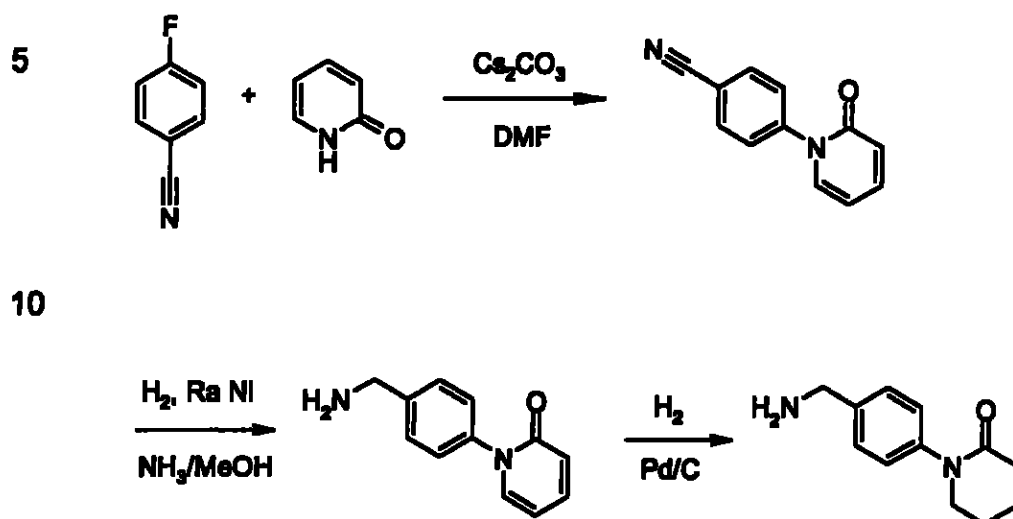
14.6 1-(5-Aminopyridin-2-yl)piperidin-2-one



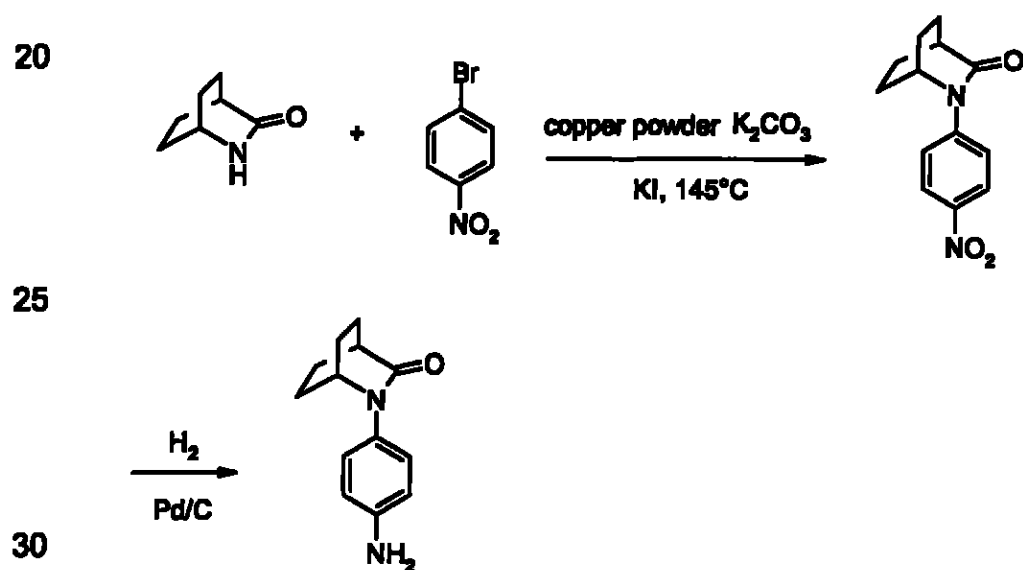
30

35

14.7 1-(4-Aminomethylphenyl)piperidin-2-one

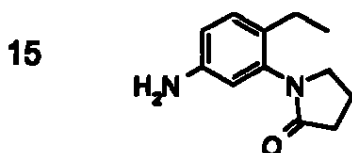
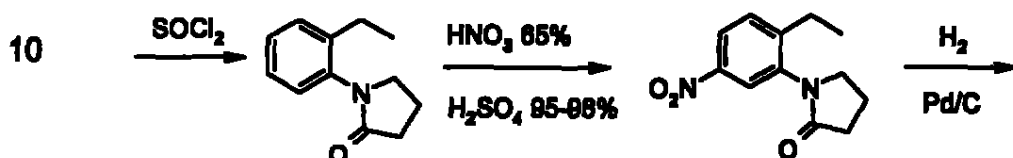
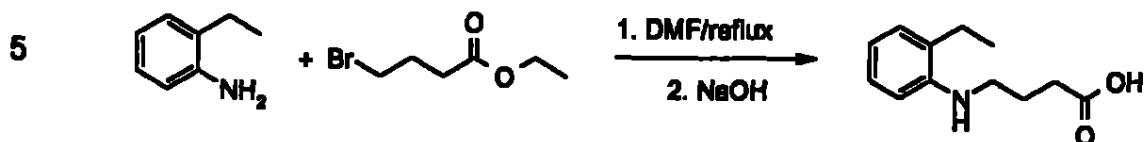


14.8 2-(4-Aminophenyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-one

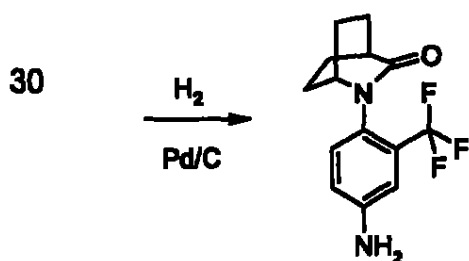
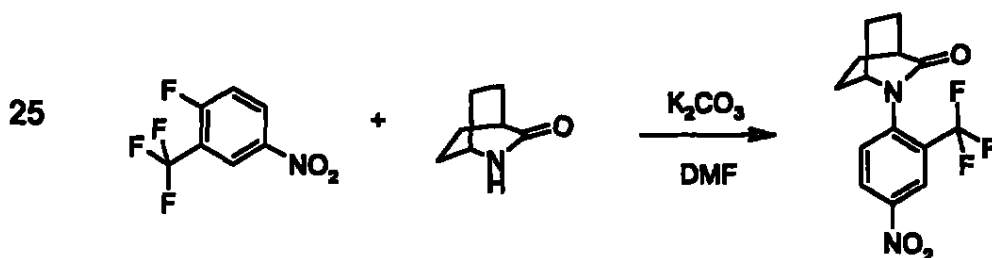


63

14.9 1-(3-Amino-6-ethylphenyl)pyrrolidin-2-one

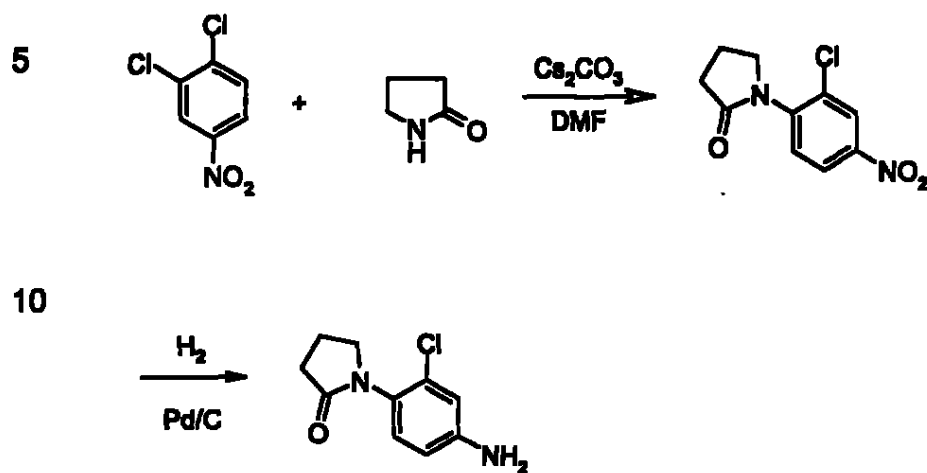


14.10 2-(4-Amino-2-trifluoromethylphenyl)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-one

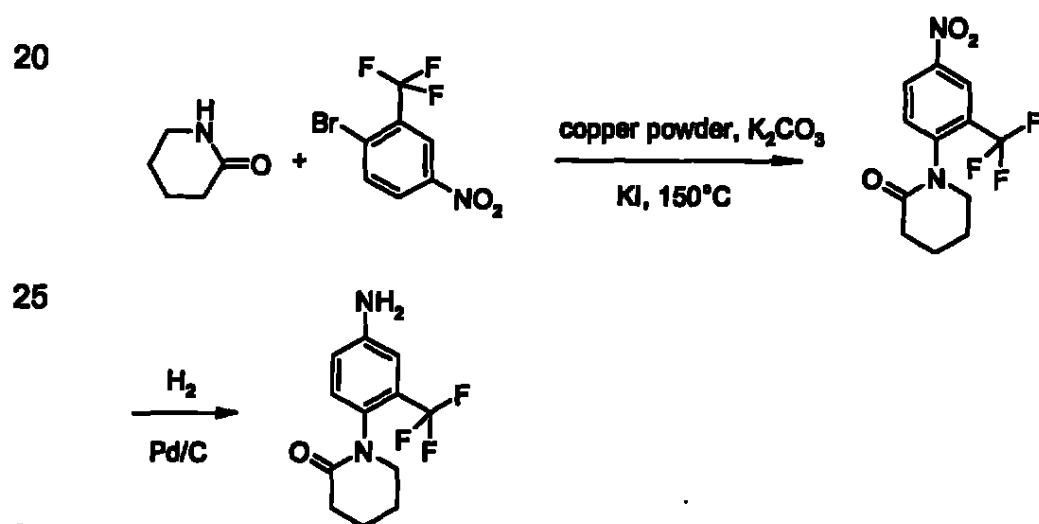


35

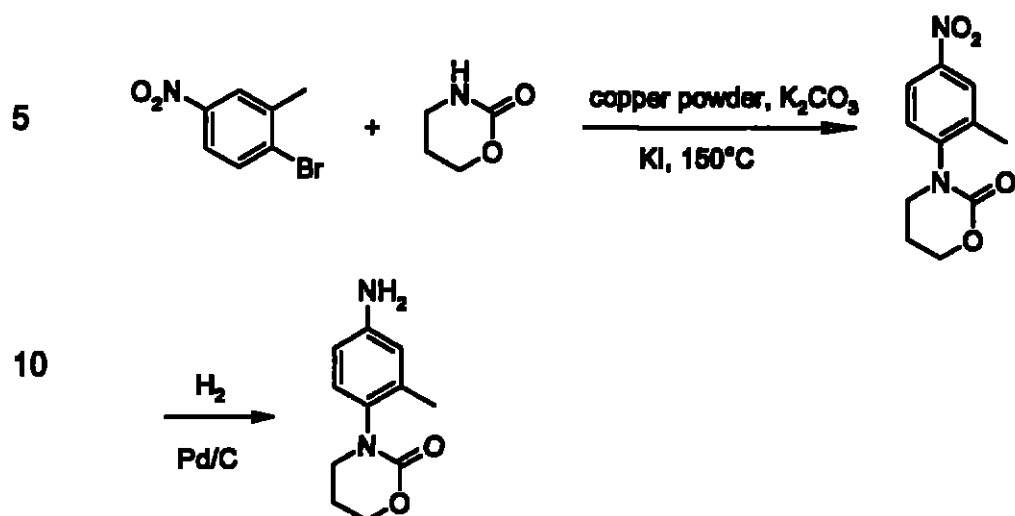
14.11 1-(4-Amino-3-chlorophenyl)pyrrolidin-2-one



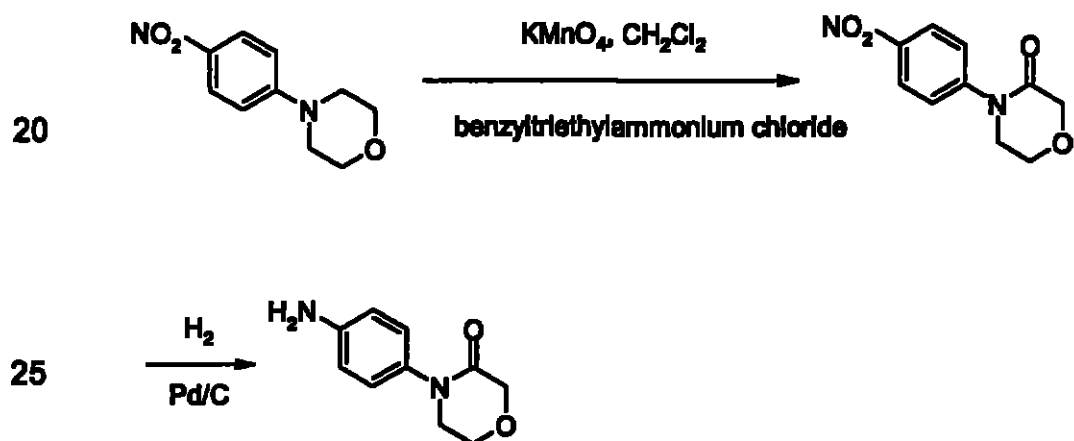
14.12 1-(4-Amino-2-trifluoromethylphenyl)piperidin-2-one



14.13 3-(4-Amino-2-methylphenyl)-1,3-oxazinan-2-one



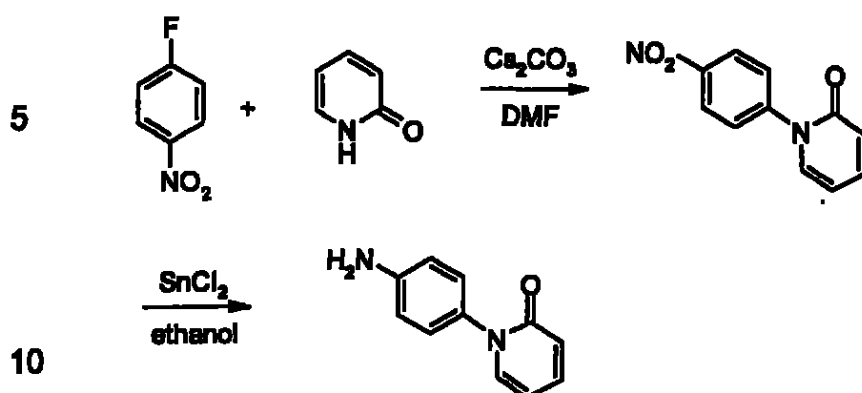
14.14 4-(4-Aminophenyl)morpholin-3-one



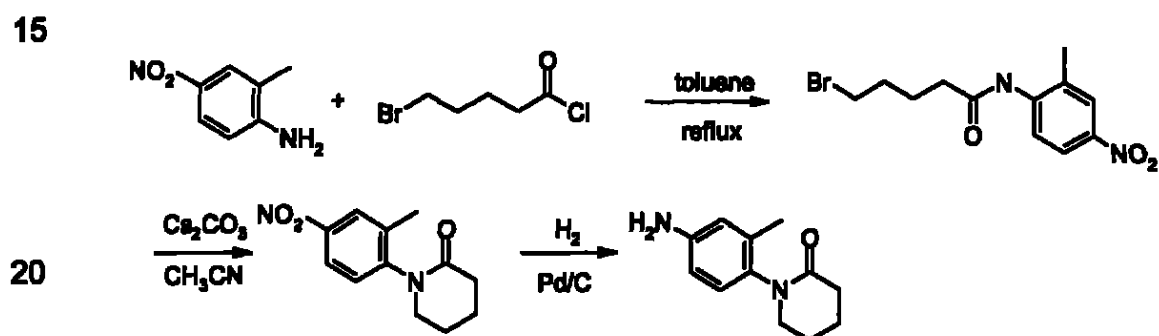
30

35

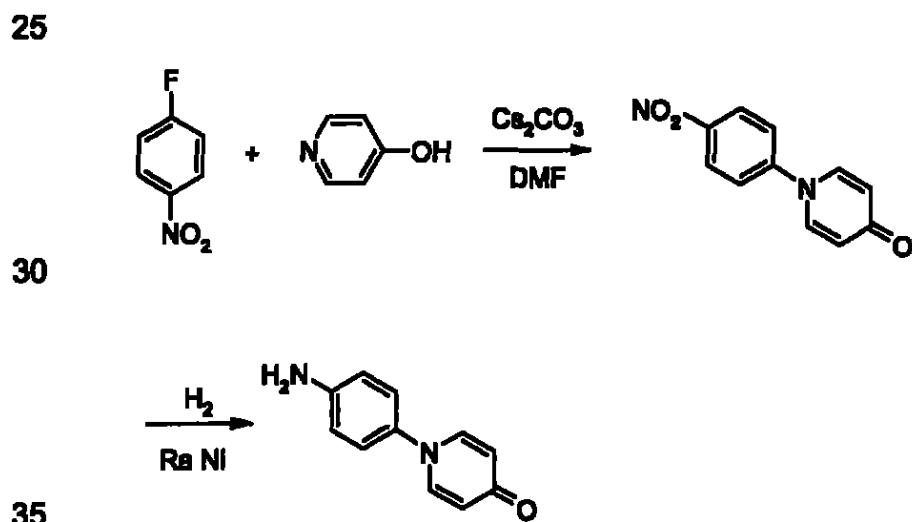
14.15 1-(4-Aminophenyl)pyridin-2-one



14.16 1-(4-Amino-2-methylphenyl)piperidin-2-one

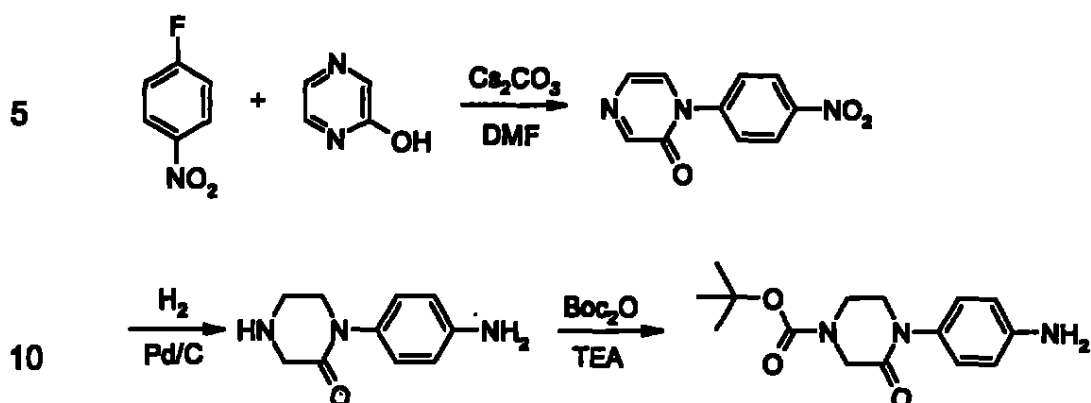


14.17 1-(4-Aminophenyl)-1H-pyridin-4-one

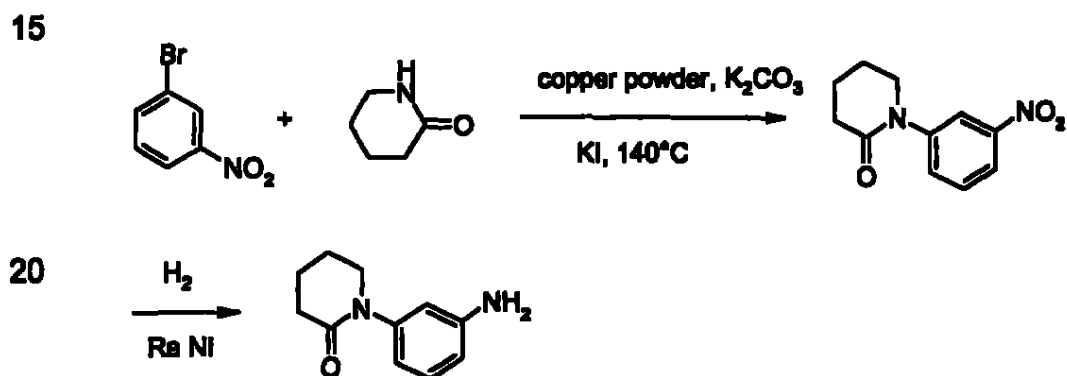


65

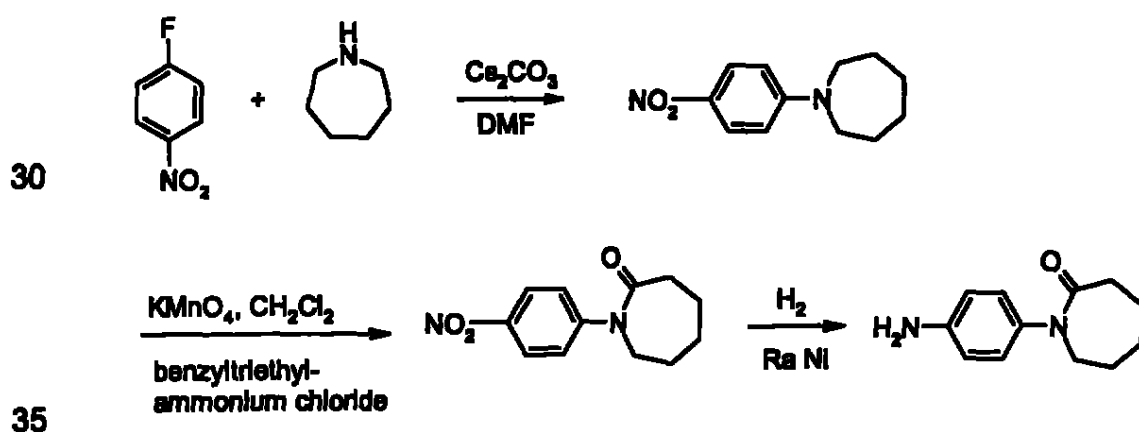
14.18 1-(4-Aminophenyl)-4-tert-butyloxycarbonylpiperazin-2-one



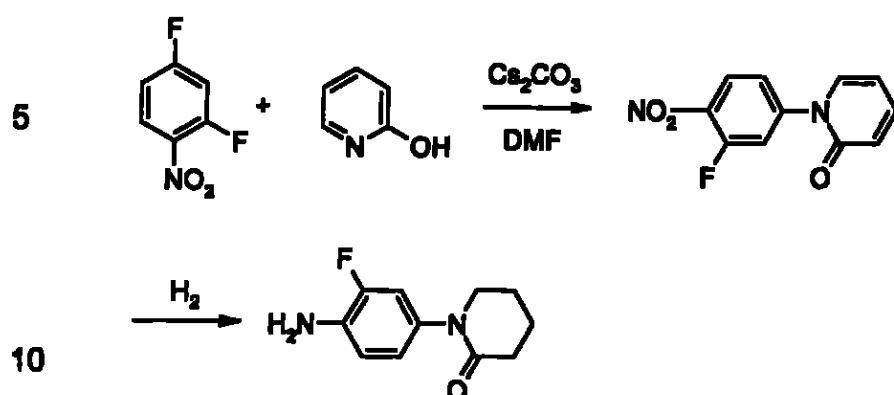
14.19 1-(3-Aminophenyl)piperidin-2-one



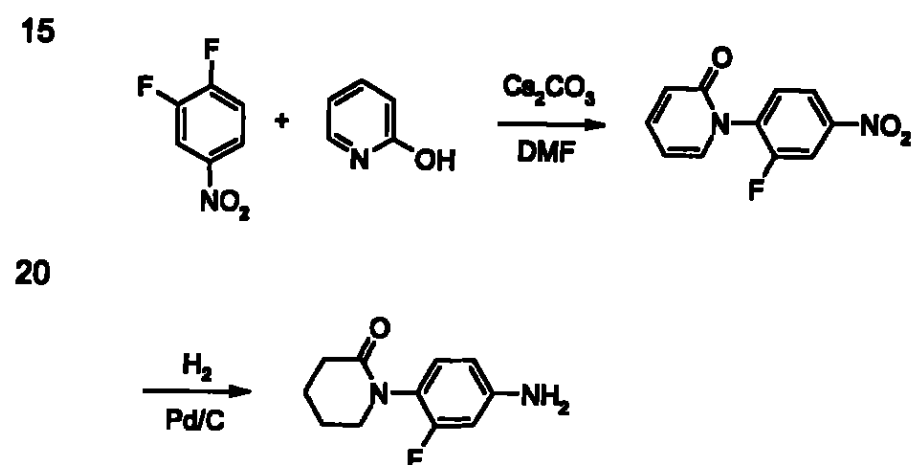
14.20 1-(4-Aminophenyl)-2-caprolactam



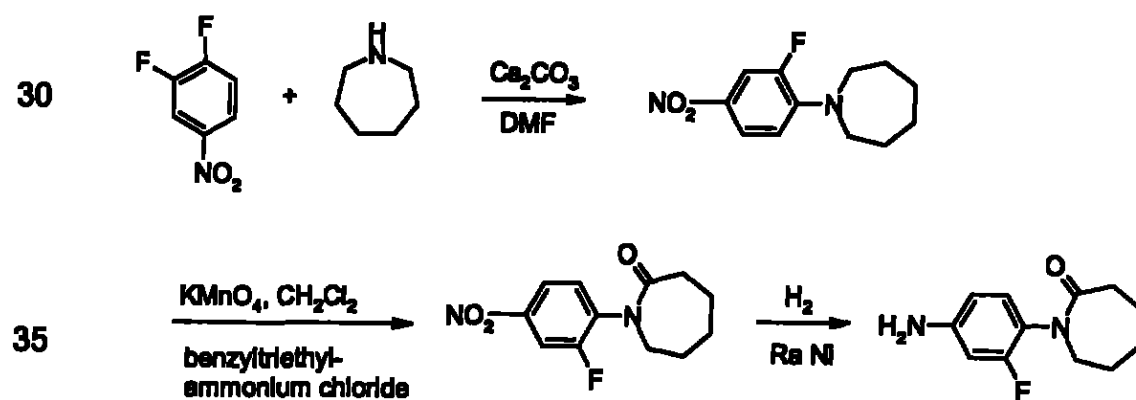
14.21 1-(4-Amino-3-fluorophenyl)piperidin-2-one



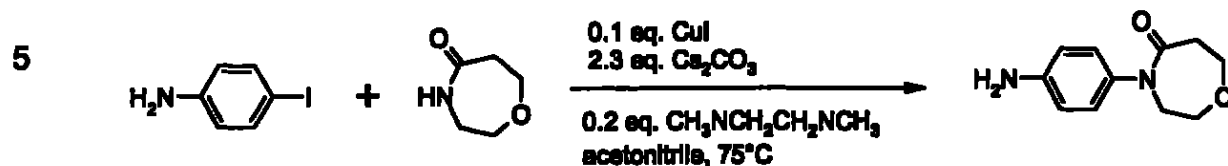
14.22 1-(4-Amino-2-fluorophenyl)piperidin-2-one



14.23 1-(4-Amino-2-fluorophenyl)-2-caprolactam

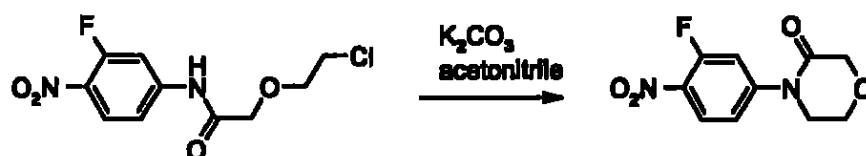


14.24 4-(4-Amino-2-fluorophenyl)-1,4-oxazepan-5-one

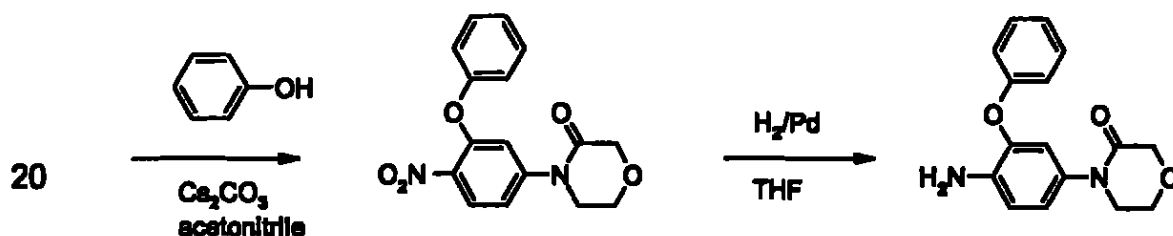


14.25 4-(4-Amino-3-phenoxyphenyl)morpholin-3-one

10

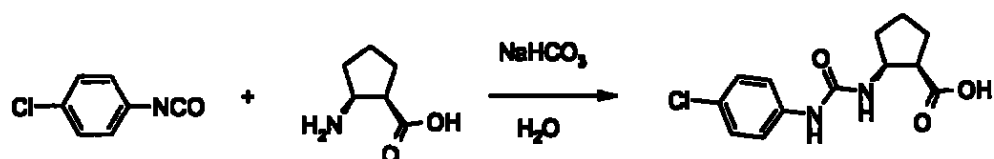


15



14.26 2-[3-(4-Chlorophenyl)ureido]cyclopentanecarboxylic acid

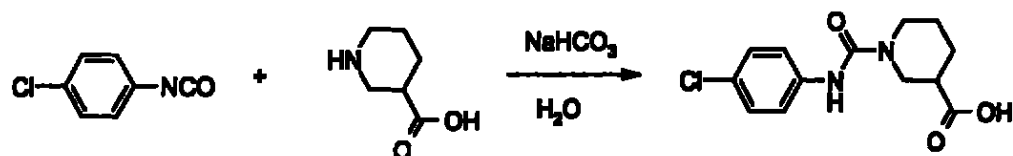
25



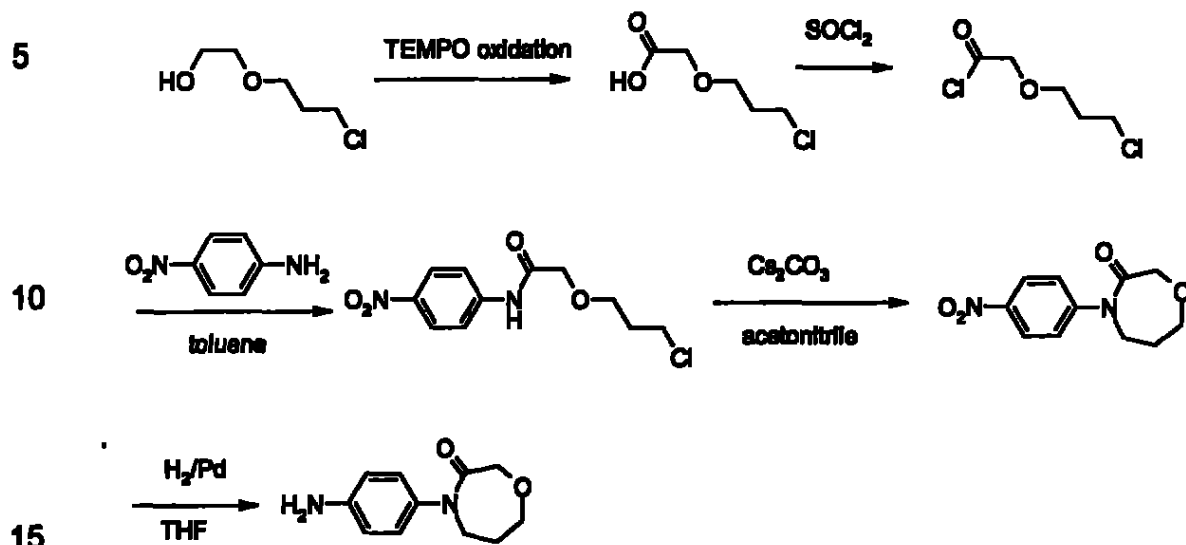
30

14.27 1-(4-Chlorophenylcarbonyl)piperidine-3-carboxylic acid

35



14.28 4-(4-Aminophenyl)-1,4-oxazepan-3-one



The TEMPO oxidation is carried out in accordance with the following literature:

L. DeLuca et al., J. Org. Chem. 68, 4999-5001 (2003).

Pharmacological data:

Affinity to receptors

Table 1

Compound No.	FXa-IC ₅₀ [M]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [M]
"A1"	1.8 x 10 ⁻⁶	2.3 x 10 ⁻⁶
"A2"	2.7 x 10 ⁻⁶	
"AB1"	1.8 x 10 ⁻⁶	3.9 x 10 ⁻⁶
"A6"	3.7 x 10 ⁻⁶	

67

The following examples relate to pharmaceutical preparations:

Example A: Injection vials

5 A solution of 100 g of an active Ingredient of the formula I and 5 g of disodium hydrogenphosphate in 3 l of bidistilled water is adjusted to pH 6.5 using 2N hydrochloric acid, sterile filtered, transferred into injection vials, lyophilised under sterile conditions and sealed under sterile conditions.
10 Each injection vial contains 5 mg of active Ingredient.

Example B: Suppositories

15 A mixture of 20 g of an active Ingredient of the formula I with 100 g of soya lecithin and 1400 g of cocoa butter is melted, poured into moulds and allowed to cool. Each suppository contains 20 mg of active Ingredient.

Example C: Solution

20 A solution is prepared from 1 g of an active Ingredient of the formula I, 9.38 g of $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28.48 g of $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ and 0.1 g of benzalkonium chloride in 940 ml of bidistilled water. The pH is adjusted to
25 6.8, and the solution is made up to 1 l and sterilised by irradiation. This solution can be used in the form of eye drops.

Example D: Ointment

30 500 mg of an active Ingredient of the formula I are mixed with 99.5 g of Vaseline under aseptic conditions.

35

Example E: Tablets

5 A mixture of 1 kg of active ingredient of the formula I, 4 kg of lactose, 1.2 kg of potato starch, 0.2 kg of talc and 0.1 kg of magnesium stearate is pressed to give tablets in a conventional manner in such a way that each tablet contains 10 mg of active ingredient.

Example F: Coated tablets

10

Tablets are pressed analogously to Example E and subsequently coated in a conventional manner with a coating of sucrose, potato starch, talc, tragacanth and dye.

15

Example G: Capsules

20 2 kg of active ingredient of the formula I are introduced into hard gelatine capsules in a conventional manner in such a way that each capsule contains 20 mg of the active ingredient.

Example H: Ampoules

25 A solution of 1 kg of active ingredient of the formula I in 60 l of bidistilled water is sterile filtered, transferred into ampoules, lyophilised under sterile conditions and sealed under sterile conditions. Each ampoule contains 10 mg of active ingredient.

30

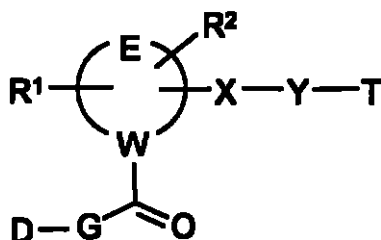
35

Patent Claims

1. Compounds of the formula I

5

10



In which

15

R^1, R^2 are each, independently of one another, H, =O, Hal, A, ethynyl, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, N_3 , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, $-[C(R^4)_2]_n-Ar$, $-[C(R^4)_2]_n-Het$, $-[C(R^4)_2]_n-cycloalkyl$, $-OCOR^3$, $-OCON(R^3)_2$, NR^3COA or NR^3SO_2A ,

20

R^1 and R^2 together are alternatively a bicyclically or spirocyclically bonded 3- to 7-membered carbocyclic or heterocyclic ring having from 0 to 3 N, O and/or S atoms,

R^3 is H, A, $H-C\equiv C-CH_2-$, $CH_3-C\equiv C-CH_2-$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2NH_2$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2Het'$, $-[C(R^4)_2]_n-Ar'$, $-[C(R^4)_2]_n-Het'$, $-[C(R^4)_2]_n-cycloalkyl$, $-[C(R^4)_2]_n-COOA$ or $-[C(R^4)_2]_nN(R^4)_2$,

25

R^4 is H or A,

W is N, CR^3 or an sp^2 -hybridised carbon atom,

E together with W is a 3- to 7-membered saturated carbocyclic or heterocyclic ring having from 0 to 3 N, from 0 to 2 O and/or from 0 to 2 S atoms, which may contain a double bond,

30

D is a monocyclic or bicyclic, aromatic carbocyclic or heterocyclic ring having from 0 to 4 N, O and/or S atoms which is unsubstituted or monosubstituted or polysubstituted by Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$ or $CON(R^3)_2$.

35

- 5
- G** is $-\text{[C(R}^4\text{)]}_n$, $-\text{[C(R}^4\text{)]}_n\text{NR}^3$ -, $-\text{[C(R}^4\text{)]}_n\text{O-}$, $-\text{[C(R}^4\text{)]}_n\text{S-}$ or $-\text{[C(R}^4\text{)=C(R}^4\text{)]}_n$ -,
- X** is $-\text{[C(R}^4\text{)]}_n\text{CONR}^3\text{[C(R}^4\text{)]}_n$ -, $-\text{[C(R}^4\text{)]}_n\text{NR}^3\text{CO[C(R}^4\text{)]}_n$ -, $-\text{[C(R}^4\text{)]}_n\text{NR}^3\text{[C(R}^4\text{)]}_n$ -, $-\text{[C(R}^4\text{)]}_n\text{O[C(R}^4\text{)]}_n$ -, $-\text{[C(R}^4\text{)]}_n\text{CO[C(R}^4\text{)]}_n$ or $-\text{[C(R}^4\text{)]}_n\text{COO[C(R}^4\text{)]}_n$ -,
- Y** is alkylene, cycloalkylene, Het-diyl or Ar-diyl,
- T** is a monocyclic or bicyclic, saturated or unsaturated carbocyclic or heterocyclic ring having from 0 to 4 N, O and/or S atoms which is monosubstituted or disubstituted by =O, =S, =NR³, =N-CN, =N-NO₂, =NOR³, =NCOR³, =NCOOR³ or =NOCOR³ and may furthermore be monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by R³, Hal, A, $-\text{[C(R}^4\text{)]}_n\text{Ar}$ -, $-\text{[C(R}^4\text{)]}_n\text{Het}$ -, $-\text{[C(R}^4\text{)]}_n\text{-cycloalkyl}$ -, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³CON(R³)₂, NR³SO₂A, COR³, SO₂NR³ and/or S(O)_nA,
- A** is unbranched or branched alkyl having 1-10 carbon atoms in which one or two CH₂ groups may be replaced by O or S atoms and/or by -CH=CH- groups and/or in addition 1-7 H atoms may be replaced by F,
- Ar** is phenyl, naphthyl or biphenyl, each of which is unsubstituted or monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by Hal, A, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³CON(R³)₂, NR³SO₂A, COR³, SO₂N(R³)₂, S(O)_nA, $-\text{[C(R}^4\text{)]}_n\text{-COOR}^3$ or $-\text{O[C(R}^4\text{)]}_n\text{-COOR}^3$,
- Ar'** is phenyl, naphthyl or biphenyl, each of which is unsubstituted or monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by Hal, A, OR⁴, N(R⁴)₂, NO₂, CN, COOR⁴, CON(R⁴)₂, NR⁴COA, NR⁴CON(R⁴)₂, NR⁴SO₂A, COR⁴, SO₂N(R⁴)₂, S(O)_nA, $-\text{[C(R}^4\text{)]}_n\text{-COOR}^4$ or $-\text{O[C(R}^4\text{)]}_n\text{-COOR}^4$,
- Het** is a monocyclic or bicyclic, saturated, unsaturated or aromatic heterocyclic ring having from 1 to 4 N, O and/or S atoms which may be unsubstituted or monosubstituted,
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35

disubstituted or trisubstituted by Hal, A, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{-Ar}$,
 $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{-Het}^t$, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{-cycloalkyl}$, OR^3 , $\text{N}(\text{R}^3)_2$,
 $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$, NO_2 , CN , $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{-COOR}^3$,
 $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{-CON}(\text{R}^3)_2$, NR^3COA , $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, COR^3 , SO_2NR^3 ,
 $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ and/or carbonyl oxygen,

Het^t is a monocyclic or bicyclic, saturated, unsaturated or aromatic heterocyclic ring having from 1 to 4 N, O and/or S atoms which may be unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by carbonyl oxygen, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^4)_2$, Hal, A, OR^4 , $\text{N}(\text{R}^4)_2$, NO_2 , CN , COOR^4 , $\text{CON}(\text{R}^4)_2$, NR^4COA , $\text{NR}^4\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{A}$, COR^4 , SO_2NR^4 and/or $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$,

Hal is F, Cl, Br or I,

n is 0, 1 or 2,

o is 1, 2 or 3,

and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

2. Compounds according to Claim 1, in which

D is a monocyclic or bicyclic, aromatic carbocyclic or heterocyclic ring having from 0 to 4 N, O and/or S atoms which is unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by Hal, and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

3. Compounds according to Claim 1 or 2, in which

D is phenyl, pyridyl, thienyl, furyl or imidazolyl, each of which is monosubstituted or disubstituted by Hal, and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

4. Compounds according to one or more of Claims 1-3, in which

R^1, R^2 are each, independently of one another, H, =O, COOR^3 , OH, OA, NH_2 , alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, N_3 , ethynyl, vinyl, allyloxy, NHCOA , NHSO_2A , OCH_2COOA or OCH_2COOH ,

and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

5. Compounds according to one or more of Claims 1-4,
in which

G is $(\text{CH}_2)_m$, $(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$,
and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

6. Compounds according to one or more of Claims 1-5,
in which

X is $-\text{[C(R}^4\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^3\text{[C(R}^4\text{)}_2\text{]}_n-$,
and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

7. Compounds according to one or more of Claims 1-6,
in which

X is $-\text{CONH}-$ or $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{COOA})-$,
and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

8. Compounds according to one or more of Claims 1-7,
in which

Y is cycloalkylene, Het-diyl or Ar-diyl,
and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

9. Compounds according to Claims 1-8,

In which

Y is pyridinediyl, piperidinediyl, cyclohexylene, or phenylene which is unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by A, OA, Cl, F, COOCH₃, COOH, phenoxy or aminocarbonyl, and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

10. Compounds according to one or more of Claims 1-9,

In which

T is a monocyclic, saturated or unsaturated heterocyclic ring having 1 to 2 N and/or O atoms which is monosubstituted or disubstituted by =O, =S or =NH and may be monosubstituted or disubstituted by Hal, A and/or OA, and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

11. Compounds according to one or more of Claims 1-10,

in which

T is piperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, pyridin-1-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, 1,3-oxazolidin-3-yl, pyridazin-2-yl, pyrazin-1-yl, azepan-1-yl, 2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl, imidazolidinyl, thiazolyl or 1,4-oxazepanyl, each of which is monosubstituted or disubstituted by =O or =NH and where the radicals may also be monosubstituted or disubstituted by Hal, A and/or OA,

and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

12. Compounds according to one or more of Claims 1-11,

in which

Ar is phenyl which is unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by Hal, A, OA, SO₂A, COOR², SO₂NH₂, CN, COOA, COOH or phenoxy,

and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

13. Compounds according to one or more of Claims 1-12,

In which

- 10 D is a monocyclic or bicyclic, aromatic carbocyclic or heterocyclic ring having from 0 to 4 N, O and/or S atoms which is unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by Hal,
- 15 R¹, R² are each, independently of one another, H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, N₃, ethynyl, vinyl, allyloxy, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA or OCH₂COOH,
- 20 R¹ and R² together are alternatively a spirocyclically bonded 3- to 6-membered carbocyclic ring,
- R³ is H, A, phenyl, benzyl or [C(R⁴)₂]_nCOOA,
- R⁴ is H or A,
- W is N, CR³ or an sp²-hybridised carbon atom,
- 25 E together with W is a 3- to 7-membered saturated carbocyclic or heterocyclic ring having from 0 to 3 N, from 0 to 2 O and/or from 0 to 2 S atoms, which may contain a double bond,
- 30 G is (CH₂)_n, (CH₂)_nNH-, -CH=CH- or -CH=CH-CH=CH-,
- X is -[C(R⁴)₂]_nCONR³[C(R⁴)₂]_n-,
- Y is cycloalkylene, Het-diyl or Ar-diyl,
- Ar is phenyl which is unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by Hal, A, OA, SO₂A, COOR², SO₂NH₂, CN, COOA, COOH or phenoxy,
- 35

5 T is a monocyclic, saturated or unsaturated heterocyclic
 ring having 1 to 2 N and/or O atoms which is monosub-
 stituted or disubstituted by =O, =S or =NH and may be
 monosubstituted or disubstituted by Hal, A and/or OA,
 10 A is unbranched or branched alkyl having 1-10 carbon
 atoms and in which 1-7 H atoms may be replaced by F,
 Hal is F, Cl, Br or I,
 n is 0, 1 or 2,
 15 and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereo-
 isomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

14. Compounds according to one or more of Claims 1-13,
 15 in which
 D is phenyl, pyridyl, thienyl, furyl or imidazolyl, each of
 which is monosubstituted or disubstituted by Hal,
 R¹, R² are each, independently of one another, H, =O, COOR³,
 20 OH, OA, NH₂, alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon
 atoms, N₃, ethynyl, vinyl, allyloxy, NHCOA, NHSO₂A,
 OCH₂COOA or OCH₂COOH,
 R¹ and R² together are alternatively a spirocyclically bonded 3- to
 6-membered carbocyclic ring,
 25 R³ is H, A or CH₂COOA,
 R⁴ is H or A,
 W is N, CR³ or an sp²-hybridised carbon atom,
 E together with W is a 3- to 7-membered saturated carbo-
 30 cyclic or heterocyclic ring having from 0 to 3 N, from 0 to
 2 O and/or from 0 to 2 S atoms,
 which may contain a double bond,
 G is (CH₂)_m, (CH₂)_nNH-, -CH=CH- or -CH=CH-CH=CH-,
 X is -CONH- or -CON(CH₂COOA)-,
 35 Y is pyridinediyl, piperdinediyl, cyclohexylene, or
 phenylene which is unsubstituted or monosubstituted or

- disubstituted by A, OA, Cl, F, COOCH₃, COOH,
phenoxy or aminocarbonyl,
T is piperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, pyridin-1-yl, morpholin-4-
yl, piperazin-1-yl, 1,3-oxazolidin-3-yl, pyridazin-2-yl,
5 pyrazin-1-yl, azepan-1-yl, 2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl,
imidazolidinyl, thiazolyl or 1,4-oxazepanyl, each of which
is monosubstituted or disubstituted by =O or =NH and
where the radicals may also be monosubstituted or
10 disubstituted by Hal, A and/or OA,
A is unbranched or branched alkyl having 1-10 carbon
atoms and in which 1-7 H atoms may be replaced by F,
Hal is F, Cl, Br or I,
15 n is 0, 1 or 2,
and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereo-
isomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.
15. Compounds according to one or more of Claims 1-14,
20 in which
D is phenyl, pyridyl or thienyl, each of which is
monosubstituted or disubstituted by Hal,
R¹ is H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alkyl having 1, 2, 3, 4,
25 5 or 6 carbon atoms, N₃, ethynyl, vinyl, allyloxy,
-OCOR³, NHCOA or NHSO₂A,
R² is H, =O, OH, OA or alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 car-
bon atoms,
30 R¹ and R² together are alternatively a spirocyclically bonded 3- to
6-membered carbocyclic ring,
R³ is H or A,
R⁴ is H or A,

72



- 5 is pyrrolidine-1,2-diyl, piperidine-1,2-diyl, oxazolidine-3,4- or 3,5-diyl, thiazolidine-3,4-diyl, 2,5-dihydro-1H-pyrrole-1,5-diyl, 1,3-dioxolane-4,5-diyl, 1,3-oxazinane-3,4-diyl, piperazine-1,4-diyl, tetrahydrofuran-3,4-diyl or azetidine-1,2-diyl,
- 10 G is $(\text{CH}_2)_n$ or $(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$,
 X is CONH,
 Y is 1,3- or 1,4-phenylene which is unsubstituted or mono-substituted or disubstituted by methyl, trifluoromethyl, ethyl, propyl, Cl or F,
- 15 T is piperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, 1H-pyridin-1-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, 1,3-oxazolidin-3-yl, 2H-pyridazin-2-yl, pyrazin-1-yl, azepan-1-yl or 2-azabicyclo-[2.2.2]octan-2-yl, each of which is monosubstituted or disubstituted by carbonyl oxygen,
- 20 A is unbranched or branched alkyl having 1-10 carbon atoms and in which 1-7 H atoms may be replaced by F,
 Hal is F, Cl, Br or I,
 n is 0, 1 or 2;
- 25 and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

16. Compounds according to one or more of Claims 1-15,
 in which
- 30 D is phenyl, pyridyl or thienyl, each of which is monosubstituted or disubstituted by Hal,
 R¹ is H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, N₃, ethynyl, vinyl, allyloxy,
 35 -OCOR³, NHCOA or NHSO₂A,

- R^2 is H, =O, OH, OA or alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms,
 R^1 and R^2 together are alternatively a spirocyclically bonded 3- to 6-membered carbocyclic ring,
 R^3 is H or A,
 R^4 is H or A,
 is pyrrolidine-1,2-diyl, piperidine-1,2-diyl, oxazolidine-3,4- or 3,5-diyl, thiazolidine-3,4-diyl, 2,5-dihydro-1H-pyrrole-1,5-diyl, 1,3-dioxolane-4,5-diyl, 1,3-oxazinane-3,4-diyl, piperazine-1,4-diyl, tetrahydrofuran-3,4-diyl or azetidine-1,2-diyl,
 G is $(CH_2)_n$ or $(CH_2)_nNH-$,
 X is CONH,
 Y is 1,3- or 1,4-phenylene which is unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by methyl, trifluoromethyl, ethyl, propyl, Cl or F,
 T is morpholin-4-yl which is monosubstituted or disubstituted by carbonyl oxygen,
 A is unbranched or branched alkyl having 1-10 carbon atoms and in which 1-7 H atoms may be replaced by F,
Hal is F, Cl, Br or I,
 n is 0, 1 or 2;
and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

17. Compounds according to one or more of Claims 1-16,
in which
 X is $-[C(R^4)_2]_nCONR^3[C(R^4)_2]_m-$ or $-[C(R^4)_2]_nCO[C(R^4)_2]_m-$,
and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

18. Compounds according to one or more of Claims 1-17,
in which

5 X is CONH or COCH₂,
and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereo-
isomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

19. Compounds according to one or more of Claims 1-18,
in which

10 D is phenyl, pyridyl or thienyl, each of which is
monosubstituted or disubstituted by Hal,
R¹ is H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alkyl having 1, 2, 3, 4,
15 5 or 6 carbon atoms, N₃, ethynyl, vinyl, allyloxy,
-OCOR³, NHCOA or NHSO₂A,

R² is H, =O, OH, OA or alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 car-
bon atoms,

20 R¹ and R² together are alternatively a spirocyclically bonded 3- to
6-membered carbocyclic ring,

R³ is H or A,

R⁴ is H or A,

25  is piperidine-1,2-diyl, piperidine-1,2-diyl, oxazolidine-

3,4- or 3,5-diyl, thiazolidine-3,4-diyl, 2,5-dihydro-1H-
pyrrole-1,5-diyl, 1,3-dioxolane-4,5-diyl, 1,3-oxazinane-
3,4-diyl, piperazine-1,4-diyl, tetrahydrofuran-3,4-diyl or
30 azetidine-1,2-diyl,

G is (CH₂)_n or (CH₂)_nNH-,

X is CONH or COCH₂,

35 Y is 1,3- or 1,4-phenylene which is unsubstituted or mono-
substituted or disubstituted by methyl, trifluoromethyl,
ethyl, propyl, Cl or F,

T is morpholin-4-yl which is monosubstituted or disubstituted by carbonyl oxygen,
 A is unbranched or branched alkyl having 1-10 carbon atoms and in which 1-7 H atoms may be replaced by F,
 5 Hal is F, Cl, Br or I,
 n is 0, 1 or 2,
 and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

20. Compounds according to one or more of Claims 1-19, in which

D is phenyl, pyridyl or thienyl, each of which is monosubstituted or disubstituted by Hal,
 15 R¹ is H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, N₃, ethynyl, vinyl, allyloxy, -OCOR³, NHCOA, NHSO₂A, H-C≡C-CH₂-, CH₃-C≡C-CH₂-O-, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, 20 -O-CH₂-CH(OH)-CH₂NH₂ or -O-CH₂-CH(OH)-CH₂Het¹,
 R² is H, =O, OH, OA or alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms,
 R¹ and R² together are alternatively a spirocyclically bonded 3- to 25 6-membered carbocyclic ring,
 R³ is H or A,
 R⁴ is H or A,



is pyrrolidine-1,2-diyl, piperidine-1,2-diyl, oxazolidine-3,4- or 3,5-diyl, thiazolidine-3,4-diyl, 2,5-dihydro-1H-pyrrole-1,5-diyl, 1,3-dioxolane-4,5-diyl, 1,3-oxazinane-3,4-diyl, piperazine-1,4-diyl, tetrahydrofuran-3,4-diyl or 35 azetidine-1,2-diyl,

G is (CH₂)_n or (CH₂)_nNH-,

- X is CONH or COCH₂,
 Y is 1,3- or 1,4-phenylene which is unsubstituted or mono-substituted or disubstituted by methyl, trifluoromethyl, ethyl, propyl, Cl or F,
 5 T is morpholin-4-yl which is monosubstituted or disubstituted by carbonyl oxygen,
 Het' is a saturated 3-6-membered heterocyclic ring having from 1 to 3 N and/or O atoms, which may be unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by carbonyl oxygen, Hal, A, OH, NH₂, NO₂, CN, COOA or CONH₂,
 10 A is unbranched or branched alkyl having 1-10 carbon atoms and in which 1-7 H atoms may be replaced by F,
 15 Hal is F, Cl, Br or I,
 n is 0, 1 or 2,
 and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.
- 20 21. Compounds according to one or more of Claims 1-20, in which
 D is phenyl, pyridyl or thienyl, each of which is monosubstituted or disubstituted by Hal,
 25 R¹ is ethynyl, vinyl, allyloxy, CH₃-C≡C-CH₂-O-, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂NH₂ or -O-CH₂-CH(OH)-CH₂Het',
 R² is H or OH,
 30 R¹ and R² together are alternatively a spirocyclically bonded 3- to 6-membered carbocyclic ring,
 R³ is H or A,
 R⁴ is H or A,



- 5 is pyrrolidine-1,2-diyl, piperidine-1,2-diyl, oxazolidine-3,4- or 3,5-diyl, thiazolidine-3,4-diyl, 2,5-dihydro-1*H*-pyrrole-1,5-diyl, 1,3-dioxolane-4,5-diyl, 1,3-oxazinan-3,4-diyl, piperazine-1,4-diyl, tetrahydrofuran-3,4-diyl or azetidine-1,2-diyl,
- 10 G is $(\text{CH}_2)_n$ or $(\text{CH}_2)_n\text{NH}$ -,
 X is CONH, CO, COO or COCH_2 ,
 Y is 1,3- or 1,4-phenylene which is unsubstituted or mono-substituted or disubstituted by methyl, trifluoromethyl, ethyl, propyl, Cl or F,
- 15 T is piperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, 1*H*-pyridin-1-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, 1,3-oxazolidin-3-yl, 2*H*-pyridazin-2-yl, pyrazin-1-yl, azepan-1-yl or 2-azabicyclo-[2.2.2]octan-2-yl, each of which is monosubstituted or disubstituted by carbonyl oxygen or OA,
- 20 Het' is a saturated 3-6-membered heterocyclic ring having from 1 to 3 N and/or O atoms, which may be unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by carbonyl oxygen, Hal, A, OH, NH_2 , NO_2 , CN, COOA or CONH_2 ,
- 25 A is unbranched or branched alkyl having 1-10 carbon atoms and in which 1-7 H atoms may be replaced by F,
 Hal is F, Cl, Br or I,
 n is 0, 1 or 2,
 and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.
- 30

22. Compounds according to one or more of Claims 1-21,
 in which

- 35 D is phenyl, pyridyl, thienyl, furyl or imidazolyl, each of which is monosubstituted or disubstituted by Hal,

- 5
 10
 15
 20
 25
 30
- R¹. is H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, N₃, ethynyl, vinyl, allyloxy, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA or OCH₂COOH,
 R² is H, =O, OH, OA or alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms,
 R¹ and R² together are alternatively a spirocyclically bonded 3- to 6-membered carbocyclic ring,
 R³ is H or A,
 R⁴ is H or A,
 is pyrrolidine-1,2-diyl, piperidine-1,2-diyl, oxazolidine-3,4- or 3,5-diyl, thiazolidine-3,4-diyl, 2,5-dihydro-1H-pyrrole-1,5-diyl, 1,3-dioxolane-4,5-diyl, 1,3-oxazinan-3,4-diyl, piperazine-1,4-diyl, tetrahydrofuran-3,4-diyl or azetidine-1,2-diyl,
 G is (CH₂)_m, (CH₂)_nNH-, -CH=CH- or -CH=CH-CH=CH-,
 X is CONH, COCH₂ or -CON(CH₂COOA)-,
 Y is pyridinediyl, piperidinediyl, cyclohexylene, or phenylene which is unsubstituted or monosubstituted or disubstituted by A, OA, Cl, F, COOCH₃, COOH, phenoxy or aminocarbonyl,
 T is morpholin-4-yl which is monosubstituted or disubstituted by carbonyl oxygen,
 A is unbranched or branched alkyl having 1-10 carbon atoms and in which 1-7 H atoms may be replaced by F,
 Hal is F, Cl, Br or I,
 n is 0, 1 or 2,

and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

23. Compounds according to Claim 1, selected from the group consisting of

- 5 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,
 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-(R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,
 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-(R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,
10 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-(R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,
 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-trifluoromethyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,
15 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-(R)-piperidine-1,2-dicarboxamide,
 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,
20 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)phenyl]]-(R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,
 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(R)-2,5-dihydropyrrole-1,2-dicarboxamide,
25 N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(R)-1-(5-chlorothiophene-2-carbonyl)pyrrolidine-2-carboxamide,
 N-[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(R)-1-(5-chlorothiophene-2-carbonyl)pyrrolidine-2-carboxamide,
30 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(R)-oxazolidine-3,4-dicarboxamide,
 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(R)-oxazolidine-3,4-dicarboxamide,
35 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(4R,5S)-5-methyloxazolidine-3,4-dicarboxamide,

- 3-N-[(4-chlorophenyl)-4-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-(4R,5S)-5-methyloxazolidine-3,4-dicarboxamide,
- 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(R)-oxazolidine-3,4-dicarboxamide,
- 5 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(4R,5S)-5-methyloxazolidine-3,4-dicarboxamide,
- 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[3-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-(4R,5S)-5-methyloxazolidine-3,4-dicarboxamide,
- 10 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[3-chloro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-(4R,5S)-5-methyloxazolidine-3,4-dicarboxamide,
- 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-(4R,5R)-5-methyloxazolidine-3,4-dicarboxamide,
- 15 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)phenyl]]-(4R,5S)-5-methyloxazolidine-3,4-dicarboxamide,
- 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)phenyl]]-(R)-oxazolidine-3,4-dicarboxamide,
- 20 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[3-chloro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(R)-oxazolidine-3,4-dicarboxamide,
- 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(S)-thiazolidine-3,4-dicarboxamide,
- 25 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(S)-1,1-dioxo-1 λ^6 -thiazolidine-3,4-dicarboxamide,
- 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-(S)-thiazolidine-3,4-dicarboxamide,
- 30 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-(S)-1,1-dioxo-1 λ^6 -thiazolidine-3,4-dicarboxamide,
- 3-N-[(4-chlorophenyl)]-4-N-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(R)-thiazolidine-3,4-dicarboxamide,
- N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-3-(5-chlorothiophene-2-carbonyl)oxazolidine-5-carboxamide,
- 35 N-[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-3-(5-chlorothiophene-2-carbonyl)oxazolidine-5-carboxamide,

N-[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]-3-(5-chlorothiophene-2-carbonyl)oxazolidine-5-carboxamide,

1-N-[(5-chloropyridin-2-yl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

5

1-N-[(5-chloropyridin-2-yl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(5-chloropyridin-2-yl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

10

1-N-[(5-chloropyridin-2-yl)]-2-N-[[3-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(5-chloropyridin-2-yl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]]-(R)-4,4-dimethoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

15

1-N-[(5-chloropyridin-2-yl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-(R)-4,4-dimethoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(R)-4,4-dimethoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

20

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

25

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

30

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxopyrazin-1-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

35

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]]-(2R,3R)-3-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-
phenyl]]-(2R,3S)-3-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(2R,4S)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

5

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(2S,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
3,4-dihydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

10

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(2R,4S)-4-azidopyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(2R,4S)-4-aminopyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

15

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(2R,4R)-4-azidopyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(2R,4R)-4-aminopyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

20

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(2R,4S)-4-acetaminopyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(2R,4R)-4-acetaminopyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

25

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(2R,4S)-4-methylsulfonylaminopyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(2R,4R)-4-methylsulfonylaminopyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

30

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(2R,4R)-4-methoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(2R,4R)-4-ethoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(2R,4R)-4-propoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

35

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(2R,4R)-4-allyloxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

(3R,5R)-1-(4-chlorophenylcarbonyl)-5-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenylcarbonyl]pyrrolidin-3-yl isobutyrate,

(3R,5R)-1-(4-chlorophenylcarbonyl)-5-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenylcarbonyl]pyrrolidin-3-yl propionate,

5

(3R,5R)-1-(4-chlorophenylcarbonyl)-5-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenylcarbonyl]pyrrolidin-3-yl acetate,

4-N-[(4-chlorophenyl)]-5-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-1,3-dioxolane-4,5-dicarboxamide,

10

4-N-[(4-chlorophenyl)]-5-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-1,3-dioxolane-4,5-dicarboxamide,

4-N-[(4-chlorophenyl)]-5-N-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-1,3-dioxolane-4,5-dicarboxamide,

15

4-N-[(4-chlorophenyl)]-5-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-1,3-dioxolane-2,2-dimethyl-4,5-dicarboxamide,

4-N-[(4-chlorophenyl)]-5-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-1,3-dioxolane-2,2-dimethyl-4,5-dicarboxamide,

20

4-N-[(4-chlorophenyl)]-5-N-[[4-(2-oxo-1H-pyridin-1-yl)phenyl]]-1,3-dioxolane-2,2-dimethyl-4,5-dicarboxamide,

1-N-[4-chlorophenyl]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-1-BOC-piperazine-1,2-dicarboxamide,

25

1-N-[4-chlorophenyl]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-piperazine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[4-chlorophenyl]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-1,3-oxazinane-3,4-dicarboxamide,

30

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4S)-4-ethynyl-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

6-N-[(4-chlorophenyl)]-7-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-4-oxa-6-azaspiro[2.4]heptane-6,7-dicarboxamide,

35

1-N-[(6-chloropyridin-3-yl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(6-chloropyridin-3-yl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-
phenyl]]-(2R,4S)-4-acetaminopyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(2R,4S)-4-butylsulfonylamino pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

5 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(R)-4-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-
phenyl]]-(2R,4S)-4-aminopyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

10 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-
phenyl]]-(S)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-
phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

15 N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[2-(4-chloro-
phenyl)acetyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-(4-chlorobenzoyl)-
4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,

20 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-
phenyl]]-(2R,4R)-4-methoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)phenyl]]-
(2R,4R)-4-methoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

25 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-
phenyl]]-(2R,4R)-4-methoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)phenyl]]-
(2R,4R)-4-methoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

30 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(2R,4S)-4-(2-methylpropanoylamino)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-(1-1H-Indol-3-yl-
methanoyl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,

35 N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-(1-1H-Indol-6-yl-
methanoyl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-
phenyl]]-(2R,4R)-4-ethoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-1*H*-pyridin-1-yl)phenyl]]-
(2R,4R)-4-ethoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

5

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-
phenyl]]-(2R,4R)-4-ethoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-1*H*-pyridin-1-yl)phenyl]]-
(2R,4S)-4-ethynyl-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

10

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2*H*-pyrazin-1-yl)phenyl]]-
(2R,4S)-4-ethynyl-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)phenyl]]-
4,4-difluoro-(*R*)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

15

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-
phenyl]]-(2R,4R)-4-methoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-
phenyl]]-(*R*)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

20

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2*H*-pyridin-1-yl)-
phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

2-N-[(4-chlorophenyl)]-1-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(*R*)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

25

2-N-[(4-chlorophenyl)]-1-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(*S*)-
pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-3-methoxy-2*H*-pyridin-1-
yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

30

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-3-methoxy-2*H*-pyridin-1-
yl)phenyl]]-(*R*)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

N-(4-chlorophenyl)-(*R*)-1-[2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-
acetyl]pyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-chlorophenyl)-(*S*)-1-[2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-
acetyl]pyrrolidine-2-carboxamide,

35

79

N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-1-{2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]acetyl}-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-chlorophenyl)-(2R,4S)-1-{2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]acetyl}-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide,

5

N-(4-chlorophenyl)-(2S,4R)-1-{2-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)-phenyl]acetyl}-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-chlorophenyl)-(S)-1-{2-[4-(2-oxo-1H-pyridin-1-yl)phenyl]acetyl}pyrrolidine-2-carboxamide,

10

N-(4-chlorophenyl)-(S)-1-{2-[4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phenyl]acetyl}pyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-chlorophenyl)-(R)-1-{2-[4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phenyl]acetyl}pyrrolidine-2-carboxamide,

15

N-(4-chlorophenyl)-(R)-1-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)benzoyl]pyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-chlorophenyl)-(R)-1-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenoxy]pyrrolidine-2-carboxamide,

20

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-ethoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-ethoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

25

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-(prop-2-ynyloxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-(but-2-ynyloxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

30

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-(2,3-dihydroxypropoxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-(2-hydroxy-3-pyrrolidin-1-ylpropoxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

35

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-(2-oxooxazolidin-5-ylmethoxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-
phenyl]]-(2R,4R)-4-(2,3-dihydroxypropoxy)pyrrolidine-1,2-dicarbox-
amide,

5 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-(N-methoxycarbonylmethyl-N'-[4-(3-
oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-methoxypyrrolidine-1,2-
dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)cyclohexan-
1-yl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

10 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-iminopyrrolidin-1-yl)phenyl]]-
(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 442;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-methyl-4-(2-iminopyrrolidin-1-yl)-
phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 456;

15 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[4-{2-[(E)-cyanimino]imidazolidin-1-
yl}phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 468;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-imino-5-methylthiazol-3-yl)-
phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI 473;

20 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-aminocarbonyl-4-(3-oxomorpho-
lin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide, ESI
502;

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(2R,4R)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

25 N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-chloro-
thiophen-2-yl)acryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-1-[(E)-3-thiophen-3-
ylacryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,

30 N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-1-[(2E,4E)-5-phenyl-
penta-2,4-dienyloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-methyl-
furan-2-yl)acryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,

35 N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-1-[(E)-3-thiophen-2-
ylacryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,

- N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-chlorothiophen-2-yl)acryloyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide,
- 5 N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-chlorothiophen-2-yl)acryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,
- N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-chlorophenyl)acryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,
- N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-dichlorophenyl)acryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,
- 10 N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-chlorophenyl)acryloyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide,
- N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-dichlorophenyl)acryloyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide,
- 15 N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1*H*-imidazol-4-ylacryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,
- N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-chlorothiophen-2-yl)acryloyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide,
- N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-chlorofuran-2-yl)acryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,
- 20 N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-chlorofuran-2-yl)acryloyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide,
- N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-chlorophenyl)acryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide,
- 25 N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-dichlorophenyl)acryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide,
- N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-chlorofuran-2-yl)acryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide,
- 30 N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-chlorothiophen-2-yl)acryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide,
- N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-chlorophenyl)acryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,
- 35 N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-dichlorophenyl)acryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-chlorofuran-2-yl)acryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-chlorofuran-2-yl)acryloyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-chlorophenyl)acryloyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-dichlorophenyl)acryloyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-chlorophenyl)acryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-dichlorophenyl)acryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-chlorofuran-2-yl)acryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-chlorothiofuran-2-yl)acryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-imidazol-4-ylacryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-imidazol-4-ylacryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-imidazol-4-ylacryloyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-imidazol-4-ylacryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-pyridin-3-ylacryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-pyridin-3-ylacryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-pyridin-3-ylacryloyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide,

- 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(2R,4R)-4-(3-amino-2-hydroxypropoxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,
1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-1*H*-pyrazin-1-yl)phenyl]]-
(R)-2,5-dihydropyrrole-1,2-dicarboxamide,
5 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(2-oxo-1*H*-pyridin-1-yl)phenyl]]-
(R)-2,5-dihydropyrrole-1,2-dicarboxamide,
1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[3-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-
phenyl]]-(R)-2,5-dihydropyrrole-1,2-dicarboxamide,
10 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-
phenyl]]-(R)-2,5-dihydropyrrole-1,2-dicarboxamide,
1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(2S,3S)-3-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,
15 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(2S,4S)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,
1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-methoxycarbonyl-4-(3-oxomor-
pholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-3-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,
20 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-carboxy-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-
phenyl]]-(2R,4R)-3-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,
1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(2R,3S,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,
25 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-
phenyl]]-(2R,4R)-4-allyloxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,
1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-
phenyl]]-(2R,4R)-4-(prop-2-ynyloxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,
30 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-
phenyl]]-(2R,4S)-4-(prop-2-ynyloxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,
1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(2R,4R)-4-(methoxycarbonylmethoxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,
35 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-
(2R,4R)-4-(carboxymethoxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,
1-N-[(4-bromophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)-
phenyl]]-(2R,4R)-4-methoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-pyridin-3-ylacryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-pyridin-3-ylacryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,

5 N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-pyridin-3-ylacryloyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-pyridin-4-ylacryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,

10 N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-pyridin-4-ylacryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1*H*-imidazol-4-ylacryloyl]-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide,

15 N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-bromothiophen-2-yl)acryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-bromothiophen-2-yl)acryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide,

20 N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-bromothiophen-2-yl)acryloyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-bromothiophen-2-yl)acryloyl]-4-ethoxypyrrolidine-2-carboxamide,

25 N-(4-chlorophenyl)-(R)-1-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)benzoyl]pyrrolidine-2-carboxamide,

N-(4-chlorophenyl)-(S)-1-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)benzoyl]pyrrolidine-2-carboxamide,

30 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(5-oxo-1,4-oxazepan-4-yl)phenyl]]-(R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(5-oxo-1,4-oxazepan-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

35 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-((S)-2-methyl-3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-((S)-2-methyl-3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

62

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-((R)-2-methyl-3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-((R)-2-methyl-3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

5

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)-2-phenoxyphenyl]]-(2R)-pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-fluoro-4-((R)-2-methyl-3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

10

1-N-[(4-chlorophenyl)]-3-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-piperidine-1,3-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-3-N-[[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]piperidine-1,3-dicarboxamide,

15

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-(2-methoxyethoxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxo-1,4-oxazepan-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

20

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

25

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

30

24. Pyrrolidinecarboxylic acid derivatives selected from the group consisting of

35

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[(1'-methyl-[1,4']bipiperidinyl-4-yl)]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,4'-bipyridinyl-4-yl)]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[(3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,4'-bipyridinyl-4-yl)]-(2R,4R)-4-ethoxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

5

N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-4-hydroxy-2-(4-pyridin-4-yl)piperazine-1-carbonyl]pyrrolidine-1-carboxamide,

N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-4-hydroxy-2-[4-(2-methoxyphenyl)piperazine-1-carbonyl]pyrrolidine-1-carboxamide,

10

N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-2-[4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carbonyl]-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide,

N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-4-hydroxy-2-[4-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)piperidine-1-carbonyl]pyrrolidine-1-carboxamide,

15

N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-4-hydroxy-2-(4-pyridin-2-yl)piperazine-1-carbonyl]pyrrolidine-1-carboxamide,

N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-2-[4-(4-ethylpiperazin-1-yl)piperidine-1-carbonyl]-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide,

20

N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-2-[4-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)piperazine-1-carbonyl]-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide,

N-(4-chlorophenyl)-(2R,4R)-4-hydroxy-2-[4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine-1-carbonyl]pyrrolidine-1-carboxamide,

25

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[2-(2-dimethylaminoethoxy)-4-morpholin-4-ylphenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[(2-ethoxy-4-morpholin-4-ylphenyl)]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

30

1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[(4-morpholin-4-yl-2-propoxyphenyl)]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide,

and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

35

25. Cyclopentanecarboxylic acid derivatives selected from the group consisting of

83

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(rac)-2-[3-(4-chlorophenyl)-
ureido]cyclopentanecarboxamide,

N-[3-methyl-4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(rac)-2-[3-(4-chloro-
phenyl)ureido]cyclopentanecarboxamide,

and pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereo-
isomers thereof, including mixtures thereof in all ratios.

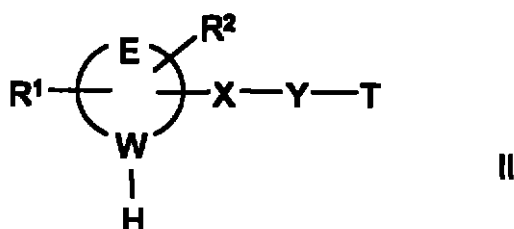
26. Process for the preparation of compounds of the formula I according
to Claims 1-23 and pharmaceutically usable derivatives, solvates,
salts and stereoisomers thereof, characterised in that

a) for the preparation of compounds of the formula I in which

W is N and

G is NH,

a compound of the formula II



in which

R¹, R², E, X, Y and T are as defined in Claim 1,

and W is N,

is reacted with a compound of the formula III



in which

D is as defined in Claim 1,

or

5

b) for the preparation of compounds of the formula I in which
X is $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{CONR}^3\text{C}(\text{R}^4)_2-$,

a compound of the formula IV

10

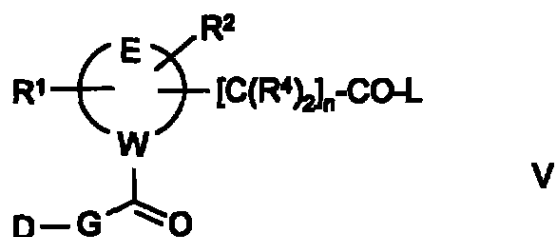


in which R^3 , n, Y and T are as defined in Claim 1,

15

is reacted with a compound of the formula V

20



in which

25

L is Cl, Br, I or a free or reactively functionally modified OH group,
and

R^1 , R^2 , R^4 , D, E, G, W and n are as defined in Claim 1,

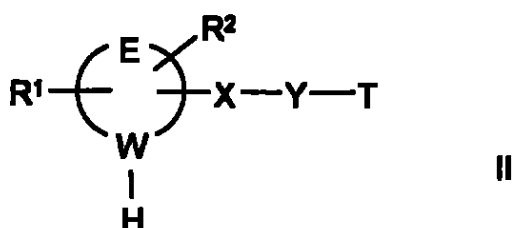
30

or

c) for the preparation of compounds of the formula I in which W is
N,

35

a compound of the formula II



5

In which

R^1 , R^2 , E, X, Y and T are as defined in Claim 1,

and W is N,

10

is reacted with a compound of the formula VI



15

In which D and G are as defined in Claim 1, and

L is Cl, Br, I or a free or reactively functionally modified OH group,

and/or

20

a base or acid of the formula I is converted into one of its salts.

25

27. Compounds of the formula I according to one or more of Claims 1 to 23 and the compounds of Claims 24 and 25 as inhibitors of coagulation factor Xa.

30

28. Compounds of the formula I according to one or more of Claims 1 to 23 and the compounds of Claims 24 and 25 as inhibitors of coagulation factor VIIa.

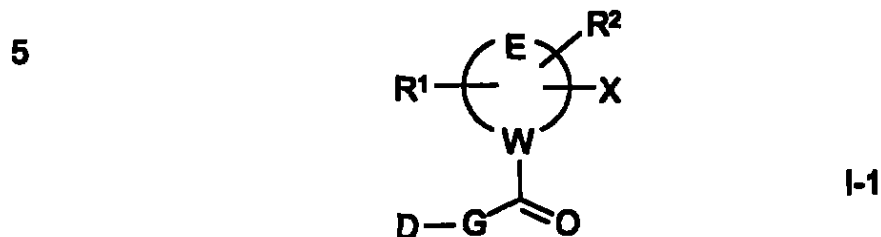
35

29. Medicament comprising at least one compound of the formula I according to one or more of Claims 1 to 23 or a compound of Claims 24 and 25 and/or pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, and, if desired, excipients and/or adjuvants.

- 5 30. Medicament comprising at least one compound of the formula I according to one or more of Claims 1 to 23 or a compound of Claims 24 and 25 and/or pharmaceutically usable derivatives, solvates and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, and at least one further medicament active ingredient.
- 10 31. Use of compounds according to one or more of Claims 1 to 23 or the compounds of Claims 24 and 25 and/or physiologically acceptable salts, salts and solvates thereof for the preparation of a medicament for the treatment of thromboses, myocardial infarction, arteriosclerosis, inflammation, apoplexy, angina pectoris, restenosis after angioplasty, claudicatio intermittens, migraine, tumours, tumour diseases and/or tumour metastases.
- 15 32. Set (kit) consisting of separate packs of
- 20 (a) an effective amount of a compound of the formula I according to one or more of Claims 1 to 23 or a compound of Claims 24 and 25 and/or pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, and
- 25 (b) an effective amount of a further medicament active ingredient.
- 30 33. Use of compounds of the formula I according to one or more of Claims 1 to 23 or of compounds of Claims 24 and 25 and/or pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, for the preparation of a medicament for the treatment of thromboses, myocardial infarction, arteriosclerosis, inflammation, apoplexy, angina pectoris, restenosis after angioplasty, claudicatio intermittens, migraine, tumours, tumour diseases and/or tumour metastases,
- 35

in combination with at least one further medicament active ingredient.

34. Intermediate compounds of the formula I-1



10 in which

D is phenyl, pyridyl, thienyl, furyl or imidazolyl, each of which is monosubstituted or disubstituted by Hal,

R¹ is H, OH, OA, alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms or ethynyl,

15 R² is H, OH, OA or alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms,



is pyrrolidine-1,2-diyl, piperidine-1,2-diyl, oxazolidine-3,4-

or 3,5-diyl,

G is (CH₂)_m, (CH₂)_nNH-, -CH=CH- or -CH=CH-CH=CH-,

X is COOH,

25 A is alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms,

Hal is F, Cl, Br or I,

n is 0, 1 or 2,

and isomers and salts thereof.

30 35. Compounds according to Claim 34, selected from the group consisting of

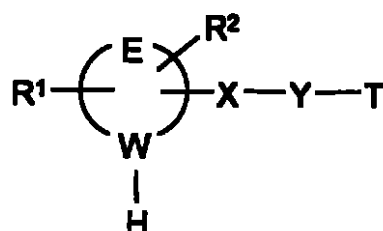
3-(4-chlorophenylcarbamoyl)oxazolidine-4-carboxylic acid,

3-(5-chlorothiophene-2-carbonyl)oxazolidine-5-carboxylic acid,

35 and isomers and salts thereof.

36. Intermediate compounds selected from the group consisting of
 (2R,4S)-BOC-4-ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
 (2R,4R)-BOC-4-ethynyl-4-hydroxy-pyrrolidine-2-carboxylic acid,
 alkyl (2R,4S)-BOC-4-ethynyl-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylate,
 alkyl (2R,4R)-BOC-4-ethynyl-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylate,
 where alkyl has 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms,
 and isomers and salts thereof.

37. Intermediate compounds of the formula I-2



I-2

in which

R^1 is H, =O, COOR^3 , OH, OA, NH_2 , alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, N_3 , ethynyl, vinyl, allyloxy, NHCOA , NHSO_2A , OCH_2COOA or OCH_2COOH ,

R^2 is H, OH, OA or alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms,

R^1 and R^2 together are alternatively a spirocyclically bonded 3- to 6-membered carbocyclic ring,

R^3 is H or A,



is pyrrolidine-1,2-diyl, piperidine-1,2-diyl, oxazolidine-3,4- or 3,5-diyl,

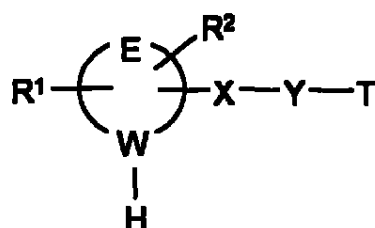
X is CONH,

Y is 1,3- or 1,4-phenylene which is unsubstituted or mono-substituted or disubstituted by methyl, trifluoromethyl, ethyl, propyl, Cl or F,

- 5 T is piperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, 1H-pyridin-1-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, 1,3-oxazolidin-3-yl, 2H-pyridazin-2-yl, pyrazin-1-yl, azepan-1-yl or 2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl, each of which is mono-substituted or disubstituted by carbonyl oxygen,
- A is alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms,
- Hal is F, Cl, Br or I,
- 10 n is 0, 1 or 2,
- and isomers and salts thereof.

38. Compounds according to Claim 37 of the formula I-2a

15



I-2a

20

in which

R¹ is H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms, N₃, ethynyl, vinyl, allyloxy, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA or OCH₂COOH,

25

R² is H, OH, OA or alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms,

R³ is H or A,

30



is pyrrolidine-1,2-diyl,

X is CONH,

Y is 1,3- or 1,4-phenylene which is unsubstituted or mono-substituted or disubstituted by methyl, trifluoromethyl, ethyl, propyl, Cl or F,

35

5
10
15
20
25
30
35

T is piperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, 1H-pyridin-1-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, 1,3-oxazolidin-3-yl, 2H-pyridazin-2-yl, pyrazin-1-yl, azepan-1-yl or 2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl, each of which is monosubstituted or disubstituted by carbonyl oxygen,

A is alkyl having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms,

Hal is F, Cl, Br or I,

n is 0, 1 or 2,

and isomers and salts thereof.

39. Compounds according to Claim 38, selected from the group consisting of

15
20
25
30
35

N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(S)-pyrrolidine-2-carboxamide,
N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(R)-pyrrolidine-2-carboxamide,
N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,
N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide,
N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(R)-4,4-dimethoxypyrrolidine-2-carboxamide,
N-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-(2R,4R)-4-methoxypyrrolidine-2-carboxamide,
and isomers and salts thereof.

40. Medicament according to Claim 30, comprising 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide and/or pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, and aspirin.

41. Use according to Claim 33, comprising 1-N-[(4-chlorophenyl)]-2-N-[[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]]-(2R,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxamide and/or pharmaceutically usable derivatives, solvates, salts and stereoisomers thereof, including mixtures thereof in all ratios, in combination with aspirin.

5

10

15

20

25

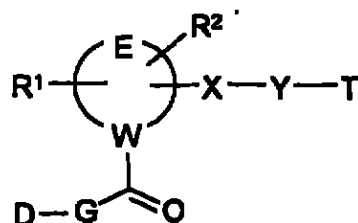
30

35

COMPUESTOS DE CARBONILO

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



5 en donde

R^1 y R^2 son cada uno, de modo independiente entre sí, H, -O, Hal, A, etinilo, OR^3 , $\text{N}(\text{R}^3)_2$, NO_2 , CN, N_3 , COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $-\text{[C(R}^4\text{)]}_n\text{-Ar}$, $-\text{[C(R}^4\text{)]}_n\text{-Het}$, $-\text{[C(R}^4\text{)]}_n\text{-cicloalquilo}$, $-\text{OCOR}^3$, $-\text{OCON(R}^3\text{)}_2$, NR^3COA o $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$,

10 R^1 y R^2 son juntos, de modo alternativo, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros unido de forma bicíclica o espirocíclica que tiene de 0 a 3 átomos de N, O y/o S,

R^3 es H, A, $\text{H-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$, $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{Het}'$, $-\text{[C(R}^4\text{)]}_n\text{-Ar}'$, $-\text{[C(R}^4\text{)]}_n\text{-Het}'$, $-\text{[C(R}^4\text{)]}_n\text{-cicloalquilo}$, $-\text{[C(R}^4\text{)]}_n\text{-COOA}$ o $-\text{[C(R}^4\text{)]}_n\text{N(R}^4\text{)}_2$,

R^4 es H o A,

W es N, CR^3 o un átomo de carbono hibridado en sp^2 ,

20 E es, junto con W, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que tiene de 0 a 3 átomos de N, de 0 a 2 átomos de O y/o de 0 a 2 átomos de

- S, el cual puede contener un doble enlace,
- D es un anillo carbocíclico o heterocíclico monocíclico o bicíclico aromático que tiene de 0 a 4 átomos de N, O y/o S que está insustituido o monosustituido o polisustituido con Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$ o $CON(R^3)_2$,
- G es $-[C(R^4)_2]_n-$, $-[C(R^4)_2]_nNR^3-$, $-[C(R^4)_2]_nO-$, $-[C(R^4)_2]_nS-$ o $-[C(R^4)=C(R^4)]_n-$,
- X es $-[C(R^4)_2]_nCONR^3[C(R^4)_2]_n-$, $-[C(R^4)_2]_nNR^3CO[C(R^4)_2]_n-$, $-[C(R^4)_2]_nNR^3[C(R^4)_2]_n-$, $-[C(R^4)_2]_nO[C(R^4)_2]_n-$, $-[C(R^4)_2]_nCO[C(R^4)_2]_n-$ o $-[C(R^4)_2]_nCOO[C(R^4)_2]_n-$,
- Y es alquileno, cicloalquileno, Het-diflo o Ar-diflo,
- T es un anillo carbocíclico o heterocíclico monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado que tiene de 0 a 4 átomos de N, O y/o S que está monosustituido o disustituido con =O, =S, =NR³, =N-CN, =N-NO₂, =NOR³, =NCOR³, =NCOOR³ o =NOCOR³ y además puede estar monosustituido, disustituido o trisustituido con R³, Hal, A, $-[C(R^4)_2]_n-Ar$, $-[C(R^4)_2]_n-Het$, $-[C(R^4)_2]_n-cicloalquilo$, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , $NR^3CON(R^3)_2$, NR^3SO_2A , COR^3 , SO_2NR^3 y/o $S(O)_nA$,
- A es alquilo lineal o ramificado que tiene 1-10 átomos de carbono, en el cual uno o dos grupos CH₂ pueden estar reemplazados por átomos de O o S y/o por grupos -CH=CH- y/o además, 1-7 átomos de H pueden estar reem-

plazados por F,

- Ar es fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales está insustituido o monosustituido, disustituido o trisustituido con Hal, A, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , $NR^3CON(R^3)_2$, NR^3SO_2A , COR^3 , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_nA$, $-[C(R^4)_2]_n-COOR^3$ u $-O[C(R^4)_2]_o-COOR^3$,
 5
- Ar' es fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales está insustituido o monosustituido, disustituido o trisustituido con Hal, A, OR^4 , $N(R^4)_2$, NO_2 , CN, $COOR^4$, $CON(R^4)_2$, NR^4COA , $NR^4CON(R^4)_2$, NR^4SO_2A , COR^4 , $SO_2N(R^4)_2$, $S(O)_nA$, $-[C(R^4)_2]_n-COOR^4$ u $-O[C(R^4)_2]_o-COOR^4$,
 10
- Het es un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico, saturado, insaturado o aromático que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S que puede estar insustituido o monosustituido, disustituido o trisustituido con Hal, A, $-[C(R^4)_2]_n-Ar$, $-[C(R^4)_2]_n-Het'$, $-[C(R^4)_2]_n$ -cicloalquilo, OR^3 , $N(R^3)_2$, $NR^3CON(R^3)_2$, NO_2 , CN, $-[C(R^4)_2]_n-COOR^3$, $-[C(R^4)_2]_n-CON(R^3)_2$, NR^3COA , NR^3SO_2A , COR^3 , SO_2NR^3 , $S(O)_nA$ y/u oxígeno del carbonilo,
 15
- Het' es un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico, saturado, insaturado o aromático que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S que puede estar insustituido o monosustituido o disustituido con el oxígeno del carbonilo, $-S$, $-N(R^4)_2$, Hal, A, OR^4 , $N(R^4)_2$, NO_2 , CN, $CO-$
 20 OR^4 , $CON(R^4)_2$, NR^4COA , $NR^4CON(R^4)_2$, NR^4SO_2A , COR^4 , SO_2NR^4
 25

y/o $S(O)_2A$,

Hal es F, Cl, Br o I,

n es 0, 1 o 2,

o es 1, 2 o 3,

5 y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

La invención tenía por objeto hallar nuevos compuestos con propiedades valiosas, en particular aquellos que pueden
10 usarse para la preparación de medicamentos.

Se halló que los compuestos de la fórmula I y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas y son bien tolerados. En particular, exhiben propiedades inhibitoras del factor Xa y, por ello, pueden emplearse para combatir y
15 prevenir trastornos tromboembólicos tales como trombosis, infarto de miocardio, arterioesclerosis, inflamaciones, apoplejía, angina de pecho, restenosis post-angioplastia y claudicatio intermittens.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención también pueden ser inhibidores de los factores de la
20 coagulación factor VIIa, factor IXa y trombina en la cascada de coagulación sanguínea.

Los derivados de amidina aromáticos que tienen una acción antitrombótica se revelan, por ejemplo, de los documentos
25 EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511,

WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 o WO 00/71516. Las guanidinas cíclicas para el tratamiento de trastornos tromboembólicos se describen, por ejemplo, en el documento WO 97/08165. Los compuestos heterocíclicos aromáticos que tienen una actividad inhibidora del factor Xa se conocen, p.ej., del documento WO 96/10022. Las N-[(aminoiminometil)fenilalquil]azaheterociclicilamidas sustituidas como inhibidores del factor Xa se describen en el documento WO 96/40679.

10 En los documentos WO 02/48099 y WO 02/57236 se describen otros derivados de carboxamida, en el documento WO 02/100830 se describen otros derivados de pirrolidina.

Más derivados heterocíclicos se describen en el documento WO 03/045912.

15 El efecto antitrombótico y anticoagulante de los compuestos de acuerdo con la invención se atribuye a la acción inhibidora contra la proteasa activada de la coagulación, conocida con el nombre de factor Xa, o a la inhibición de otras serina proteasas activadas, tales como el factor VIIa, 20 el factor IXa o la trombina.

El factor Xa es una de las proteasas que participa en el complejo proceso de la coagulación sanguínea. El factor Xa cataliza la conversión de la protrombina en trombina. La trombina cliva el fibrinógeno en monómeros de fibrina, que 25 después del entrecruzamiento contribuyen en forma elemental

con la formación de trombos. La activación de la trombina puede dar como resultado la presencia de enfermedades tromboembólicas. Sin embargo, una inhibición de la trombina puede inhibir la formación de fibrina que participa en la formación de los trombos.

La inhibición de la trombina puede medirse, por ejemplo, mediante el método de G. F. Cousins et al. en *Circulation* 1996, 94, 1705-1712.

La inhibición del factor Xa puede evitar, de esta manera, que se forme trombina.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención y sus sales están comprometidos en el proceso de coagulación sanguínea por inhibición del factor Xa, inhibiendo así la formación de trombos.

La inhibición del factor Xa a través de los compuestos de acuerdo con la invención y la medición de la actividad anticoagulante y antitrombótica puede determinarse por métodos *in vitro* o *in vivo* convencionales. J. Hauptmann et al. describen un método apropiado, por ejemplo, en *Thrombosis and Haemostasis* 1990, 63, 220-223.

La inhibición del factor Xa puede medirse, por ejemplo, mediante el método de T. Hara et al. en *Thromb. Haemostas.* 1994, 71, 314-319.

El factor de coagulación VIIa inicia la parte extrínseca de la cascada de la coagulación después de unirse con el

factor tisular y contribuye con la activación del factor X para obtener el factor Xa. La inhibición del factor VIIa evita, de este modo, la formación del factor Xa y así una posterior formación de trombina.

5 La inhibición del factor VIIa mediante los compuestos de acuerdo con la invención y la medición de la actividad anticoagulante y antitrombótica pueden determinarse por medio de métodos *in vitro* o *in vivo* convencionales. Un método convencional para la medición de la inhibición del factor
10 VIIa es descrito, por ejemplo, por H. F. Ronning et al. en *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81.

 El factor de coagulación IXa es generado en la cascada de coagulación intrínseca y participa asimismo en la activación del factor X para obtener el factor Xa. En consecuen-
15 cia, una inhibición del factor IXa puede evitar de un modo diferente la formación del factor Xa.

 La inhibición del factor IXa por medio de los compuestos de acuerdo con la invención y la medición de la actividad anticoagulante y antitrombótica puede determinarse por
20 métodos *in vitro* o *in vivo* convencionales. Por ejemplo, J. Chang et al. describen un método apropiado en *Journal de Biological Chemistry* 1998, 273, 12089-12094.

 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse, además, para el tratamiento de tumores, enfermedades tu-
25 morales y/o metástasis tumorales.

T. Taniguchi y N. R. Lemoine indicaron una correlación entre factor tisular TF / factor VIIa y el desarrollo de varios tipos de cáncer en Biomed. Health Res. (2000), 41 (Molecular Pathogenesis de Pancreatic Cancer), 57-59.

5 Las publicaciones enumeradas a continuación describen una acción antitumoral de los inhibidores de TF-VII y el factor Xa para varios tipos de tumores:

K. M. Donnelly et al. en Thromb. Haemost. 1998; 79:1041-1047;

10 E. G. Fischer et al. en J. Clin. Invest. 104:1213-1221 (1999);

B. M. Mueller et al. en J. Clin. Invest. 101:1372-1378 (1998);

M. E. Bromberg et al. en Thromb. Haemost. 1999; 82: 88-92.

15 Los compuestos de la fórmula I pueden emplearse como ingredientes activos medicamentosos en la medicina humana y veterinaria, en particular, para el tratamiento y la prevención de afecciones tromboembólicas tales como trombosis, infarto de miocardio, arterioesclerosis, inflamaciones, apoplejía, angina de pecho, restenosis post-angioplastia, claudicatio intermittens, trombosis venosa, embolia pulmonar, trombosis arterial, isquemia miocárdica, angina inestable y
20 ataque apopléjico basado en una trombosis.

Los compuestos de acuerdo con la invención también se
25 emplean para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades

ateroscleróticas tales como enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial cerebral o enfermedad arterial periférica. Los compuestos también se emplean en combinación con otros agentes trombolíticos en el infarto de miocardio, además para la profilaxis para la reoclusión post-trombolítica, angioplastia transluminal percutánea (PTCA) y operaciones coronarias de bypass.

Los compuestos de acuerdo con la invención también se usan para la prevención de una retrombosis en microcirugía, también como anticoagulantes en conexión con órganos artificiales o en hemodiálisis.

Los compuestos también se utilizan para la limpieza de catéteres y elementos auxiliares médicos en pacientes *in vivo*, o como anticoagulantes para preservar la sangre, el plasma y otros productos de la sangre *in vitro*. Los compuestos de acuerdo con la invención también se usan para enfermedades en las cuales la coagulación de la sangre contribuye de modo crucial con el curso de la enfermedad o representa una fuente de patología secundaria como, por ejemplo, en el cáncer, incluyendo metástasis, enfermedades inflamatorias, incluyendo artritis, y diabetes.

Los compuestos de acuerdo con la invención también se utilizan para el tratamiento de migraña (F. Morales-Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-47).

En el tratamiento de las enfermedades descritas, los

compuestos de acuerdo con la invención también se usan en combinación con otros compuestos trombolíticamente activos tales como, por ejemplo, con el "activador de plasminógeno tisular" t-PA, t-PA modificado, estreptoquinasa o uroquinasa. Los compuestos de acuerdo con la invención se administran ya sea al mismo tiempo o antes o después de las otras sustancias mencionadas.

Se da particular preferencia a la administración simultánea con aspirina, a fin de evitar la recurrencia de la formación de trombos.

Los compuestos de acuerdo con la invención también se usan en combinación con los antagonistas del receptor de la glucoproteína plaquetaria (IIb/IIIa) que inhiben la agregación de las plaquetas sanguíneas.

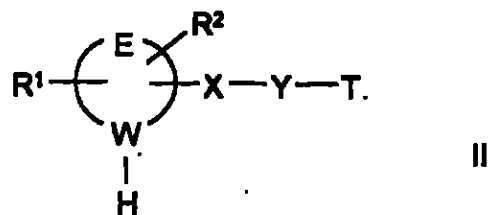
La invención se refiere a los compuestos de la fórmula I y a sus sales y a un proceso para preparar los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-16, y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, caracterizado porque

a) para la preparación de los compuestos de la fórmula I, en donde

W es N y

G es NH,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



en donde

R^1 , R^2 , E, X, Y y T son como se definen en la reivindicación 1,

5 y W es N,

con un compuesto de la fórmula III



en donde

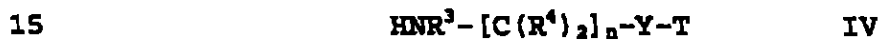
D es como se define en la reivindicación 1,

10 o

b) para la preparación de compuestos de la fórmula I, en donde

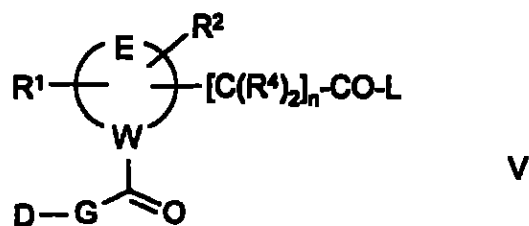
X es $-\text{[C(R}^4\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^3\text{[C(R}^4\text{)}_2\text{]}_n-$,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV



en donde R^3 , n, Y y T son como se definen en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula V



en donde

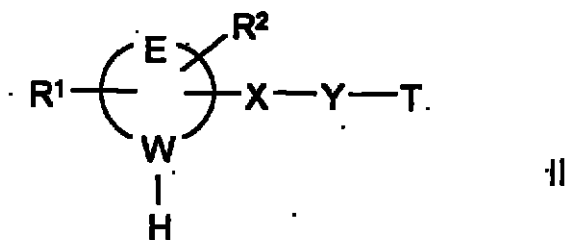
L es Cl, Br, I o un grupo OH libre o funcionalmente modificado de forma reactiva, y

R¹, R², R⁴, D, E, G, W y n son como se definen en la reivindicación 1,

o

c) para la preparación de compuestos de la fórmula I, en donde W es N,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



10

en donde

R¹, R², E, X, Y y T son como se definen en la reivindicación 1,

y W es N,

15 con un compuesto de la fórmula VI



en donde D y G son como se definen en la reivindicación 1, y

20 L es Cl, Br, I o un grupo OH libre o funcionalmente modificado de forma reactiva,

y/o

se convierte una base o un ácido de la fórmula I en una de sus sales.

La invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por "solvatos de los compuestos" se entienden las aducciones de moléculas de solvente inerte en los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, p.ej., monohidratos o dihidratos o alcoholatos.

Por "derivados de utilidad farmacéutica" se entiende, por ejemplo, las sales de los compuestos de acuerdo con la invención y los llamados compuestos prodroga.

Por "derivados prodroga" se entienden los compuestos de la fórmula I que fueron modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que se clivan rápidamente en el organismo para formar los compuestos activos de acuerdo con la invención.

Aquí también se incluyen los derivados poliméricos biodegradables de los compuestos de acuerdo con la invención, tal como se describe, p.ej., en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

También son objeto de la invención las mezclas de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, p.ej., mezclas de dos diastereoisómeros, p.ej., en la relación

1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. Estas son, con preferencia particular, mezclas de compuestos estereoisoméricos.

- La invención también se refiere a derivados de ácido
- 5 pirrolidincarboxílico seleccionados del grupo integrado por
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-[(1'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-
11)]-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-[(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bi-
piridinil-4-11)]-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicar-
- 10 boxamida,
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-[(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bi-
piridinil-4-11)]-(2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
- N-(4-clorofenil)-(2R,4R)-4-hidroxi-2-(4-piridin-4-ilpiperaza-
zin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxamida,
- 15 N-(4-clorofenil)-(2R,4R)-4-hidroxi-2-[4-(2-metoxifenil)-
piperazin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxamida,
- N-(4-clorofenil)-(2R,4R)-2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-
carbonil]-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxamida,
- N-(4-clorofenil)-(2R,4R)-4-hidroxi-2-[4-hidroxi-4-(4-
20 metoxifenil)piperidin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxamida,
- N-(4-clorofenil)-(2R,4R)-4-hidroxi-2-(4-piridin-2-
ilpiperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxamida,
- N-(4-clorofenil)-(2R,4R)-2-[4-(4-etilpiperazin-1-
il)piperidin-1-carbonil]-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxamida,
- 25 N-(4-clorofenil)-(2R,4R)-2-[4-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-

piperazin-1-carbonil]-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxamida,
 N-(4-clorofenil)-(2R,4R)-4-hidroxi-2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)-
 piperazin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxamida;
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-(2-dimetilaminoetoxi)-4-morfo-
 5 lin-4-ilfenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicar-
 boxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-[(2-etoxi-4-morfolin-4-ilfenil)]-
 (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-[(4-morfolin-4-il-2-propoxi-
 10 fenil)]-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utili-
 dad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las pro-
 porciones.

La invención también se refiere a derivados de ácido
 15 ciclopentancarboxílico seleccionados del grupo integrado por
 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(rac)-2-[3-(4-clorofenil)-
 ureido]ciclopentancarboxamida,
 N-[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(rac)-2-[3-(4-cloro-
 fenil)ureido]ciclopentancarboxamida,
 20 y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utili-
 dad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las pro-
 porciones.

Para todos los radicales que se presentan más de una
 vez como, por ejemplo, A, sus significados son independien-
 25 tes entre sí.

Más arriba y más abajo, los radicales o los parámetros D, E, G, W, X, Y, T, R^1 y R^2 son como se definieron en la fórmula I, salvo que se establezca expresamente lo contrario.

5 A significa alquilo, es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A es, con preferencia, metilo, también etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o ter.-butilo, además pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dime-
10 tilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, también se prefiere, por ejemplo, trifluorometilo. A es, de preferencia muy particu-
15 lar, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, ter.-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

 Cicloalquilo es, con preferencia, ciclopropilo, ciclo-
20 butilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

 Alquileno es preferentemente metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno, también alquileno ramificado.

R^1 y R^2 son cada uno, de modo independiente entre sí,
25 preferentemente por ejemplo H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, al-

quilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, N₃, etinilo, vinilo, aliloxi, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA u OCH₂COOH.

R¹ es, con preferencia, H, -O, COOR³, tal como, p.ej., COOA, OH, OA, NH₂, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, N₃, etinilo, vinilo, aliloxi, -OCOR³, tal como, p.ej., metilcarboniloxi, NHCOA, tal como, p.ej., acetamino, o NHSO₂A, tal como, p.ej., metilsulfonilamino; OCH₂COOA, tal como, p.ej., OCH₂COOCH₃; u OCH₂COOH.

R² es preferentemente H, -O, OH, OA, tal como, por ejemplo, metoxi, o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

En otra forma de realización de preferencia,

R¹ es H, -O, COOR³, OH, OA, NH₂, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, N₃, etinilo, vinilo, aliloxi, -OCOR³, NHCOA, NHSO₂A, H-C≡C-CH₂-, CH₃-C≡C-CH₂-O-, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂NH₂, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂Het', OCH₂COOCH₃ u OCH₂COOH;

R² es H, -O, OH, OA o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono;

Het' es un anillo heterocíclico saturado de 3-6 miembros que tiene de 1 a 3 átomos de N y/u O, que puede estar insustituido o monosustituido o disustituido con el oxígeno del carbonilo, Hal, A, OH, NH₂, NO₂, CN, COOA o CONH₂.

En otra forma de realización de preferencia,

R^1 es etinilo, vinilo, aliloxi, $CH_3-C\equiv C-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$, $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2NH_2$, $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2Het'$, OCH_2COOCH_3 u OCH_2COOH ,

R^2 es H, A u OH,

5 Het' es un anillo heterocíclico saturado de 3-6 miembros que tiene de 1 a 3 átomos de N y/u O, que puede estar insustituido o monosustituido o disustituido con el oxígeno del carbonilo, Hal, A, OH, NH_2 , NO_2 , CN, COOA o $CONH_2$.

10 En otra forma de realización de preferencia,

R^1 es etinilo, vinilo, aliloxi, $CH_3-C\equiv C-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$, $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2NH_2$, $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2Het'$, OCH_2COOCH_3 u OCH_2COOH ,

R^2 es H, A u OH,

15 Het' es un anillo heterocíclico saturado de 3-6 miembros que tiene de 1 a 3 átomos de N y/u O, que puede estar insustituido o monosustituido o disustituido con el oxígeno del carbonilo.

Het' en este sentido es, con preferencia muy particu-

20 lar, pirrolidina, piperidina u oxazolidina, cada una de las cuales está insustituida o monosustituida con el oxígeno del carbonilo.

R^1 y R^2 son juntos, de modo alternativo, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros que tiene de 0 a

25 3 átomos de N, O y/o S que está espirocíclica o bicíclica-

mente unido (condensado) al sistema de anillo



El anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros es en este caso, por ejemplo, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridilo, imidazoli-
5 lo, piperidinilo o 1,3-dioxolanilo.

R^1 y R^2 son juntos, en particular, un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros que está espirocíclicamente unido al sistema de anillo



El anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros en este
10 caso es, con preferencia, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-
pentilo o ciclohexilo.

R^3 es preferentemente H o A, también fenilo, bencilo o $[C(R^4)_2]_nCOOA$, tal como, por ejemplo, CH_2COOCH_3 .

R^4 es preferentemente H o A, con preferencia muy parti-
15 cular, H.

COR^2 , COR^3 y COR^4 son, por ejemplo, CHO o -COA.

-COA (acilo) es, con preferencia, acetilo, propionilo, también butirilo, pentanoílo, hexanoílo o, p.ej., benzoílo.

Hal es preferentemente F, Cl o Br, pero, de modo alter-
20 nativo, I.

Ar es, por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropil-

fenilo, o-, m- o p-ter-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo,
 5 o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-fenoxifenilo, también preferentemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4- di-
 15 metoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6- trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-
 20 4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4clorofenilo.

Ar es preferentemente, por ejemplo, fenilo que está insustituido o monosustituido, disustituido o trisustituido con Hal, A, OR^2 , OR^3 , SO_2A , $COOR^2$ o CN.

Ar es, con preferencia particular, p.ej., fenilo que
5 está insustituido o monosustituido o disustituido con Hal, A, OA, fenoxi, SO_2A , SO_2NH_2 , $COOR^2$ o CN, tal como, por ejemplo, fenilo, 2-metilsulfonilfenilo, 2-aminosulfonilfenilo, fenoxifenilo, 2-, 3- o 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-metilfenilo, 4-bromofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-tri-
10 fluorometoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-cianofenilo, 4-etoxycarbonilfenilo, metoxycarbonilfenilo, carboxifenilo o aminocarbonilfenilo.

Ar es, con preferencia muy particular, fenilo, 4-clorofenilo o 2-metilsulfonilfenilo insustituidos.

15 G es, con preferencia particular, $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nNH-$, $-CH=CH-$ o $-CH=CH-CH=CH-$.

X es, con preferencia particular, $-CONH-$ o $-CON(CH_2COOA)-$.

Y es preferentemente cicloalquileno, Het-diflo o Ar-
20 diflo, con preferencia particular, 1,4-fenileno que está insustituido o monosustituido o disustituido con A, OA, Cl, F, $COOCH_3$, $COOH$, fenoxi o aminocarbonilo, también piridindiflo, preferentemente piridin-2,5-diflo, piperidindiflo o ciclohexileno. Y es, en particular, piridindiflo, piperidindiflo,
25 ciclohexileno o fenileno que está insustituido o monosusti-

tuido o disustituido con A, OA, Cl, F, COOCH₃, COOH, fenoxi o aminocarbonilo.

Het es, p.ej., 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, también con preferencia 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, también preferentemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Los radicales heterocíclicos también pueden estar también parcial o completamente hidrogenados. Así, también Het

. puede ser, p.ej., 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahydro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahydro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-,
5 -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahydro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahydro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3-
10 o 4-morfolinilo, tetrahydro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanefilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -
15 2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, también preferentemente 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o -6-ilo, 2,3-
20 (2-oxometilendioxi)fenilo o, de modo alternativo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, también con preferencia 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo.

Het' es preferentemente, p.ej., 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo,
25 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-

isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, también con preferencia 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, con mayor preferencia aún, 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcial o completamente hidrogenados. Así, Het' puede ser también, p.ej., 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-,

-2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro 1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, también con preferencia 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o -6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)fenilo o, de modo alternativo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, también con preferencia 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo.

T es, con preferencia, un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado que tiene 1 o 2 átomos de N y/u O que está monosustituido o disustituido con =O, =S, =NR², =N-CN, =N-NO₂, =NOR², =NCOR², =NCOOR² o =NOCOR² y que también puede estar monosustituido o disustituido con Hal, A u OA.

En otra forma de realización más T es preferentemente, por ejemplo, 2-iminopiperidín-1-ilo, 2-iminopirrolidín-1-

ilo, 2-imino-1H-piridin-1-ilo, 3-iminomorfolin-4-ilo, 4-imino-1H-piridin-1-ilo, 2,6-diiminopiperidin-1-ilo, 2-iminopiperazin-1-ilo, 2,6-diiminopiperazin-1-ilo, 2,5-diiminopirrolidin-1-ilo, 2-imino-1,3-oxazolidin-3-ilo, 3-imino-2H-piridazin-2-ilo, 2-iminoazepan-1-ilo, 2-hidroxi-6-iminopiperazin-1-ilo o 2-metoxi-6-iminopiperazin-1-ilo.

T es, en particular, un anillo heterocíclico monocíclico, saturado o insaturado que tiene 1 o 2 átomos de N y/u O que está monosustituido o disustituido con =O, =S o =NH y que además puede estar monosustituido o disustituido con Hal, A y/u OA.

T es, con preferencia particular, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piridin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, piridazin-2-ilo, pirazin-1-ilo, azepan-1-ilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo, imidazolidinilo, tiazolilo o 1,4-oxazepanilo, cada uno de los cuales está monosustituido o disustituido con =O o =NH y donde los radicales también pueden estar monosustituidos o disustituidos con Hal, A y/u OA; se da preferencia muy particular al 3-oxomorfolin-4-ilo.

T también es, con preferencia, 2-oxo-3-metoxi-1H-piridin-1-ilo.

D es preferentemente fenilo, tienilo, piridilo, furilo, tiazolilo, pirrolilo o imidazolilo, cada uno de los cuales está monosustituido o disustituido con Hal, con preferencia

particular fenilo, piridilo, tienilo, furilo o imidazolilo, cada uno de los cuales está monosustituido o disustituido con Hal.



El radical es preferentemente pirrolidin-1,2-
 5 diflo, piperidin-1,2-diflo, piperidin-1,3-diflo, oxazolidin-
 3,4- o -3,5-diflo, tiazolidin-3,4-diflo, 2,5-dihidro-1H-
 pirrol-1,5-diflo, 1,3-dioxolan-4,5-diflo, 1,3-oxazinan-3,4-
 diflo, piperazin-1,4-diflo, tetrahidrofuran-3,4-diflo o aze-
 tidin-1,2-diflo.

10 Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o va-
 rios centros quirales y, en consecuencia, pueden presentarse
 en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I comprende
 todas estas formas.

De acuerdo con ello, son objeto de la invención en par-
 15 ticular aquellos compuestos de la fórmula I, en donde al me-
 nos uno de dichos radicales tiene uno de los significados
 preferidos indicados con anterioridad. Algunos grupos prefe-
 ridos de compuestos pueden expresarse a través de las si-
 guientes subfórmulas Ia a Iw, las cuales corresponden a la
 20 fórmula I y en donde los radicales no designados con mayor
 detalle son como se definen en la fórmula I, pero donde

en Ia D es un anillo carbocíclico o heterocíclico mo-
 nocíclico o bicíclico, aromático que tiene de
 0 a 4 átomos de N, O y/o S que está insusti-

- tuido o monosustituido o disustituido con Hal;
- en Ib D es fenilo, piridilo, tienilo, furilo o imidazolilo, cada uno de los cuales está monosustituido o disustituido con Hal;
- 5 en Ic R^1 y R^2 son cada uno, de modo independiente entre sí, H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, N₃, etinilo, vinilo, aliloxi, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA u OCH₂COOH;
- 10 en Id G es (CH₂)_n, (CH₂)_nNH-, -CH=CH- o -CH=CH-CH=CH-;
- en Ie X es -[C(R⁴)₂]_nCONR³[C(R⁴)₂]_n-;
- en If X es -CONH- o -CON(CH₂COOA)-;
- en Ig Y es cicloalquileo, Het-diflo o Ar-diflo;
- 15 en Ih Y es piridindiflo, piperidindiflo, ciclohexileno o 1,4-fenileno que está insustituido o monosustituido o disustituido con A, OA, Cl, F, COOCH₃, COOH, fenoxi o aminocarbonilo;
- 20 en Ii T es un anillo un anillo heterocíclico monocíclico, saturado o insaturado que tiene 1 o 2 átomos de N y/u O que está monosustituido o disustituido con =O, =S o =NH y puede estar monosustituido o disustituido con Hal, A y/u OA;
- 25 en Ij T es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piri-

- din-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo,
 1,3-oxazolidin-3-ilo, piridazin-2-ilo, pira-
 zin-1-ilo, azepan-1-ilo, 2-azabicclo[2.2.2]
 octan-2-ilo, imidazolidinilo, tiazolilo o
 1,4-oxazepanilo, cada uno de los cuales está
 monosustituido o disustituido con =O o =NH y
 donde los radicales también pueden estar mo-
 nosustituidos o disustituidos con Hal, A y/u
 OA;
- 10 en Ik Ar es fenilo que está insustituido o monosusti-
 tuido o disustituido con Hal, A, OA, SO₂A,
 COOR², SO₂NH₂, CN, COOA, COOH o fenoxi;
- en Il D es un anillo carbocíclico o heterocíclico mo-
 nocíclico o bicíclico aromático que tiene de
 0 a 4 átomos de N, O y/o S que está insusti-
 tuido o monosustituido o disustituido con
 Hal,
- R¹ y R² son cada uno, de modo independiente entre sí,
 H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alquilo que tiene
 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, N₃, etil-
 nilo, vinilo, aliloxi, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA
 u OCH₂COOH,
- R¹ y R² son juntos, de modo alternativo, un anillo
 carbocíclico de 3 a 6 miembros espirocíclica-
 mente unido,

	R^3	es H, A, fenilo, bencilo o $[C(R^4)_2]_nCOOA$,
	R^4	es H o A,
	W	es N, CR^3 o un átomo de carbono hibridado en sp^2 ,
5	E	es, junto con W, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que tiene de 0 a 3 átomos de N, de 0 a 2 átomos de O y/o de 0 a 2 átomos de S, el cual puede contener un doble enlace,
10	G	es $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nNH-$, $-CH=CH-$ o $-CH=CH-CH=CH-$,
	X	es $-[C(R^4)_2]_nCONR^3[C(R^4)_2]_n-$,
	Y	es cicloalquileno, Het-diflo o Ar-diflo,
	Ar	es fenilo que está insustituido o monosustituido o disustituido con Hal, A, OA, SO_2A , $COOR^2$, SO_2NH_2 , CN, COOA, COOH o fenoxi,
15	T	es un anillo heterocíclico monocíclico, saturado o insaturado que tiene 1 o 2 átomos de N y/u O que está monosustituido o disustituido con =O, =S o =NH y puede estar monosustituido o disustituido con Hal, A y/u OA,
20	A	es alquilo lineal o ramificado que tiene 1-10 átomos de carbono y en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,
	Hal	es F, Cl, Br o I,
25	n	es 0, 1 o 2;

- en Im D es fenilo, piridilo, tienilo, furilo o imidazolilo, cada uno de los cuales está monosustituido o disustituido con Hal,
- 5 R^1 y R^2 son cada uno, de modo independiente entre sí, H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, N₃, etinilo, vinilo, aliloxi, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA u OCH₂COOH,
- 10 R^1 y R^2 son juntos, de modo alternativo, un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros espirocíclicamente unido,
- R^3 es H, A o CH₂COOA,
- R^4 es H o A,
- 15 W es N, CR³ o un átomo de carbono hibridado en sp²,
- E es, junto con W, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que tiene de 0 a 3 átomos de N, de 0 a 2 átomos de O y/o de 0 a 2 átomos de S,
- 20 el cual puede contener un doble enlace,
- G es (CH₂)_n, (CH₂)_nNH-, -CH=CH- o -CH=CH-CH=CH-,
- X es -CONH- o -CON(CH₂COOA)-,
- Y es piridindiflo, piperidindiflo, ciclohexileno o fenileno que está insustituido o monosustituido o disustituido con A, OA, Cl, F,
- 25

- COOCH₃, COOH, fenoxi o aminocarbonilo,
- 5 T es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piri-
din-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo,
1,3-oxazolidin-3-ilo, piridazin-2-ilo, pira-
zin-1-ilo, azepan-1-ilo, 2-azabicciclo
[2.2.2]octan-2-ilo, imidazolidinilo, tiazoli-
lo o 1,4-oxazepanilo, cada uno de los cuales
está monosustituido o disustituido con =O o
-NH y donde los radicales también pueden es-
10 tar monosustituidos o disustituidos con Hal,
A y/u OA,
- A es alquilo lineal o ramificado que tiene 1-10
átomos de carbono y en donde 1-7 átomos de H
pueden estar reemplazados por F,
- 15 Hal es F, Cl, Br o I,
n es 0, 1 o 2;
- en In D es fenilo, piridilo o tienilo, cada uno de
los cuales está monosustituido o disustituido
con Hal,
- 20 R¹ es H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alquilo que tie-
ne 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, N₃,
etinilo, vinilo, aliloxi, -OCOR³, NHCOA o
NHSO₂A,
- R² es H, =O, OH, OA o alquilo que tiene 1, 2, 3,
25 4, 5 o 6 átomos de carbono,

120

- R^1 y R^2 son juntos, de modo alternativo, un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros espirocíclicamente unido,
- R^3 es H o A,
- 5 R^4 es H o A,
- $\begin{array}{c} \text{E} \\ \text{---} \\ \text{W} \end{array}$ es pirrolidin-1,2-diflo, piperidin-1,2-diflo, oxazolidin-3,4- o -3,5-diflo, tiazolidin-3,4-diflo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1,5-diflo, 1,3-dioxolan-4,5-diflo, 1,3-oxazinan-3,4-diflo,
- 10 piperazin-1,4-diflo, tetrahidrofuran-3,4-diflo o azetidin-1,2-diflo,
- G es $(CH_2)_n$ o $(CH_2)_nNH-$,
- X es CONH,
- Y es 1,3- o 1,4-fenileno que está insustituido
- 15 o monosustituido o disustituido con metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, Cl o F,
- T es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1H-piridin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, 2H-piridazin-2-ilo, pirazin-1-ilo, azepan-1-ilo o 2-azabicyclo
- 20 [2.2.2]octan-2-ilo, cada uno de los cuales está monosustituido o disustituido con oxígeno del carbonilo,
- A es alquilo lineal o ramificado que tiene 1-10

- átomos de carbono y en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,
- Hal es F, Cl, Br o I,
- n es 0, 1 o 2;
- 5 en Io D es fenilo, piridilo o tienilo, cada uno de los cuales está monosustituido o disustituido con Hal,
- 10 R^1 es H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, N₃, etinilo, vinilo, aliloxi, -OCOR³, NHCOA o NHSO₂A,
- R^2 es H, =O, OH, OA o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono,
- 15 R^1 y R^2 son juntos, de modo alternativo, a un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros espirocíclicamente unido,
- R^3 es H o A,
- R^4 es H o A,
- 20 $\begin{pmatrix} E \\ W \end{pmatrix}$ es pirrolidin-1,2-diflo, piperidin-1,2-diflo, oxazolidin-3,4- o -3,5-diflo, tiazolidin-3,4-diflo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1,5-diflo, 1,3-dioxolan-4,5-diflo, 1,3-oxazinan-3,4-diflo, piperazin-1,4-diflo, tetrahidrofuran-3,4-diflo o azetidin-1,2-diflo,

- G es $(CH_2)_n$ o $(CH_2)_nNH-$,
- X es CONH,
- Y es 1,3- o 1,4-fenileno que está insustituido o monosustituido o disustituido con metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, Cl o F,
- 5 T es morfolin-4-ilo que está monosustituido o disustituido con oxígeno del carbonilo,
- A es alquilo lineal o ramificado que tiene 1-10 átomos de carbono y en donde 1-7 átomos de H
- 10 pueden estar reemplazados por F,
- Hal es F, Cl, Br o I,
- n es 0, 1 o 2;
- en Ip X es $-[C(R^4)_2]_nCONR^3[C(R^4)_2]_n-$ o $-[C(R^4)_2]_nCO[C(R^4)_2]_n-$;
- 15 en Iq X es CONH o $COCH_2$;
- en Ir D es fenilo, piridilo o tienilo, cada uno de los cuales está monosustituido o disustituido con Hal,
- R¹ es H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alquilo que tie-
- 20 ne 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, N₃, etinilo, vinilo, aliloxi, -OCOR³, NHCOA o NHSO₂A,
- R² es H, =O, OH, OA o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono,
- 25 R¹ y R² son juntos, de modo alternativo, un anillo

- carbocíclico de 3 a 6 miembros espirocíclicamente unido,
- R^3 es H o A,
- R^4 es H o A,
- 5  es pirrolidin-1,2-diflo, piperidin-1,2-diflo, oxazolidin-3,4- o -3,5-diflo, tiazolidin-3,4-diflo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1,5-diflo, 1,3-dioxolan-4,5-diflo, 1,3-oxazinan-3,4-diflo, piperazin-1,4-diflo, tetrahidrofuran-3,4-diflo o azetidín-1,2-diflo,
- 10 G es $(CH_2)_n$ o $(CH_2)_nNH-$,
- X es CONH o $COCH_2$,
- Y es 1,3- o 1,4-fenileno que está insustituido o monosustituido o disustituido con metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, Cl o F,
- 15 T es morfolin-4-ilo que está monosustituido o disustituido con el oxígeno del carbonilo,
- A es alquilo lineal o ramificado que tiene 1-10 átomos de carbono y en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,
- 20 Hal es F, Cl, Br o I,
- n es 0, 1 o 2;
- en Ia D es un anillo carbocíclico o heterocíclico monocíclico o bicíclico aromático que tiene de

- 0 a 4 átomos de N, O y/o S que está insustituido o monosustituido o disustituido con Hal,
- 5 R^1 y R^2 son cada uno, de modo independiente entre sí, H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, N₃, etinilo, vinilo, aliloxi, -OCOR³, NHCOA o NHSO₂A,
- 10 R^1 y R^2 son juntos, de modo alternativo, un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros espirocíclicamente unido,
- R^3 es H o A,
- R^4 es H o A,
- W es N, CR³ o un átomo de carbono hibridado en sp²,
- 15 E es, junto con W, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que tiene de 0 a 3 átomos de N, de 0 a 2 átomos de O y/o de 0 a 2 átomos de S, el cual puede contener un doble enlace,
- 20 G es (CH₂)_n o (CH₂)_nNH-,
- X es $-[C(R^4)_2]_nCONR^3[C(R^4)_2]_n-$ o $-[C(R^4)_2]_nCO[C(R^4)_2]_n-$,
- Y es Ar-diflo,
- Ar es fenilo que está insustituido o monosustituido o disustituido con Hal, A, OA, SO₂A,
- 25

- COOR², SO₂NH₂ o CN,
- T es morfolin-4-ilo que está monosustituido o disustituido con oxígeno del carbonilo,
- A es alquilo lineal o ramificado que tiene 1-10 átomos de carbono y en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,
- 5
- Hal es F, Cl, Br o I,
- n es 0, 1 o 2;
- en It D es fenilo, piridilo o tienilo, cada uno de los cuales está monosustituido o disustituido con Hal,
- 10
- R¹ es H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, N₃, etinilo, vinilo, aliloxi, -OCOR³, NHCOA, NHSO₂A, CH₃-C=CH₂-O-, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂NH₂ u -O-CH₂-CH(OH)-CH₂Het',
- 15
- R² es H, =O, OH, OA o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono,
- R¹ y R² son juntos, de modo alternativo, un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros espirocíclicamente unido,
- 20
- R³ es H o A,
- R⁴ es H o A,
-  es pirrolidin-1,2-diflo, piperidin-1,2-diflo,

- oxazolidin-3,4- o -3,5-diflo, tiazolidin-3,4-diflo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1,5-diflo, 1,3-dioxolan-4,5-diflo, 1,3-oxazinan-3,4-diflo, piperazin-1,4-diflo, tetrahidrofuran-3,4-diflo o azetidin-1,2-diflo,
- 5
- G es $(CH_2)_n$ o $(CH_2)_nNH-$,
- X es CONH o $COCH_2$,
- Y es 1,3- o 1,4-fenileno que está insustituido o monosustituido o disustituido con metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, Cl o F,
- 10
- T es morfolin-4-ilo que está monosustituido o disustituido con oxígeno del carbonilo,
- Het' es un anillo heterocíclico saturado de 3-6 miembros que tiene de 1 a 3 átomos de N y/u O que puede estar insustituido o monosustituido o disustituido con el oxígeno del carbonilo, Hal, A, OH, NH_2 , NO_2 , CN, COOA o $CONH_2$,
- 15
- A es alquilo lineal o ramificado que tiene 1-10 átomos de carbono y en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,
- 20
- Hal es F, Cl, Br o I,
- n es 0, 1 o 2;
- en Iu D es fenilo, piridilo o tienilo, cada uno de los cuales está monosustituido o disustituido con Hal,
- 25

- 5 R^1 es H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, N₃, etinilo, vinilo, aliloxi, -OCOR³, NHCOA, NHSO₂A, H-C≡C-CH₂-, CH₃-C≡C-CH₂-O-, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂NH₂ u -O-CH₂-CH(OH)-CH₂Het',
- 10 R^2 es H, =O, OH, OA o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono,
- R^1 y R^2 son juntos, de modo alternativo, un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros espirocíclicamente unido,
- R^3 es H o A,
- R^4 es H o A,
- 15 $\begin{pmatrix} E \\ W \end{pmatrix}$ es pirrolidin-1,2-diflo, piperidin-1,2-diflo, oxazolidin-3,4- o -3,5-diflo, tiazolidin-3,4-diflo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1,5-diflo, 1,3-dioxolan-4,5-diflo, 1,3-oxazinan-3,4-diflo, piperazin-1,4-diflo, tetrahidrofuran-3,4-diflo o azetidín-1,2-diflo,
- 20 G es (CH₂)_n o (CH₂)_nNH-,
- X es CONH, COCH₂, CO o COO,
- Y es 1,3- o 1,4-fenileno que está insustituido o monosustituido o disustituido con metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, Cl o F,

- T es morfolin-4-ilo que está monosustituido o disustituido con oxígeno del carbonilo,
- Het' es un anillo heterocíclico saturado de 3-6 miembros que tiene de 1 a 3 átomos de N y/u O que puede estar insustituido o monosustituido o disustituido con el oxígeno del carbonilo, Hal, A, OH, NH₂, NO₂, CN, COOA o CONH₂,
- A es alquilo lineal o ramificado que tiene 1-10 átomos de carbono y en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,
- Hal es F, Cl, Br o I,
- n es 0, 1 o 2;
- en Iv D es fenilo, piridilo o tienilo, cada uno de los cuales está monosustituido o disustituido con Hal,
- R¹ es etinilo, vinilo, aliloxi, CH₃-C≡C-CH₂-O-, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂NH₂ u -O-CH₂-CH(OH)-CH₂Het',
- R² es H u OH,
- R¹ y R² son juntos, de modo alternativo, a un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros espirocíclicamente unido,
- R³ es H o A,
- R⁴ es H o A,

- (E)
W
- es pirrolidin-1,2-diflo, piperidin-1,2-diflo, oxazolidin-3,4- o -3,5-diflo, tiazolidin-3,4-diflo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1,5-diflo, 1,3-dioxolan-4,5-diflo, 1,3-oxazinan-3,4-diflo, piperazin-1,4-diflo, tetrahydrofuran-3,4-diflo o azetidin-1,2-diflo,
- 5
- G es $(CH_2)_n$ o $(CH_2)_nNH-$,
- X es CONH, CO, COO o $COCH_3$,
- Y es 1,3- o 1,4-fenileno que está insustituido
- 10 o monosustituido o disustituido con metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, Cl o F,
- T es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1H-piridin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, 2H-piridazin-2-ilo,
- 15 1,3-oxazolidin-3-ilo, pirazin-1-ilo, azepan-1-ilo o 2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo, cada uno de los cuales está monosustituido o disustituido con el oxígeno del carbonilo u OA,
- Het' es un anillo heterocíclico saturado de 3-6
- 20 miembros que tiene de 1 a 3 átomos de N y/u O que puede estar insustituido o monosustituido o disustituido con el oxígeno del carbonilo, Hal, A, OH, NH_2 , NO_2 , CN, COOA o $CONH_2$,
- A es alquilo lineal o ramificado que tiene 1-10

- átomos de carbono y en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,
- Hal es F, Cl, Br o I,
- n es 0, 1 o 2;
- 5 en Iw D es fenilo, piridilo, tienilo, furilo o imidazolilo, cada uno de los cuales está monosustituido o disustituido con Hal,
- 10 R¹ es H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, N₃, etinilo, vinilo, aliloxi, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA u OCH₂COOH,
- R² es H, =O, OH, OA o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono,
- 15 R¹ y R² son juntos, de modo alternativo, un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros espirocíclicamente unido,
- R³ es H o A,
- R⁴ es H o A,
- 20 $\begin{pmatrix} E \\ W \end{pmatrix}$ es pirrolidin-1,2-diflo, piperidin-1,2-diflo, oxazolidin-3,4- o -3,5-diflo, tiazolidin-3,4-diflo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1,5-diflo, 1,3-dioxolan-4,5-diflo, 1,3-oxazinan-3,4-diflo, piperazin-1,4-diflo, tetrahidrofuran-3,4-diflo o azetidin-1,2-diflo,

- G es $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nNH-$, $-CH=CH-$ o $-CH=CH-CH=CH-$,
X es CONH, $COCH_2$ o $-CON(CH_2COOA)-$,
Y es piridindiflo, piperidindiflo, ciclohexileno o fenileno que está insustituido o mono-
5 sustituido o disustituido con A, OA, Cl, F, $COOCH_3$, COOH, fenoxi o aminocarbonilo,
T es morfolin-4-ilo que está monosustituido o disustituido con oxígeno del carbonilo,
A es alquilo lineal o ramificado que tiene 1-10
10 átomos de carbono y en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,
Hal es F, Cl, Br o I,
n es 0, 1 o 2;

y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

Los compuestos de la fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se obtienen, adicionalmente, mediante métodos conocidos *per se*, tal como se describen en
20 la bibliografía (por ejemplo, en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos, en condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para dichas reacciones. También se pueden usar
25 aquí las variantes conocidas *per se*, pero que no se mencio-

nan en la presente con mayor detalle.

Si se desea, los materiales de partida también pueden formarse *in situ* de modo que no se aíslan de la mezcla de reacción, sino que, en lugar de ello, se convierten inmediatamente en los compuestos de la fórmula I.

Los compuestos de partida de las fórmulas II, III, IV, V y VI se conocen en general. Si son nuevos, sin embargo, pueden prepararse por métodos conocidos en sí.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse, con preferencia, haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula II con compuestos de la fórmula III.

La reacción se lleva a cabo, en general, en un solvente inerte, en presencia de un agente de unión a ácidos, con preferencia un hidróxido, un carbonato o un bicarbonato de metales alcalinos o alcalinotérreos, u otra sal de un ácido débil de metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente de sodio, calcio o cesio. También resulta favorable adicionar una base orgánica tal como trietilamina, dimetilaminina, piridina o quinolina, o de un exceso del componente fenólico de la fórmula II o del derivado de alquilación de la fórmula III. Según las condiciones usadas, el tiempo de reacción oscila entre algunos minutos y 14 días, y la temperatura de reacción oscila entre aproximadamente 0° y 150°, normalmente entre 20° y 130°.

Ejemplos de solventes inertes apropiados son hidrocar-

buros, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres tales como etilenglicolmonometil- o -monoetiléter o etilenglicoldimetiléter (diglime); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse también, con preferencia, haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula IV con compuestos de la fórmula V. La reacción se lleva a cabo en general en un solvente inerte y en las condiciones indicadas arriba.

En los compuestos de la fórmula V, L significa con preferencia Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado reactivamente como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolidina o un alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C (con preferencia, metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o aril-

sulfoniloxi con 6-10 átomos de C (con preferencia, fenil- o p-tolilsulfoniloxi).

Los radicales de este tipo para activar el grupo carboxilo en reacciones de acilación típicas están descritos en la bibliografía (por ejemplo, en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme Verlag, Stuttgart).

Los ésteres activados se forman ventajosamente *in situ*, por ejemplo, agregando HOBt o N-hidroxisuccinimida.

10 La reacción se realiza, por lo general, en un solvente inerte, en presencia de un agente de unión a ácidos, preferentemente de una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilanilina, piridina o quinolina o de un exceso del componente carboxilo de la fórmula V.

15 También puede ser ventajoso el agregado de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metales alcalinos o alcalinotérreos u otra sal de un ácido débil de metales alcalinos o alcalinotérreos, con preferencia potasio, sodio, calcio o cesio.

20 Según las condiciones aplicadas, el tiempo de reacción oscila entre algunos minutos y 14 días, y la temperatura de reacción varía entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre -10° y 90°, en particular entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70°.

25 Los solventes inertes apropiados son los mencionados

135

con anterioridad.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse además, con preferencia, haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula II con compuestos de la fórmula VI. La reacción se
5 lleva a cabo en general en un solvente inerte y en las condiciones indicadas arriba.

En los compuestos de la fórmula VI, L significa con preferencia Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado reactivamente como, por ejemplo, un éster activado, una imidazo-
10 lida o un alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C (con preferencia, metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de C (con preferencia, fenil- o p-tolilsulfoniloxi).

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse, con
15 preferencia, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula D-NH₂, en la cual D es como se define en la reivindicación 1, con un derivado de cloroformato, por ejemplo cloroformato de 4-nitrofenilo, para dar un intermediario de carbamato, y posteriormente haciéndolo reaccionar con un compuesto de la
20 fórmula II.

Esto se lleva a cabo en las condiciones descritas con anterioridad.

Los compuestos de la fórmula I también pueden obtenerse liberando los compuestos de la fórmula I de uno de sus deri-
25 vados funcionales por tratamiento con un agente solvolizante

o hidrogenolizante.

Los materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellos que corresponden a la fórmula I, pero que contienen los correspondientes grupos amino y/o hidroxilo protegidos en lugar de uno o varios grupos amino y/o hidroxilo libres, preferentemente aquellos que llevan un grupo de protección amino en lugar de un átomo de H unido al átomo de N, en particular aquellos que llevan un grupo R'-N, en donde R' es un grupo de protección amino, en lugar de un grupo HN, y/o aquellos que llevan un grupo de protección hidroxilo en lugar de un átomo de H de un grupo hidroxilo, por ejemplo aquellos que se corresponden con la fórmula I, pero que llevan un grupo -COOR", en donde R" es un grupo de protección hidroxilo, en lugar de un grupo -COOH.

También es posible para una pluralidad de grupos amino y/o hidroxilo protegidos -idénticos o diferentes- estar presentes en la molécula del material de partida. Si los grupos de protección presentes difieren entre sí, en muchos casos pueden clivarse en forma selectiva.

El término "grupo de protección amino" se conoce en general y se refiere a grupos que son apropiados para proteger (bloquear) un grupo amino de reacciones químicas, pero los cuales son fáciles de eliminar después de que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en otra parte de la molécula. Los grupos típicos son, en particular, grupos aci-

lo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo insustituidos o sustituidos. Como los grupos de protección amino se eliminan después de la reacción (o secuencia de reacciones) deseada, no son cruciales su tipo y tamaño; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen 1-20 átomos de carbono, en particular, 1-8 átomos de carbono. El término "grupo acilo" debe entenderse en el sentido más amplio en relación con el presente proceso. Incluye grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos y, en particular, grupos alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo y, en especial, grupos aralcoxycarbonilo. Los ejemplos de estos grupos acilo son alcanofilo como acetilo, propionilo y butirilo; aralcanofilo como fenilacetilo; arofilo como benzofilo y toluilo; ariloxialcanofilo como POA; alcoxycarbonilo como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, BOC (ter-butoxycarbonilo) y 2-yodoetoxycarbonilo; aralcoxycarbonilo como CBZ ("carboben-zoxi"), 4-metoxibenciloxycarbonilo y FMOC; y arilsulfonilo tal como Mtr. Los grupos de protección amino preferidos son BOC y Mtr, también CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

El término "grupo de protección hidroxilo" también se conoce en general y se refiere a grupos que son apropiados para proteger un grupo hidroxilo de reacciones químicas, pero los cuales son fáciles de eliminar después de que la reacción química deseada se haya llevado a cabo en otra parte

de la molécula. Son típicos los grupos antes mencionados arilo, aralquilo o acilo insustituídos o sustituídos, también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos de protección hidroxilo no son cruciales, dado que se eliminan nuevamente después de la reacción química o secuencia de reacciones deseada; se da preferencia a los grupos que tienen 1-20 átomos de carbono, en particular, 1-10 átomos de carbono. Los ejemplos de estos grupos de protección hidroxilo son, entre otros, bencilo, 4-metoxibencilo, p-nitrobenzoílo, p-toluensulfonilo, ter-butilo y acetilo, prefiriéndose en especial el bencilo y el ter-butilo.

Los compuestos de la fórmula I se liberan de sus derivados funcionales -según el grupo de protección usado- p.ej. usando ácidos fuertes, ventajosamente usando TFA o ácido perclórico, pero también usando otros ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos como ácido bencen- o p-toluensulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional es posible, pero no siempre necesaria. Los solventes inertes apropiados son, con preferencia, ácidos carboxílicos, p.ej., orgánicos, como ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, y agua. También son adecuadas las mezclas de los solventes antes men-

cionados. Se usa TFA, con preferencia, en exceso sin adición de otro solvente, y el ácido perclórico se usa, con preferencia, en forma de una mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70 % en la relación 9:1. Las temperaturas de reacción para el clivaje son ventajosamente de entre alrededor de 0 y alrededor de 50°, de preferencia, entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OBut y Mtr pueden ser preferentemente clivados, p.ej., usando TFA en diclorometano o usando aproximadamente HCl 3 a 5 N en dioxano a 15-30°, y el grupo FMOC puede clivarse usando una solución de dimetilamina, dietilamina o piperidina a aproximadamente el 5-50 % en DMF a 15-30°.

Los grupos de protección que pueden eliminarse hidrogenolíticamente (p.ej. CBZ, bencilo o la liberación del grupo amidino de su derivado de oxadiazol) pueden clivarse, p.ej., por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (p.ej., un catalizador de metal noble como paladio, ventajosamente en un soporte como carbón). En este caso, los solventes apropiados son aquéllos indicados con anterioridad, en particular, p.ej., alcoholes como metanol o etanol, o amidas como DMF. La hidrogenólisis se lleva a cabo, en general, a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100° y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bar, con preferencia, a 20-30° y 1-10 bar. La hidrogenólisis del grupo CBZ

tiene éxito, p.ej., en 5 - 10 % de Pd/C en metanol o usando formato de amonio (en vez de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

Los ejemplos de solventes inertes apropiados son hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, trifluorometilbenceno, cloroforno o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres como etilenglicolmonometil o monoetiléter o etilenglicoldimetiléter (diglime); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes.

Los ésteres pueden saponificarse, por ejemplo, usando ácido acético o NaOH o KOH en agua, agua/THF o agua/dioxano, a temperaturas de entre 0 y 100°.

Los grupos amino libres también pueden acilarse de un modo convencional usando un cloruro o anhídrido de ácido o alquilarse usando un haluro de alquilo insustituido o susti-

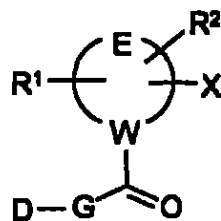
tuido o hacerse reaccionar con $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$, ventajosamente en un solvente inerte como diclorometano o THF y/o en presencia de una base, como trietilamina o piridina, a temperaturas de entre -60 y $+30^\circ$.

- 5 Una base de la fórmula I puede convertirse en la sal de adición ácida asociada usando un ácido, p.ej., por reacción de cantidades equivalentes de base y ácido en un solvente inerte, como etanol, seguida por evaporación. Los ácidos apropiados para esta reacción son, en particular, aquellos
- 10 que suministran sales fisiológicamente aceptables. De esta manera, es posible usar ácidos inorgánicos, p.ej., ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos hidrohálicos como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos como, p.ej., ácidos ortofosfórico o ácido sulfámico, también áci-
- 15 dos orgánicos, en particular ácidos carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos monobásicos o polibásicos, p.ej., ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido
- 20 pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metan- o etansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluen-
- 25 sulfónico, ácidos naftalenmono- y -disulfónicos y ácido lau-

rilsulfúrico. Las sales con ácidos fisiológicamente no aceptables, por ejemplo los picratos, pueden usarse para aislar y/o purificar los compuestos de la fórmula I.

Por otro lado, los compuestos de la fórmula I pueden
 5 convertirse en las correspondientes sales de metales, en particular, sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, o en las correspondientes sales de amonio, usando bases (p. ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio). También es posible usar bases
 10 orgánicas fisiológicamente aceptables como, p.ej., etanolamina.

La invención también se refiere a compuestos intermedios de la fórmula I-1



I-1

15 en donde

D es fenilo, piridilo, tienilo, furilo o imidazolilo, cada uno de los cuales está monosustituido o disustituido con Hal,

20 R¹ es H, OH, OA, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono o etinilo,

R² es H, OH, OA o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 áto-

mos de carbono,



es pirrolidín-1,2-diflo, piperidín-1,2-diflo, oxazolidín-3,4 o -3,5-diflo,

G es $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nNH-$, $-CH=CH-$ o $-CH=CH-CH=CH-$,

5 X es $COOH$,

A es alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono,

Hal es F, Cl, Br o I,

n es 0, 1 o 2,

10 y sus isómeros y sales.

Se da particular preferencia a los compuestos seleccionados del grupo integrado por

ácido 3-(4-clorofenilcarbamoil)oxazolidín-4-carboxílico,

ácido 3-(5-clorotiofen-2-carbonil)oxazolidín-5-carboxílico

15 y sus isómeros y sales.

Los compuestos se describen en el Ejemplo 2.

La invención se refiere, además, a los compuestos

ácido (2R,4S)-BOC-4-etinil-4-hidroxipirrolidín-2-carboxílico,

20 ácido (2R,4R)-BOC-4-etinil-4-hidroxipirrolidín-2-carboxílico,

(2R,4S)-BOC-4-etinil-4-hidroxipirrolidín-2-carboxilato de alquilo,

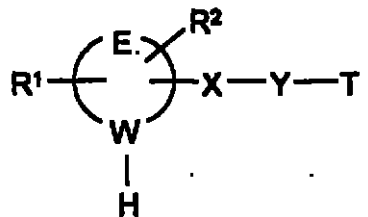
(2R,4R)-BOC-4-etinil-4-hidroxipirrolidín-2-carboxilato de

alquilo,

donde el alquilo tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, y sus isómeros y sales.

La preparación se describe en el Ejemplo 8a.

5 La invención se refiere también a los compuestos intermediarios de la fórmula I-2



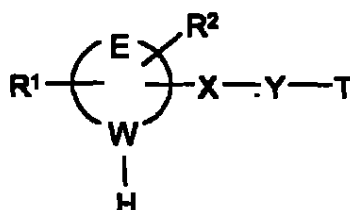
I-2

en donde

- R¹ es H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, N₃, etinilo, vinilo, aliloxi, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA u OCH₂COOH,
- R² es H, OH, OA o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono,
- R¹ y R² son juntos, de modo alternativo, un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros espirocíclicamente unido,
- R³ es H o A,
-  es pirrolidin-1,2-diflo, piperidin-1,2-diflo, oxazolidin-3,4 o 3,5-diflo,
- 20 X es CONH,
- Y es 1,3- o 1,4-fenileno que está insustituido o mo-

nosustituido o disustituido con metilo, trifluoro-
 metilo, etilo, propilo, Cl o F,
 T es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1H-piridin-
 1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,3-
 5 oxazolidin-3-ilo, 2H-piridazin-2-ilo, pirazin-1-
 ilo, azepan-1-ilo o 2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-
 ilo, cada uno de los cuales está monosustituido o
 disustituido con oxígeno del carbonilo,
 A es alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de
 10 carbono,
 Hal es F, Cl, Br o I,
 n es 0, 1 o 2,
 y sus isómeros y sales.

La invención también se refiere, en particular, a los
 15 compuestos intermediarios de la fórmula I-2a



I-2a

en donde

R¹ es H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alquilo que tiene 1, 2,
 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, N₃, etinilo, vinilo,
 20 aliloxi, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA u OCH₂COOH,
 R² es H, OH, OA o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 áto-
 mos de carbono,

R^3 es H o A,



es pirrolidin-1,2-diflo,

X es CONH,

Y es 1,3- o 1,4-fenileno que está insustituido o monosus-
tituido o disustituido con metilo, trifluorometilo,
etilo, propilo, Cl o F,

T es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1H-piridin-1-ilo,
morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo,
2H-piridazin-2-ilo, pirazin-1-ilo, azepan-1-ilo o 2-
azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo, cada uno de los cuales
está monosustituido o disustituido con oxígeno del car-
bonilo,

A es alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbo-
no,

Hal es F, Cl, Br o I,

n es 0, 1 o 2,

y sus isómeros y sales.

Se da particular preferencia a los compuestos seleccio-
nados del grupo integrado por

N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(S)-pirrolidin-2-carbo-
xamida,

N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(R)-pirrolidin-2-carboxa-
mida,

N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-

2-carboxamida,

N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,

N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(R)-4,4-dimetoxipirrolidin-

5 2-carboxamida,

N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida,

y sus isómeros y sales.

La preparación se describe, por ejemplo, en los Ejemplos 1 y 7.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención y los compuestos de las reivindicaciones 24 y 25 pueden ser quirales debido a su estructura molecular y, de acuerdo con ello, pueden presentarse en varias formas enantioméricas. En consecuencia, pueden existir en forma racémica u ópticamente activa.

Como la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención puede diferir, puede desearse el uso de los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los intermediarios pueden separarse en compuestos enantioméricos por acciones químicas o físicas conocidas por el especialista en el arte o incluso emplearse como tales en la síntesis.

En el caso de aminas racémicas, los diastereoisómeros se forman a partir de la mezcla por reacción con un agente

de resolución ópticamente activo. Los ejemplos de agentes de resolución apropiados son ácidos ópticamente activos, como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos N-protectados apropiados (p.ej., N-benzoilprolina o N-bencensulfonilprolina) o los diferentes ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos. La resolución cromatográfica de los enantiómeros por medio de un agente de resolución ópticamente activo (p.ej., dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato derivatizados quiralmente inmovilizados en gel de sílice) también es ventajosa. Los eluyentes apropiados para esta finalidad son mezclas de solventes acuosas o alcohólicas como, p. ej., hexano/isopropanol/acetonitrilo, p.ej. en la relación de volúmenes de 82:15:3.

La invención también se refiere al uso de los compuestos de la fórmula I y los compuestos de las reivindicaciones 24 y 25 y/o sus sales fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento (preparación farmacéutica), en particular por métodos no químicos. Pueden convertirse en este caso en una forma de dosificación apropiada junto con al menos un excipiente o ayudante sólido, líquido y/o semilíquido y, si se desea, en combinación con uno o varios ingredientes activos.

La invención también se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I o un compuesto de las reivindicaciones 24 y 25 y/o sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo
5 sus mezclas en todas las proporciones y, si se desea, excipientes y/o adyuvantes.

Estas preparaciones pueden usarse como medicamentos en la medicina humana o veterinaria. Los excipientes apropiados son sustancias orgánicas o inorgánicas adecuadas para la administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópi-
10 ca y no reaccionan con los nuevos compuestos, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, carbohidratos tales como lactosa o almidón, estearato de
15 magnesio, talco o vaselina. Apropiados para administración oral son, en particular, los comprimidos, las píldoras, los comprimidos recubiertos, las cápsulas, los polvos, los gránulos, los jarabes, los jugos o las gotas, apropiados para administración rectal son los supositorios, apropiados para
20 administración parenteral son las soluciones, con preferencia, las soluciones oleosas o acuosas, también las suspensiones, las emulsiones o los implantes, y apropiados para administración tópica son los ungüentos, las cremas o los polvos o también como sprays nasales. Los nuevos compuestos
25 también pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes

pueden usarse, por ejemplo, para obtener preparaciones inyectables. Las preparaciones indicadas pueden esterilizarse y/o comprenden ayudantes tales como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales
5 para modificar la presión osmótica, sustancias amortiguadoras, colorantes, saborizantes y/o una pluralidad de otros ingredientes activos, por ejemplo, una o más vitaminas.

Los compuestos de la fórmula I, así como los compuestos de las reivindicaciones 24 y 25 y sus sales fisiológicamente
10 aceptables pueden usarse para combatir y prevenir enfermedades tromboembólicas tales como trombosis, infarto de miocardio, arterioesclerosis, inflamaciones, apoplejía, angina de pecho, restenosis post-angioplastia, claudicatio intermitens, migraña, tumores, enfermedades tumorales y/o metástasis tumorales.
15

En general, las sustancias de acuerdo con la invención se administran, con preferencia, en dosis de aproximadamente 1 a 500 mg, en particular, de 5 a 100 mg, por unidad de dosis. La dosis diaria va, con preferencia, de aproximadamente
20 0,02 a 10 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, la dosis específica para cada paciente depende de una amplia variedad de factores, p.ej., de la eficacia del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el tiempo y el método de administración, la velocidad de excreción, la combinación de medi-
25

camentos y la gravedad de la enfermedad particular a la que se aplica la terapia. Se prefiere la administración oral.

La invención también se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I o un compuesto
5 de las reivindicaciones 24 y 25 y/o sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro ingrediente activo medicamentoso.

La invención también se refiere a un kit que consiste
10 en envases separados de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I o un compuesto de las reivindicaciones 24 y 25 y/o sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las
15 proporciones, y

(b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.

El kit contiene recipientes apropiados como cajas, frascos, sachets o ampollas individuales. El kit puede con-
20 tener, por ejemplo, ampollas separadas que contienen cada una una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I o uno de los compuestos de las reivindicaciones 24 y 25 y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y
25 una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamen-

toso disuelto o en forma liofilizada.

La invención también se refiere al uso de los compuestos de la fórmula I y los compuestos de las reivindicaciones 24 y 25 y/o sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

para preparar un medicamento para el tratamiento de trombosis, infarto de miocardio, arterioesclerosis, inflamaciones, apoplejía, angina de pecho, restenosis post-angioplastia, claudicatio intermittens, migraña, tumores, enfermedades tumorales y/o metástasis tumorales,

en combinación con al menos otro ingrediente activo medicamentoso.

La invención se refiere, además, a un medicamento que comprende N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida y/o sus derivados, sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y aspirina.

La invención se refiere, además, al uso de N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida y/o sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trombosis,

infarto de miocardio, arteriosclerosis, inflamación, apoplejía, angina de pecho, restenosis post-angioplastia, claudicatio intermittens, migraña, tumores, enfermedades tumorales y/o metástasis tumorales, en combinación con aspirina.

- 5 Previa y posteriormente, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos que figuran a continuación, "elaboración convencional" significa que, de ser necesario, se agrega agua, de ser necesario se ajusta -según la constitución del producto final- a valores pH de entre 2 y 10, la
- 10 mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora, y el producto se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización. Valores de R_f sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol
- 15 9:1.

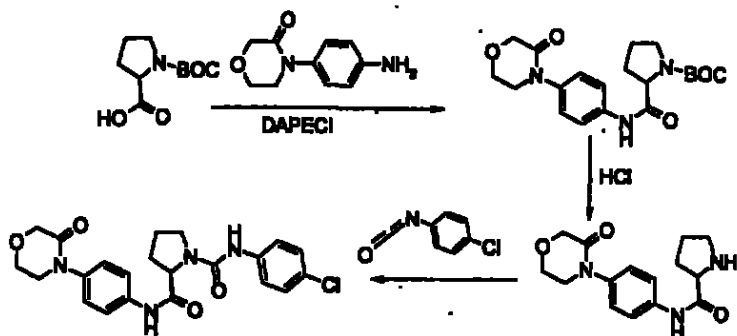
Espectrometría de masa (MS): EI (ionización mediante impacto electrónico) M⁺

FAB (bombardeo rápido de átomos) (M+H)⁺

- ESI (ionización por electronebulización) (M+H)⁺ (salvo que
- 20 se indique lo contrario)

Ejemplo 1

Se prepara N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida ("A1") de forma análoga al siguiente esquema:



1.1 Se agregan de forma sucesiva 0,8 g (5,2 mmol) de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, 1,12 g (5,2 mmol) de D-Boc-prolina, 2 g (10,4 mmol) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (DAPECI) y 1,26 ml de N-metilmorfolina a una solución de 1,0 g (5,2 mmol) de 4-(4-aminofenil)morfolin-3-ona en 25 ml de dimetilformamida, y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se evapora posteriormente hasta sequedad a presión reducida, el residuo se toma en 10 ml de solución de hidrógeno-carbonato de sodio al 5 %, y la solución de hidrógeno-carbonato de sodio se extrae dos veces con 10 ml de acetato de etilo por vez. Tras secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y extraer el solvente, el residuo sólido se tritura con 20 ml de éter dietílico, dando 1,4 g de 2-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilcarbamoil]pirrolidín-1-carboxilato de ter-butilo en forma de un polvo blanco: ESI 390.

1.2 Se agregan 40 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano a una solución de 1,4 g (3,60 mmol) de 2-[4-(3-oxomorfo-

lin-4-il)fenilcarbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo en 20 ml de dioxano, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Posteriormente, el precipitado se filtra con succión y se lava de forma sucesiva con 10 ml de dioxano y 10 ml de éter dietílico y se seca a presión reducida, dando 1,1 g de clorhidrato de N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]pirrolidin-2-carboxamida en forma de un polvo blanco; ESI 290.

1.3 Se agregan 95 mg (0,61 mmol) de 4-clorofenilisocianato a una solución de 200 mg (0,61 mmol) de clorhidrato de N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]pirrolidin-2-carboxamida y 1 ml de trietilamina en 5 ml de cloruro de metileno, y la solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se lava posteriormente con 5 ml de ácido clorhídrico 1 N y 5 ml de agua, y la solución de cloruro de metileno se seca sobre sulfato de sodio. Tras extraer el solvente a presión reducida, el producto bruto se recristaliza en etanol/éter dietílico, dando 120 mg del compuesto que figura en el título ("A1") en forma de un polvo blanco; ESI 443; punto de fusión 227,6°.

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga:
N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 457, punto de fusión 147° (descomposición);

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-

il)fenil] }-(R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 461, punto de fusión 155°;

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil] }-(R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 461;

5 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-trifluorometil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil] }-(R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 511, punto de fusión 147°;

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil] }-(R)-piperidin-1,2-dicarboxamida, ESI 471, punto
10 de fusión 140°;

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fenil] }-(R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, punto de fusión 221°;

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)fenil] }-(R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 438, punto de fusión

15 227°;

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil] }-(S)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 457; punto de fusión 174°;

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fenil] }-4,4-difluoro-(R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 473;

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fenil] }-(R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 455;

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-3-metoxi-2H-piridin-1-il)fenil] }-(R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 467.

25 Ejemplo 1a

157

N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(R)-1-(5-clorotiofen-2-carbonil)-pirrolidin-2-carboxamida ("AB1")

Se agregan de forma sucesiva 0,71 g (4,66 mmol) de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, 0,76 g (4,66 mmol) de ácido 5 5-clorotiofencarboxílico, 1,79 g (9,33 mmol) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (DAPECI) y 1,13 ml de N-metilmorfolina a una solución de 1,35 g (4,66 mmol) de N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]pirrolidin-2-carboxamida en 30 ml de dimetilformamida, y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se evapora posteriormente hasta sequedad a presión reducida, el residuo se toma en 10 ml de solución de hidrógeno-carbonato de sodio al 5 %, y la solución de hidrógeno-carbonato de sodio se extrae dos veces con 10 ml 15 de acetato de etilo por vez. Tras secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y extraer el solvente, el residuo sólido se tritura con 20 ml de éter dietílico, dando 1,2 g (59,4 %) de "AB1", ESI 434; punto de fusión 195°.

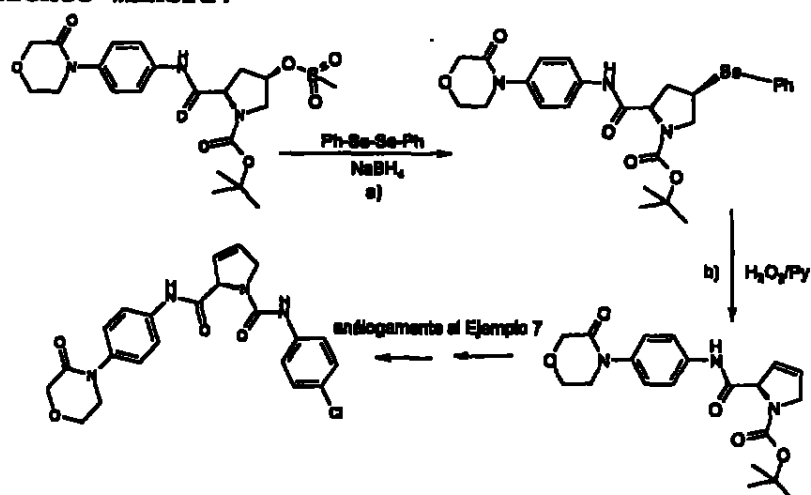
El compuesto

20 N-[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(R)-1-(5-clorotiofen-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxamida, ESI 448; punto de fusión 113° (descomposición)
se obtiene de manera análoga.

Ejemplo 1b

25 Se prepara N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfo-

lin-4-il)fenil]}-(R)-2,5-dihidropirrol-1,2-dicarboxamida de la siguiente manera:



- a) Se agregan 0,19 g (5,1 mmol) de borhidruro de sodio (NaBH₄) bajo nitrógeno a la suspensión de 0,82 g (2,63 mmol) de difenildiseleniuro en 12 ml de ter-butanol, y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante aproximadamente una hora hasta que la solución de reacción de color amarillo se vuelve incolora. La solución de 1,99 g (4,11 mmol) de (2R,4R)-4-metansulfoniloxi-2-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil-carbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo (véase el Ejemplo 9.1) en 12 ml de ter-butanol se agrega con posterioridad gota a gota a esta temperatura, y la mezcla de reacción se deja luego a reflujo durante 12 horas con agitación. Tras enfriar la mezcla de reacción, el solvente se extrae a presión reducida, el residuo se toma en 20 ml de acetato de etilo, y la solución resultante se lava con 20 ml de agua. El secado la fase de acetato de etilo sobre sulfato de sodio

y la extracción del solvente dan 1,82 g (81,3 %) de (1R,4R)-2-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilcarbamoil]-4-fenilselanilpirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo, ESI 545.

b) Se agrega gota a gota 1 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % (H₂O₂) a 0°C a la solución de 1,72 g (3,16 mmol) del compuesto de selenio preparado en a) y 0,4 ml de piridina en 25 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se deja llegar luego hasta temperatura ambiente durante el transcurso de dos horas, después se adicionan 10 ml de solución de hidrógeno-sulfato de potasio al 5 %, las fases se separan y la fase orgánica se lava con 10 ml de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. Tras secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio y extraer el solvente, el residuo se cromatografía en gel de sílice, dando 0,73 g (59,7 %) de (R)-2-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilcarbamoil]-2,5-dihidropirrol-1-carboxilato de ter-butilo, ESI 388.

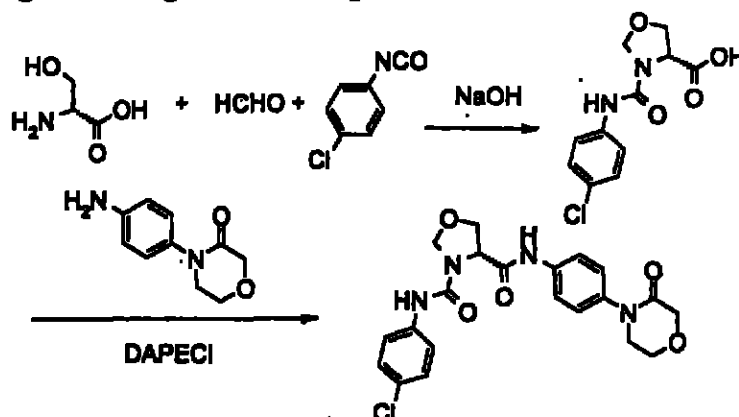
La posterior reacción se lleva a cabo de modo análogo al Ejemplo 7, dando N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(R)-2,5-dihidropirrol-1,2-dicarboxamida, ESI 441, punto de fusión 245°.

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga: N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-1H-pirazin-1-il)fenil]}-(R)-2,5-dihidropirrol-1,2-dicarboxamida, N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-1H-piridin-1-il)fenil]}-(R)-2,5-dihidropirrol-1,2-dicarboxamida,

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]}-(R)-2,5-dihidropirrol-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]}-(R)-2,5-dihidropirrol-1,2-dicarboxamida.

5 Ejemplo 2

Se prepara N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-{[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]}-(R)-oxazolidin-3,4-dicarboxamida ("A2") de modo análogo al siguiente esquema:



- 10 2.1 Se agregan 1,49 ml (20,0 mmol) de solución acuosa de formaldehído al 37 % a una solución de 2,10 g (20,0 mmol) de D-serina en 10 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. La solución resultante se deja a 5°C durante 18 hs. La solución se calienta hasta 80°C, se agregan 6,14 g (40
- 15 mmol) de 4-clorofenilisocianato, y la mezcla se agita a esta temperatura durante una hora. Se deja enfriar la mezcla, y se filtra el precipitado formado. El filtrado se acidifica usando HCl 1 N, y el precipitado formado se filtra y se seca, dando ácido (R)-3-(4-clorofenilcarbamoil)oxazolidin-4-

carboxílico en forma de una sustancia sólida incolora; ESI 271.

2.2 Se agregan 498 mg (2,60 mmol) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (DAPECI) a una
5 solución de 541 mg (2,00 mmol) de ácido (R)-3-(4-clorofenil-carbamoil)oxazolidin-4-carboxílico y 384 mg (2,00 mmol) de 4-(4-aminofenil)morfolin-3-ona en 4 ml de dimetilformamida (DMF), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se agrega a una solución sa-
10 turada de hidrógeno-carbonato de sodio, y se filtra el precipitado formado, dando N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(R)-oxazolidin-3,4-dicarboxamida ("A2") en forma de una sustancia sólida incolora; ESI 461.

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga:

- 15 N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-{[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(R)-oxazolidin-3,4-dicarboxamida, ESI 459;
N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(4R,5S)-5-metiloxazolidin-3,4-dicarboxamida, ESI 459;
N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-{[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fe-
20 nil]}-(4R,5S)-5-metiloxazolidin-3,4-dicarboxamida, ESI 473;
N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-{[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fe-
nil]}-(R)-oxazolidin-3,4-dicarboxamida, ESI 439;
N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-{[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fe-
nil]}-(4R,5S)-5-metiloxazolidin-3,4-dicarboxamida, ESI 453;
25 N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-{[3-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)

fenil] }-(4R,5S)-5-metiloxazolidin-3,4-dicarboxamida, ESI
477;

N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-{[3-cloro-4-(3-oxomorfolin-4-il)
fenil] }-(4R,5S)-5-metiloxazolidin-3,4-dicarboxamida, ESI
5 477;

N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-{[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)
fenil] }-(4R,5R)-5-metiloxazolidin-3,4-dicarboxamida, ESI
473;

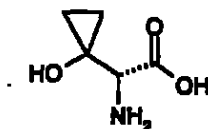
N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-{[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)fe-
10 nil] }-(4R,5S)-5-metiloxazolidin-3,4-dicarboxamida, ESI 454;

N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-{[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-
il)fenil] }-(R)-oxazolidin-3,4-dicarboxamida, ESI 440;

N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-{[3-cloro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-
il)fenil] }-(R)-oxazolidin-3,4-dicarboxamida, ESI 473.

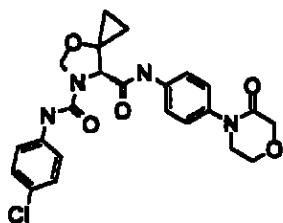
15 Ejemplo 2a

Un procedimiento análogo al del Ejemplo 2 partiendo de
(R)-cleonina



da el siguiente compuesto:

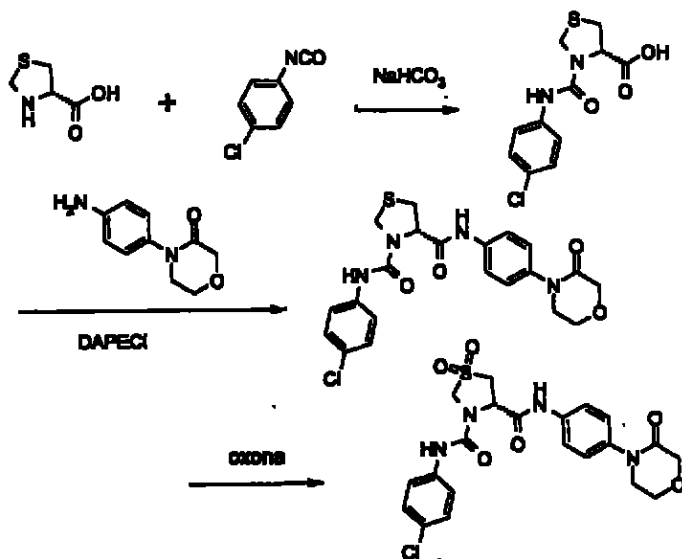
20 N-6-[(4-clorofenil)]-N'-7-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil] }-4-
oxa-6-azaespiro[2.4]heptan-6,7-dicarboxamida



Ejemplo 3

Se preparan

N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-{[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]}-
 5 (S)-tiazolidin-3,4-dicarboxamida ("A3") y
 N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-{[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]}-
 (S)-1,1-dioxo-1λ⁶-tiazolidin-3,4-dicarboxamida ("A4") de mo-
 do análogo al siguiente esquema:



10 3.1 Se calienta una solución de 4,54 g (54,0 mmol) de hidrógeno-carbonato de sodio y 3,60 g (27,0 mmol) de ácido 2-(S)-tiazolidin-4-carboxílico en 50 ml de agua hasta 80° C, y se agregan 8,46 g (54,0 mmol) de 4-clorofenilisocianato. La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 1

hora. Se deja enfriar la mezcla, y el precipitado formado se filtra. El filtrado se acidifica usando HCl 1 N, y el precipitado formado se filtra y se seca, dando ácido (S)-3-(4-clorofenilcarbamoil)thiazolidin-4-carboxílico en forma de una sustancia sólida incolora; ESI 287.

3.2 Se agregan 498 mg (2,60 mmol) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (DAPECI) a una solución de 573 mg (2,00 mmol) de ácido (S)-3-(4-clorofenilcarbamoil)thiazolidin-4-carboxílico y 384 mg (2,00 mmol) de 4-(4-aminofenil)morfolin-3-ona en 4 ml de dimetilformamida (DMF), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se agrega a una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, y el precipitado formado se filtra, dando N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(S)-thiazolidin-3,4-dicarboxamida ("A3") en forma de una sustancia sólida incolora; ESI 461.

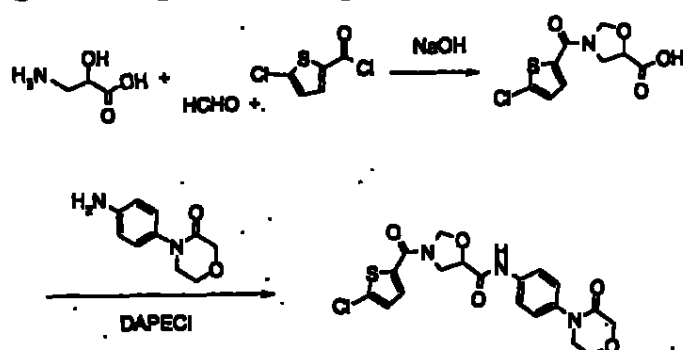
3.3 Una solución de 1,9 g de oxona en 30 ml de agua se agrega a una suspensión de 450 mg (0,976 mmol) de "A3" en 50 ml de metanol, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se agrega al agua, y el precipitado formado se filtra y se seca, dando N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(S)-1,1-dioxo-1λ⁶-thiazolidin-3,4-dicarboxamida ("A4") en forma de una sustancia sólida incolora; ESI 493.

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

5 ESI 507:

N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-{[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fenil]}-(R)-tiazolidin-3,4-dicarboxamida, ESI 455.

Se prepara N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-3-(5-
10 clorotiofen-2-carbonil)oxazolidin-5-carboxamida ("A5") de
modo análogo al siguiente esquema:



4.1 Se agregan 1,48 ml (19,9 mmol) de solución acuosa de formaldehído al 37 % a una solución de 2,00 g (19,0 mmol) de DL-isoserina en 10 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. La solución resultante se deja a 5°C durante 18 horas. Una solución de 3,46 g (19,1 mmol) de cloruro de 5-clorotiofencarbonilo en 10 ml de acetona se agrega gota a gota a esta solución a una temperatura interna de 0 - 5°C. Durante la adición gota a gota, se mantiene el valor pH a un

valor superior a 7 agregando hidrógeno-carbonato de sodio sólido. Una vez terminada la adición, la mezcla se calienta hasta temperatura ambiente, se agrega agua y la mezcla se extrae con éter metilbutílico terciario. La fase acuosa se acidifica usando HCl 1 N y se extrae con éter metilbutílico terciario. Esta fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora, dando ácido 3-(5-clorotiofen-2-carbonil)oxazolidin-5-carboxílico en forma de una sustancia sólida incolora; ESI 262.

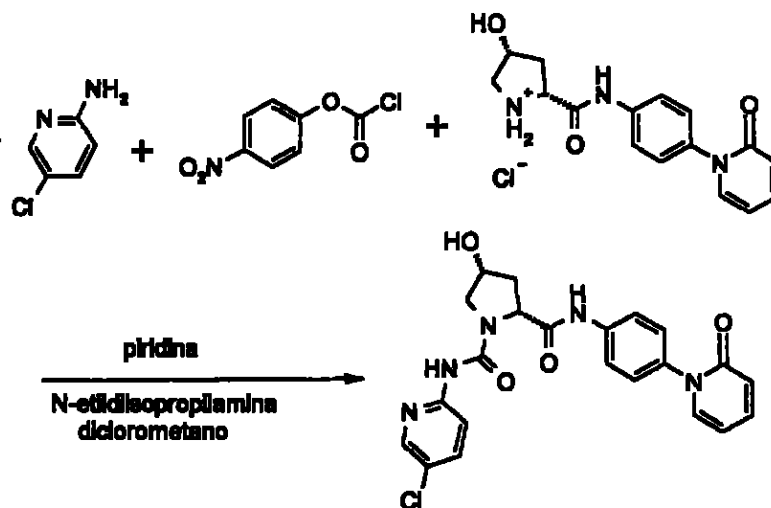
10 4.2 Se agregan 479 mg (2,50 mmol) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (DAPECI) a una solución de 500 mg (1,91 mmol) de ácido 3-(5-clorotiofen-2-carbonil)oxazolidin-5-carboxílico y 367 mg (1,91 mmol) de 4-(4-aminofenil)morfolin-3-ona en 5 ml de dimetilformamida
15 (DMF), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se agrega a una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, y el precipitado formado se filtra, dando N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-3-(5-clorotiofen-2-carbonil)oxazolidin-5-carboxamida ("A5") en
20 forma de una sustancia sólida incolora; ESI 436.

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga
N-[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-3-(5-clorotiofen-2-carbonil)oxazolidin-5-carboxamida, ESI 450;
N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1)fenil]-3-(5-clorotiofen-2-carbonil)oxazolidin-5-carboxamida, ESI 430.
25

162

Ejemplo 5

Se prepara N-1-[(5-cloropiridin-2-il)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida ("A6") de modo análogo al siguiente esquema:



5

Se agregan 894 mg (4,43 mmol) de cloroformato de 4-nitrofenilo a una solución de 570 mg (4,43 mmol) de 2-amino-5-cloropiridina y 0,73 ml (9,0 mmol) de piridina en 50 ml de diclorometano, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se adicionan 1,49 g (4,43 mmol) de cloruro de (2R,4R)-4-hidroxi-2-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fenilcarbamoyl]pirrolidinio y 1,5 ml (9,0 mmol) de N-etildiisopropilamina a la suspensión resultante, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora, y el residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol 95:5 como eluyente, dando N-1-[(5-cloropiridin-2-il)]-N'-2-{[4-(2-oxo-

10

15

2H-piridin-1-il) fenil] }-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida ("A6") en forma de una sustancia sólida incolora, ESI 454.

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga:

5 N-1-[(5-cloropiridin-2-il)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil] }-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 460;

N-1-[(5-cloropiridin-2-il)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il) fenil] }-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
10 ESI 455;

N-1-[(5-cloropiridin-2-il)]-N'-2-{[3-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il) fenil] }-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 472;

N-1-[(5-cloropiridin-2-il)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il) fenil] }-(R)-4,4-dimetoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 498;

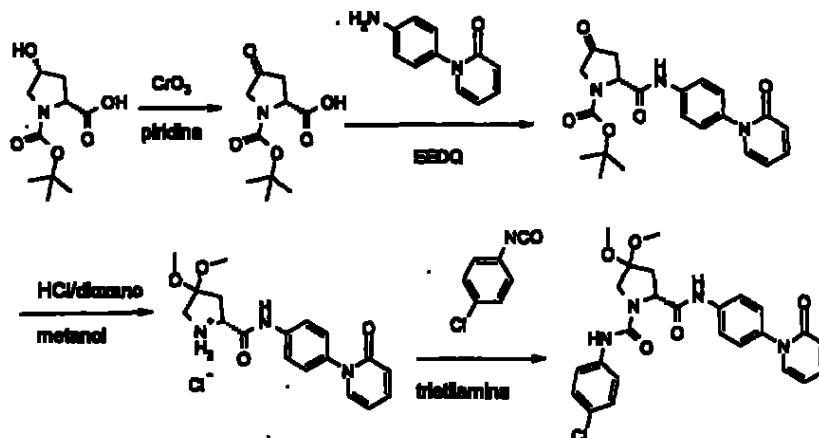
N-1-[(5-cloropiridin-2-il)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil] }-(R)-4,4-dimetoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 504;

N-1-[(6-cloropiridin-3-il)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il) fenil] }-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
20 ESI 454;

N-1-[(6-cloropiridin-3-il)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il) fenil] }-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 455.

25 Ejemplo 6

Se prepara N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fenil]}-(R)-4,4-dimetoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida ("A7") de forma análoga al siguiente esquema:



- 5 6.1 Se agregan 12,2 g (122 mmol) de óxido de cromo (VI) a una mezcla, mantenida a 0° C, de 22 ml de piridina y 50 ml de diclorometano, y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución se calienta hasta temperatura ambiente, y se agrega gota a gota una solución de
- 10 5,00 g de cis-Boc-4-hidroxi-D-prolina en 80 ml de diclorometano durante el transcurso de 5 minutos. Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtra la solución y se evapora el filtrado. El residuo se divide entre HCl 1 N y éter metilbutílico terciario. La fase orgánica se seca sobre
- 15 sulfato de sodio, se evapora y se recristaliza en éter dietílico/éter de petróleo, dando Boc-4-ceto-D-prolina en forma de una sustancia sólida incolora; ESI 130.

6.2 Se agregan 742 mg (3,00 mmol) de 2-etoxi-1,2-

dihidroquinolin-1-carboxilato de etilo (EEDQ) a una suspensión de 459 mg (2,00 mmol) de Boc-4-ceto-D-prolina y 372 mg (2,00 mmol) de 1-(4-aminofenil)-1H-piridin-2-ona en 25 ml de tolueno, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 18 horas. Se agregan 200 ml de éter metilbutfílico terciario, y se filtra el precipitado formado. Se agregan 200 ml de éter de petróleo al filtrado, y el precipitado resultante se filtra, dando (R)-4-oxo-2-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fenil-carbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo como una 10 sustancia sólida amarronada; ESI 398.

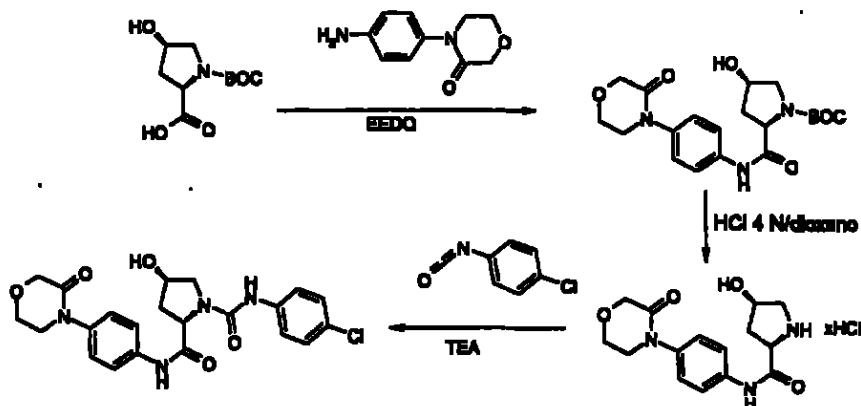
6.3 Se agregan 10 ml de metanol a una suspensión de 400 mg (1,01 mmol) de (R)-4-oxo-2-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fenil-carbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo en 5 ml de HCl 4 N en dioxano, y la mezcla se agita a temperatura 15 ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evapora, dando cloruro de (R)-4,4-dimetoxi-2-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fenil-carbamoil]pirrolidinio como una sustancia sólida amarronada, ESI 344.

6.4 Se agregan 0,12 ml de trietilamina y 127 mg (0,830 20 mmol) de 4-cloro-fenilisocianato a una solución de 250 mg (0,658 mmol) de cloruro de (R)-4,4-dimetoxi-2-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fenilcarbamoil]pirrolidinio en 10 ml de diclorometano. Tras agitar a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla de reacción se evapora y el residuo se cro- 25 matografía en una columna de gel de sílice con diclorometa-

no/metanol 95:5 como eluyente, dando N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fenil]}-(R)-4,4-dimetoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida ("A7") como una sustancia sólida incolora; ESI 497.

5 Ejemplo 7

Se prepara N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida ("A8") de forma análoga al siguiente esquema:



- 10 7.1 Se agregan 16 g (12,86 mmol) de 2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxilato de etilo (EEDQ) a una suspensión de 15 g (64,86 mmol) de cis-N'-BOC-4-hidroxi-D-prolina y 12,47 g (64,86 mmol) de 1-(4-aminofenil)-1H-piridin-2-ona en 250 ml de tolueno, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El producto precipitado se filtra a continuación, se lava de modo sucesivo con 50 ml de tolueno y 50 ml de éter dietílico y se seca en un secador, dando 24,5 g (93,2 %) de (2R,4R)-4-hidroxi-2-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilcarbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo en
- 15

forma un polvo blanco-grisáceo. ESI 406.

7.2 Se agregan 300 ml de ácido clorhídrico 4 N en dioxano a una solución de 15 g (37 mmol) de (2R,4R)-4-hidroxi-2-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilcarbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo en 200 ml de dioxano, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. El precipitado se filtra a continuación, se lava con 50 ml de dioxano y 50 ml de éter dietílico y se seca en un secador, dando 12,64 g (100 %) de clorhidrato de N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida en forma de un polvo blanco. ESI 306.

7.3 Se suspenden 12,64 g (36,98 mmol) de clorhidrato de N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida en 1200 ml de diclorometano, y se agregan 5,4 ml de trietilamina enfriando en baño de hielo. La solución de 5,96 g (38,83 mmol) de isocianato de 4-clorofenilo en 100 ml de diclorometano se agrega con posterioridad gota a gota a la mezcla a 2°C durante el transcurso de 1,5 horas, y la solución de reacción se agita luego durante otros 30 minutos con enfriamiento con hielo. La solución de diclorometano se lava luego de modo sucesivo con 100 ml de ácido clorhídrico 1 N y 100 ml de agua y se seca sobre sulfato de sodio. Tras filtrar el agente de secado y evaporar la solución de cloruro de metileno hasta 1/3 del volumen original en un evaporador giratorio, se filtra el producto precipitado, se lava

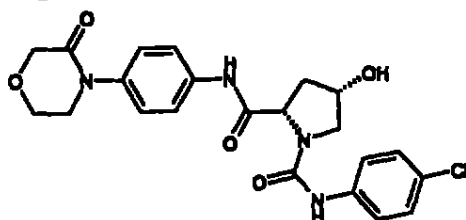
con 50 ml de éter de petróleo y se seca en un secador, dando
14,6 g (86 %) de N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfo-
lin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxa-
mida ("A8") en forma de un polvo blanco, ESI 459; punto de
5 fusión 216°.

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga:

- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-
il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
ESI 473; punto de fusión 250°;
- 10 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-piridin-1-
il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
ESI 453; punto de fusión 160°;
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-
il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
15 ESI 477; punto de fusión 235°;
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxopirazin-1-il)fenil]}-(
(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 454;
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-
il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
20 ESI 471;
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-
il)fenil]}-(2R,3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-
il)fenil]}-(2R,3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
25 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-

il) fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-3-metoxi-2H-piridin-1-
il) fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
ESI 483;

- 5 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]}-(
(2S,3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 459;
N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]}-(
(2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 459



- 10 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-metoxycarbonil-4-(3-oxo-
morfolin-4-il) fenil]}-(2R,4R)-3-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicar-
boxamida, ESI 517, punto de fusión 119; y de allí por hidró-
lisis

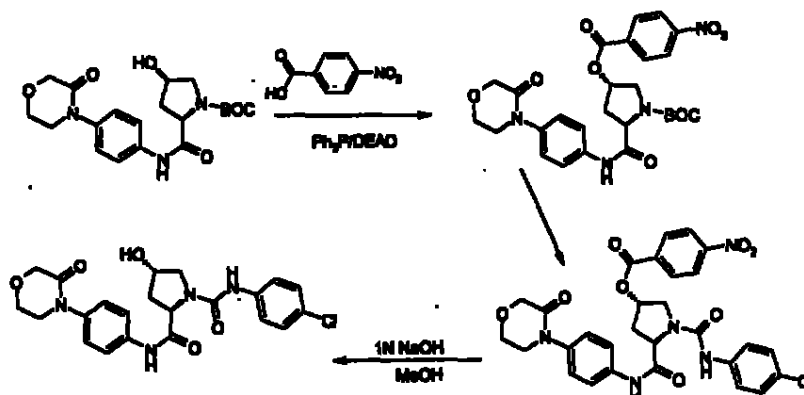
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-carboxi-4-(3-oxomorfolin-4-
15 il) fenil]}-(2R,4R)-3-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
ESI 503, punto de fusión 145°,
N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-metoxycarbonil-4-(3-oxomorfo-
lin-4-il) fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-
dicarboxamida, y de allí por hidrólisis

- 20 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-carboxi-4-(3-oxomorfolin-4-
il) fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida.

Ejemplo 8

175

Se prepara N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4S)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida de modo análogo al siguiente esquema:



- 5 8.1 Se agregan gota a gota 5,51 ml (35 mmol) de azodi-
 carboxilato de dietilo (DEAD) a 0° C bajo nitrógeno a una
 solución de 7,0 g (7,26 mmol) de (2R,4R)-4-hidroxi-2-[4-(3-
 oxomorfolin-4-il)fenilcarbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de
 ter-butilo, 5,77 g (34,5 mmol) de ácido p-nitrobenzoico y
 10 9,18 g (35 mmol) de trifenilfosfina en 350 ml de tetrahidro-
 furano. Acto seguido se agita la mezcla de reacción a tempe-
 ratura ambiente durante 12 horas y se evapora hasta sequedad
 a presión reducida, se adicionan 20 ml de cloruro de metile-
 no al residuo, y la solución de cloruro de metileno se lava
 15 de modo sucesivo con 10 ml de solución saturada de cloruro
 de sodio y 10 ml de agua y se seca sobre sulfato de sodio.
 Tras filtrar el agente de secado y extraer el solvente en un
 evaporador giratorio, el residuo se tritura con 30 ml de

éter dietílico, dando 8,5 g (88,8 %) de (2R,4S)-4-(4-nitrobenzoiloxi)-2-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilcarbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo en forma de cristales de color ligeramente amarillo, ESI 555.

5 8.2 De modo análogo al Ejemplo 7, la reacción de (2R,4S)-4-(4-nitrobenzoiloxi)-2-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilcarbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo da el compuesto (3S,5R)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-5-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilcarbamoil]pirrolidin-3-il-4-nitrobenzoato en
10 forma de cristales amarillentos, ESI 608.

8.3 Se agregan 0,075 ml de una solución de hidróxido de sodio 1 N agitando con hielo a la solución de 50 mg (0,082 mmol) de (3S,5R)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-5-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilcarbamoil]pirrolidin-3-il-4-nitrobenzoato en
15 2 ml de metanol, y la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos. El precipitado se filtra y se lava con 2 ml de metanol y se seca, dando 35 mg (93 %) de N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4S)-4-hidroxipirrolidin-1,2 dicarboxamida en forma de cristales incoloros,
20 ESI 459, punto de fusión 243° (descomposición).

Un procedimiento análogo da
N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}--
(2R,3S,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI
475, punto de fusión 247;
25 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-

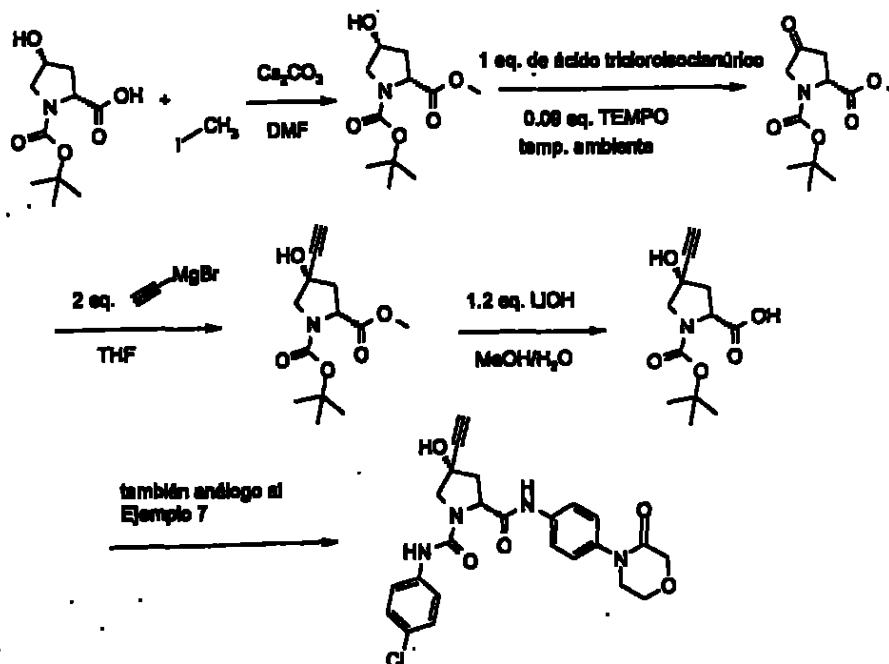
177

(2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 459; punto de fusión 253°;

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-3,4-dihidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida.

5 Ejemplo 8a

Se prepara N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4S)-4-etinil-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 483, de forma análoga al siguiente esquema:



10

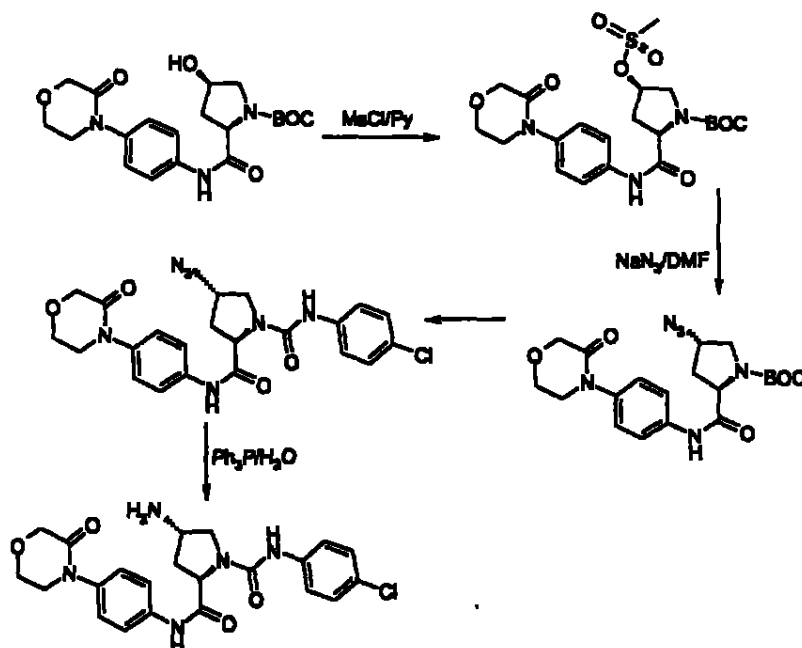
Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga
N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-1H-piridin-1-il)fe-
nil]}-(2R,4S)-4-etinil-4-hidroxipirrolidin-1,2-
dicarboxamida, ESI 477;

15 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)fe-

nil]]-(2R,4S)-4-etinil-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 478.

Ejemplo 9

Se preparan N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]]-(2R,4S)-4-azidopirrolidin-1,2-dicarboxamida ("A9") y N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]]-(2R,4S)-4-aminopirrolidin-1,2-dicarboxamida ("A10") de forma análoga al siguiente esquema:



10 9.1 Se agregan gota a gota 1,3 ml (16,65 mmol) de cloruro de metansulfonilo bajo enfriamiento con hielo a una solución de 4,5 g (11,1 mmol) de (2R,4R)-4-hidroxi-2-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilcarbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo en 20 ml de piridina, y la solución de reacción
15 se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La piridina

na se extrae luego a presión reducida, se agregan 10 ml de solución saturada de ácido cítrico al residuo, y la solución ácida se extrae dos veces con 10 ml de cloruro de metileno por vez. Las fases orgánicas combinadas se lavan luego con 5 10 ml de solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. La eliminación del agente de secado por filtración y la extracción del solvente da 5,4 g (100 %) de (2R,4R)-4-metansulfoniloxi-2-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilcarbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo en forma 10 de un aceite amarillo, ESI 484.

9.2 Una mezcla de 5,4 g (11,7 mmol) de (2R,4R)-4-metansulfoniloxi-2-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilcarbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo y 3,69 g (56,8 mmol) de azida sódica en 50 ml de dimetilformamida (DMF) se agita a 60°C 15 durante 12 horas. La materia insoluble se filtra luego, y el filtrado se evapora hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disuelve luego en 20 ml de agua, y la solución acuosa se extrae dos veces con 10 ml de cloruro de metileno por vez. Los extractos combinados de cloruro de metileno se 20 lavan finalmente una vez con 10 ml de solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. La eliminación del agente de secado por filtración y la extracción del solvente dan 4,8 g (100 %) de (2R,4S)-4-azido-2-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilcarbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de 25 ter-butilo como cristales de color ligeramente amarillo, ESI

/80

431.

9.3 Análogamente al Ejemplo 7, la reacción de (2R,4S)-4-azido-2-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilcarbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo da el compuesto N-1-[(4-
5 clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4S)-4-azidopirrolidin-1,2-dicarboxamida ("A9") en forma de un polvo blanco, ESI 459, punto de fusión 145°.

9.4 Una solución de 25 mg (0,052 mmol) de "A9" y 20,46 mg (0,08 mmol) de trifenilfosfina en una mezcla de 0,5 ml de
10 tetrahidrofurano y 0,5 ml de agua se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras filtrar el óxido de trifenilfosfina precipitado, el filtrado se evapora hasta sequedad, y el residuo se purifica por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/0,1 % de ácido trifluoroacético), dando 12 mg (40 %)
15 de N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4S)-4-aminopirrolidin-1,2-dicarboxamida ("A10") en forma de cristales incoloros, ESI 458.

Un procedimiento análogo da los compuestos

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(
20 (2R,4R)-4-azidopirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 484, punto de fusión 125°;
N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(
(2R,4R)-4-aminopirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 458, punto de fusión 110°;
25 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-

il)fenil] }-(2R,4S)-4-aminopirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 472, punto de fusión 218°.

Partiendo de los compuestos 4-amino,

a) la reacción con cloruro de acetilo da los compuestos

5 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4S)-4-acetaminopirrolidin-1,2-dicarboxamida,
N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-acetaminopirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 458;
y de modo análogo

10 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4S)-4-acetaminopirrolidin-1,2-dicarboxamida,
ESI 514, punto de fusión 170°;

b) la reacción con cloruro de mesilo da los compuestos

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4S)-4-metilsulfonilaminopirrolidin-1,2-dicarboxamida y
15 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-metilsulfonilaminopirrolidin-1,2-dicarboxamida;

c) la reacción con cloruro de butilsulfonilo da los compuestos

20 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-butilsulfonilaminopirrolidin-1,2-dicarboxamida,
N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4S)-4-butilsulfonilaminopirrolidin-1,2-dicarboxamida,
ESI 592;

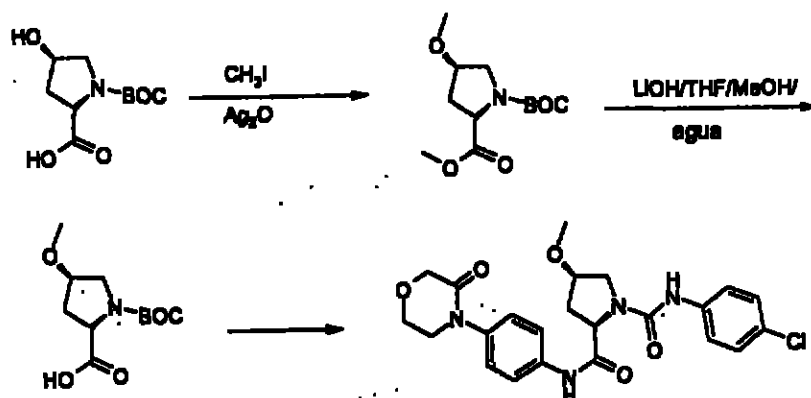
25 d) la reacción con cloruro de isobutirilo da el com-

puesto

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4S)-4-(2-metilpropanoilamino)pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 542; punto de fusión 169°.

5 Ejemplo 10

Se prepara N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida ("A11") de forma análoga al siguiente esquema:

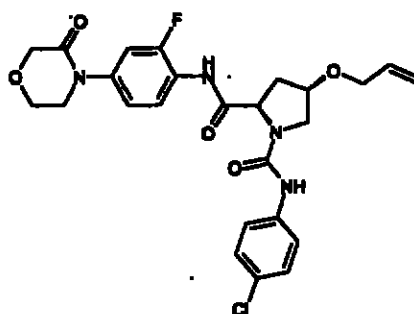


- 10 10.1 Se agregan 0,94 ml (15,1 mmol) de yoduro de metilo bajo nitrógeno a una mezcla de 1 g (4,32 mmol) de cis-N'-BOC-4-hidrox-D-prolina y 3,31 g (14,27 mmol) de óxido de plata en 15 ml de acetona, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. El precipitado se
- 15 filtra a continuación, y el filtrado se evapora hasta sequedad a presión reducida, dando 1 g (89,2 %) de éster metílico de cis-N'-BOC-4-metoxi-D-prolina en forma de un aceite incoloro que se hace reaccionar sin posterior purificación, ESI 260.

10.2 Se agregan 25 ml de metanol, 25 ml de agua y 0,28 g (11,57 mmol) de hidróxido de litio a una solución de 1 g (3,85 mmol) de éster metílico de *cis*-N'-BOC-4-metoxi-D-prolina en 75 ml de tetrahidrofurano (THF), y la solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Acto seguido se extraen el metanol y el THF en un evaporador giratorio, y la solución acuosa se extrae una vez agitando con 10 ml de cloruro de metileno y se acidifica hasta pH 2 por medio de una solución saturada de ácido cítrico, y la solución ácida se extrae dos veces con 10 ml de cloruro de metileno por vez. El secado de las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y la extracción del solvente dan 0,5 g (53 %) de *cis*-N'-BOC-4-metoxi-D-prolina como un aceite pálido que se cristaliza gradualmente, ESI 246.

15 10.3 Análogamente al Ejemplo 7, la reacción de *cis*-N'-BOC-4-metoxi-D-prolina da el compuesto N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida ("A11") en forma de un polvo blanco, ESI 473, punto de fusión 133°.

20 Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-aliloxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 517, punto de fusión 106°



N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-etoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 487, punto de fusión 136°;

5 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-propoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 501, punto de fusión 106°;

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-aliloxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 499, pun-

10 to de fusión 100° y como subproducto

N-2-{alil-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-N'-1-[(4-clorofenil)]-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 499;

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI

15 487, punto de fusión 140°;

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fenil]}-(2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 467, punto de fusión 133°;

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-

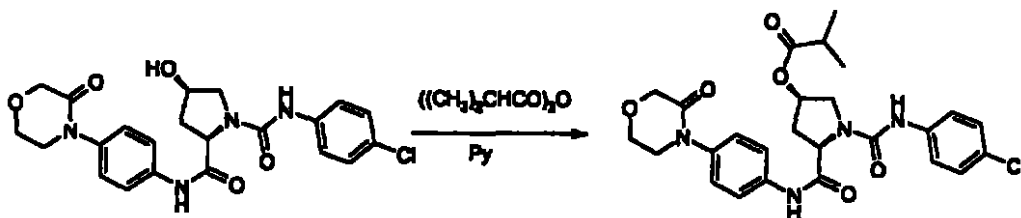
20 il)fenil]}-(2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI

- 491, punto de fusión 109°;
N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)fe-
nil]}-(2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 468,
punto de fusión 127°;
- 5 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-
il)fenil]}-(2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI
491, punto de fusión 99°;
N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-
il)fenil]}-(2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI
10 485;
N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)fe-
nil]}-(2R,4R)-4-etoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 482,
punto de fusión 132°;
N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-
15 il)fenil]}-(2R,4R)-4-etoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI
505, punto de fusión 131°;
N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-
(2R,4R)-4-(prop-2-iniloxi)pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI
497, punto de fusión 120°;
- 20 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-
(2R,4R)-4-(but-2-iniloxi)pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-
il)fenil]}-(2R,4R)-4-(prop-2-iniloxi)pirrolidin-1,2-
dicarboxamida, ESI 515, punto de fusión 108°;
- 25 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-

il)fenil] }-(2R,4S)-4-(prop-2-iniloxi)pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 515, punto de fusión 92°;
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-(metoxicarbonilmetoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 531, punto de fusión 106°; y de allí por hidrólisis
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-(carboximetoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 517, punto de fusión 134°;
 N-1-[(4-bromofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 536, punto de fusión 103°.

Ejemplo 11

Se prepara isobutirato de (3R,5R)-1-(4-clorofenil-carbamoil)-5-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilcarbamoil]pirrolidin-3-ilo ("A12") de modo análogo al siguiente esquema:



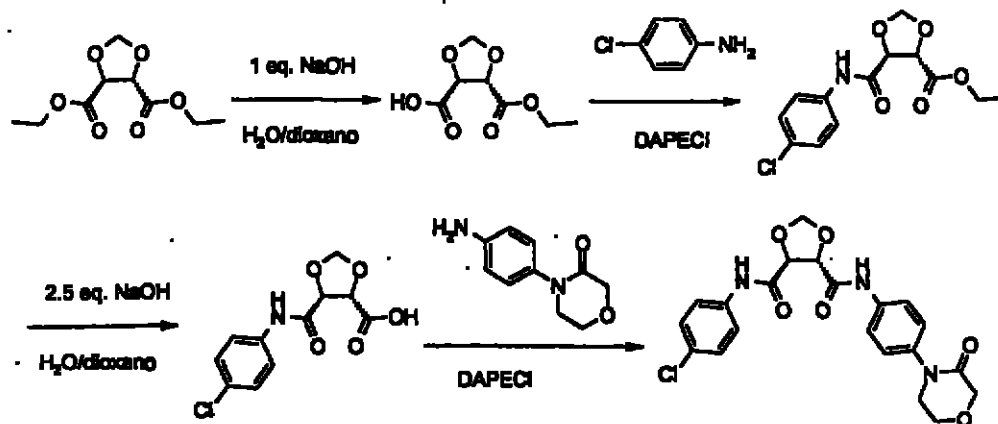
Una solución de 0,2 g (0,44 mmol) de "A8" y 0,146 ml de anhídrido isobutírico en 1 ml de piridina se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Acto seguido se agregan 10 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la solución de acetato de etilo se lava de modo sucesivo con 5 ml

de ácido clorhídrico 1 N y 5 ml de solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. La eliminación del agente de secado por filtración y la extracción del solvente dan 183 mg (79,3 %) de isobutirato de (3R,5R)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-5-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilcarbamoil]pirrolidin-3-ilo ("A12") en forma de cristales blancos, ESI 529, punto de fusión 129°.

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga propionato de (3R,5R)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-5-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilcarbamoil]pirrolidin-3-ilo, ESI 515; acetato de (3R,5R)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-5-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilcarbamoil]pirrolidin-3-ilo, ESI 501, punto de fusión 148°.

Ejemplo 12

Se prepara N-4-[(4-clorofenil)]-N'-5-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxamida de forma análoga al siguiente esquema:



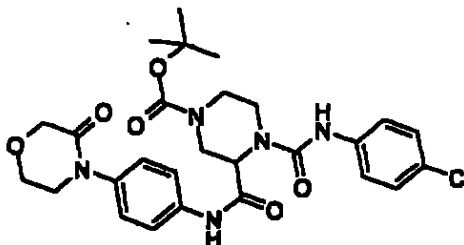
Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

- N-4-[(4-clorofenil)]-N'-5-{[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)-
fenil]}-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxamida,
N-4-[(4-clorofenil)]-N'-5-{[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fe-
nil]}-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxamida, ESI 440;
5 N-4-[(4-clorofenil)]-N'-5-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-
1,3-dioxolan-2,2-dimetil-4,5-dicarboxamida, ESI 474;
N-4-[(4-clorofenil)]-N'-5-{[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)
fenil]}-1,3-dioxolan-2,2-dimetil-4,5-dicarboxamida, ESI 488;
N-4-[(4-clorofenil)]-N'-5-{[4-(2-oxo-1H-piridin-1-il)fe-
10 nil]}-1,3-dioxolan-2,2-dimetil-4,5-dicarboxamida, ESI 468.

Ejemplo 13

Análogamente al Ejemplo 7, la reacción de N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1-BOC-piperazin-2-carboxamida con isocianato de 4-clorofenilo da el compuesto

- 15 N-1-[4-clorofenil]]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-1-
BOC-piperazin-1,2-dicarboxamida



La eliminación del grupo BOC da

- N-1-[4-clorofenil]]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-
20 piperazin-1,2-dicarboxamida.

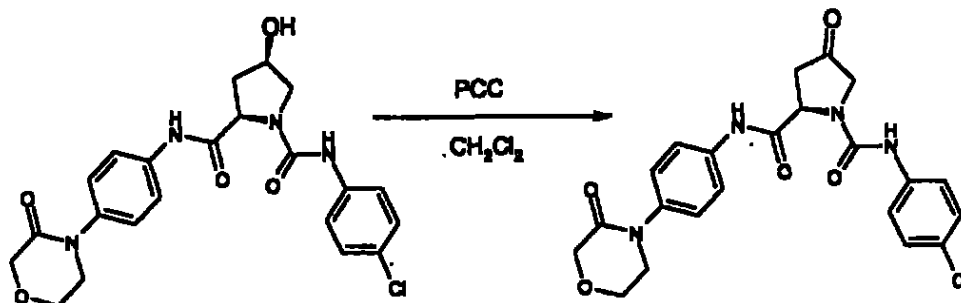
Análoga reacción de isocianato de 4-clorofenilo con
N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-1,3-oxazinan-4-carboxamida

da el compuesto

N-1-[4-clorofenil]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-1,3-oxazinan-3,4-dicarboxamida.

Ejemplo 13 - 1

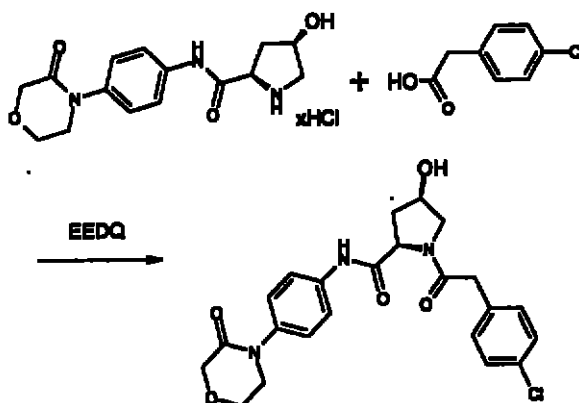
5 Se prepara N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(R)-4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxamida de forma análoga al siguiente esquema:



Se agregan 0,21 g (0,98 mmol) de clorocromato de piridinio (PCC) a la solución de 0,3 g (0,65 mmol) de N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(1R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (Ejemplo 7) en 15 ml de cloruro de metileno, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. Acto seguido se filtra el precipitado, y el filtrado se lava tres veces con 20 ml de agua por vez y se seca sobre sulfato de sodio. Tras extraer el solvente, el residuo se purifica por HPLC preparativa, dando 140 mg (47 %) de N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(R)-4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxamida en forma de un polvo blanco, ESI 457, punto de fusión 154°.

Ejemplo 13 - 2

Se prepara N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[2-(4-clorofenil)acetil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida de modo análogo al siguiente esquema:



5

Se agregan sucesivamente 0,25 g (1,46 mmol) de ácido 4-clorofenilacético y 0,36 g (1,46 mmol) de 2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxilato de etilo (EEDQ) a temperatura ambiente a una solución de 0,5 g (1,46 mmol) de N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo 7,2) y 0,2 ml de trietilamina en 20 ml de tolueno. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 12 horas, luego se lava de modo sucesivo con 10 ml de ácido clorhídrico 1 N y 10 ml de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Tras extraer el solvente, el producto bruto se purifica por HPLC preparativa, dando 0,31 g (46,4 %) de N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[2-(4-clorofenil)acetil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida en

15

forma de un polvo de color blanco, ESI 458, punto de fusión 141°.

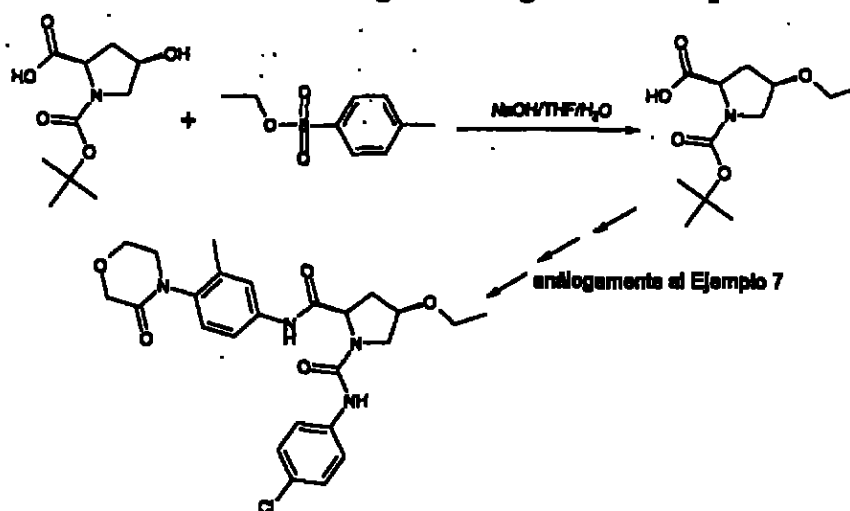
Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga
N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-(4-clorobenzoil)-
5 4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 444, punto de fusión 216°;

N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-(1-1H-indol-3-il-metanoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 449, punto de fusión 283°;

10 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-(1-1H-indol-6-il-metanoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 449, punto de fusión 148°.

Ejemplo 13 - 3

Se prepara N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-metil-4-(3-
15 oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-etoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida de modo análogo al siguiente esquema:



Una solución de 2,94 g (73,5 mmol) de hidróxido de so-

dio en 5 ml de agua se agrega a una suspensión de 5 g (21,62 mmol) de cis-N'-Boc-4-hidroxi-D-prolina y 8,66 g (43,24 mmol) de 4-toluensulfonato de etilo en 5 ml de tetrahidrofurano (THF). La mezcla de reacción se agita luego a 40° C durante 12 horas y después se evapora en un evaporador giratorio, y el residuo se toma en 10 ml de agua. Luego, la solución acuosa se lava dos veces con 10 ml de cloruro de metileno por vez y se acidifica usando ácido clorhídrico 2 N. La solución ácida resultante se extrae tres veces con 20 ml de cloruro de metileno por vez. El secado de los extractos combinados de cloruro de metileno sobre sulfato de sodio y la extracción del solvente da 4,87 g (86,9 %) de cis-N'-Boc-4-etoxi-D-prolina como un aceite incoloro. ESI: 232.

Análogamente al Ejemplo 7, la reacción de cis-N'-Boc-4-etoxi-D-prolina da el compuesto

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-etoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 501, punto de fusión 117°.

Los compuestos

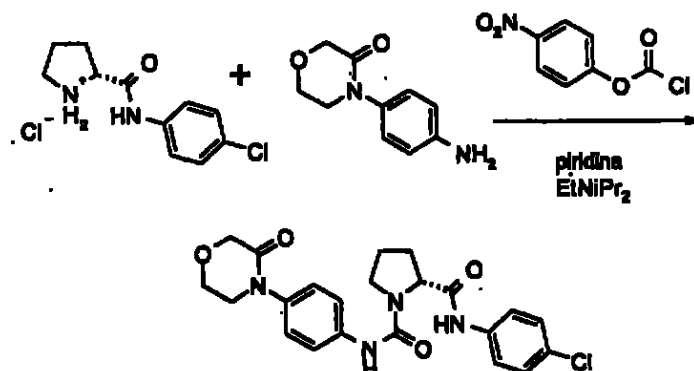
N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-1H-piridin-1-il)fenil]}-(2R,4R)-4-etoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 481, punto de fusión 209°;

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-etoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 505, punto de fusión 187°;

se obtienen de forma análoga.

Ejemplo 13 - 4

Se prepara N-2-[(4-clorofenil)]-N'-1-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(R)-pirrolidín-1,2-dicarboxamida de modo
5 análogo al siguiente esquema:



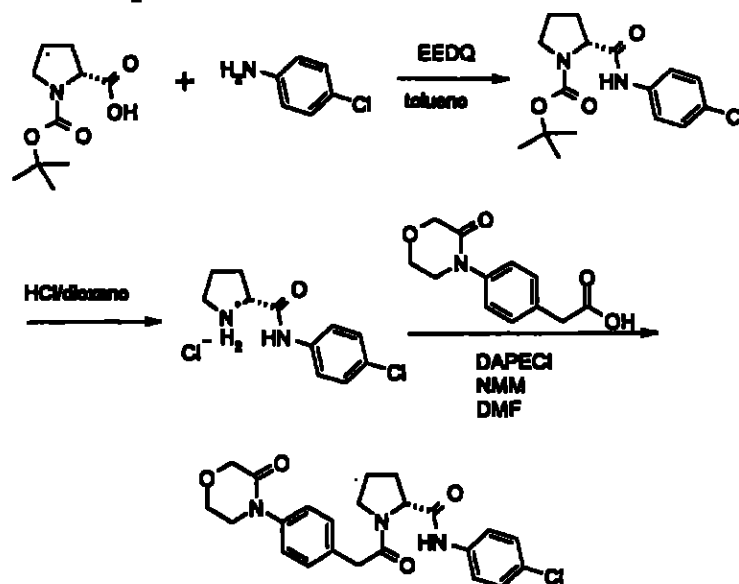
Se agregan 1,01 g (5,00 mmol) de cloroformato de 4-ni-
trofenilo y 0,404 ml (5,00 mmol) de piridina a una solución
de 961 mg (5,00 mmol) de 4-(4-aminofenil)morfolin-3-ona en
10 ml de diclorometano, y la mezcla se agita a temperatura
ambiente durante 1 hora. Se agregan 1,31 g (5,00 mmol) de
cloruro de (R)-2-(4-clorofenilcarbamoil)pirrolidinio y 2,55
ml (15,0 mmol) de N-etildisopropilamina a la suspensión. La
mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante
15 12 horas y luego se evapora, y el residuo se cromatografía
en una columna de gel de sílice, dando N-2-[(4-clorofenil)]-
N'-1-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(R)-pirrolidín-1,2-di-
carboxamida en forma de una sustancia sólida amarillenta,
ESI 443.

20 De forma análoga se obtiene

N-2-[(4-clorofenil)]-N'-1-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(S)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 443.

Ejemplo 13 - 5

Se prepara N-(4-clorofenil)-(R)-1-{2-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]acetil}pirrolidin-2-carboxamida de forma análoga al siguiente esquema:



Se agregan 4,82 g (19,5 mmol) de 2-etoxi-1,2-dihidro-quinolin-1-carboxilato de etilo (EEDQ) a una suspensión de 2,80 g (13,0 mmol) de N-Boc-D-prolina y 1,66 g (13,0 mmol) de 4-cloroanilina en 50 ml de tolueno, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtra, y se agrega éter de petróleo al filtrado. El precipitado formado se filtra y se seca, dando (R)-2-(4-clorofenilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo en forma de cristales incoloros; ESI 325.

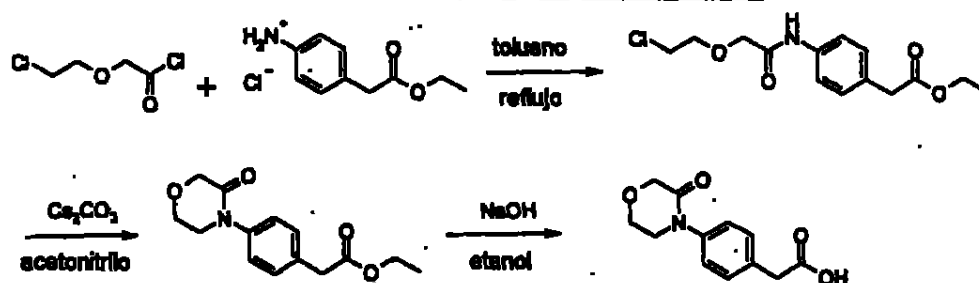
Se disuelven 4,00 g (12,3 mmol) de (R)-2-(4-clorofenil-

carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo en 20 ml de HCl 4 N en dioxano y se deja a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evapora y se seca, dando cloruro de (R)-2-(4-clorofenilcarbamoil)pirrolidinio en forma de una sustancia sólida ligeramente amarronada; ESI 225.

Se agregan 0,26 ml (2,4 mmol) de 4-metilmorfolina y 230 mg (1,2 mmol) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (DAPECI) a una solución de 261 mg (1,00 mmol) de cloruro de (R)-2-(4-clorofenilcarbamoil)pirrolidinio y 235 mg (1,00 mmol) de ácido 4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilacético en 2 ml de DMF, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se introduce en agua y se filtra el precipitado formado, dando N-(4-clorofenil)-(R)-1-{2-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]acetil}pirrolidin-2-carboxamida en forma de una sustancia sólida ligeramente amarronada; ESI 442.

Se obtiene N-(4-clorofenil)-(S)-1-{2-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]acetil}pirrolidin-2-carboxamida, ESI 442, de manera análoga.

20 Preparación de la unidad de ácido carboxílico



Se agregan 14,6 g (92,7 mmol) de cloruro de (2-cloroetoxi)acetilo a una suspensión de 20,0 g (92,7 mmol) de clorhidrato de 4-aminofenilacetato de etilo en 25 ml de tolueno, y la mezcla se calienta hasta ebullición durante 24 horas. La mezcla de reacción se evapora y se seca, dando {4-[2-(2-cloroetoxi)acetilamino]fenil}acetato de etilo en forma de una sustancia sólida amarillenta; ESI 300.

Se agregan 43,4 g (133 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 26,6 g (88,8 mmol) de {4-[2-(2-cloroetoxi)acetilamino]fenil}acetato de etilo en 100 ml de acetonitrilo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se evapora, dando [4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]acetato de etilo en forma de un aceite amarillento; ESI 264.

Se disuelven 20,2 g (76,8 mmol) de [4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]acetato de etilo en una solución de 3,37 g de hidróxido de sodio en 40 ml de etanol, y la solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se disuelve en agua y se acidifica hasta un pH de 3 usando ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se extrae con acetato de etilo, y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora, dando ácido 4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilacético en forma de una sustancia sólida amarillenta; ESI 236.

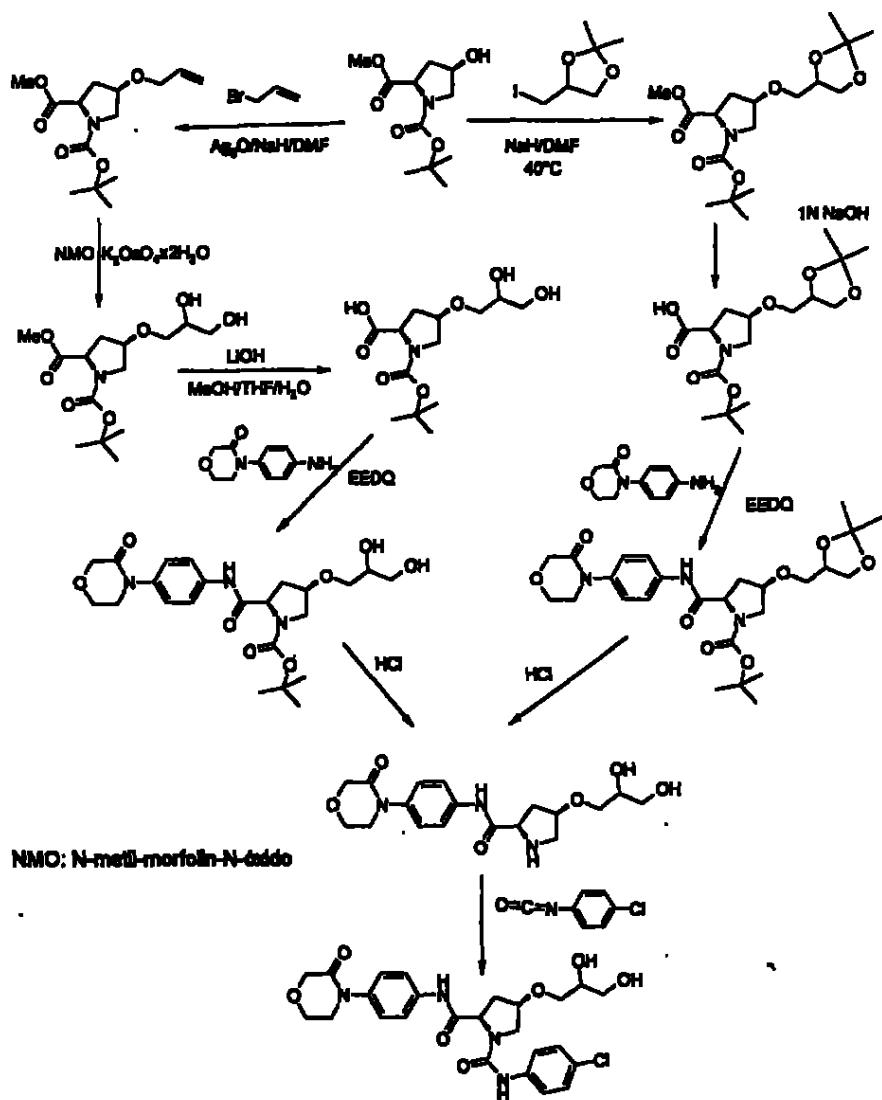
Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

al Ejemplo 13 - 5:

- N-(4-clorofenil)-(2R,4R)-1-{2-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-
acetil}-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida,
N-(4-clorofenil)-(2R,4S)-1-{2-[4-(3-oxomorfolin-4-
5 il)fenil]acetil}-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida,
N-(4-clorofenil)-(2S,4R)-1-{2-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-
acetil}-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida,
N-(4-clorofenil)-(S)-1-{2-[4-(2-oxo-1H-piridin-1-il)fe-
nil]acetil}pirrolidin-2-carboxamida,
10 N-(4-clorofenil)-(5)-1-{2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fe-
nil]acetil}pirrolidin-2-carboxamida,
N-(4-clorofenil)-(R)-1-{2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fe-
nil]acetil}pirrolidin-2-carboxamida,
N-(4-clorofenil)-(R)-1-[4-(2-oxopiperidin-1-il)ben-
15 zoil]pirrolidin-2-carboxamida,
N-(4-clorofenil)-(R)-1-[4-(2-oxopiperidin-1-il)feniloxi-
carbonil]pirrolidin-2-carboxamida.

Ejemplo 13 - 6

- Se prepara N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfo-
20 lin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)pirrolidin-
1,2-dicarboxamida de modo análogo al siguiente esquema:



Se agregan en partes 1,55 g (38,6 mmol) de hidruro de sodio bajo nitrógeno a la solución de 10,3 g (42 mmol) de 2-metil-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-ter-butilo y 36,34 ml (420 mmol) de 3-bromo-1-propeno en 100 ml de dimetilformamida (DMF), y acto seguido se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego se agregan en partes 9,73 g (42 mmol) de óxido de plata a la

mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante otras 12 horas. Luego, la mezcla de reacción se filtra, el filtrado se evapora hasta sequedad a presión reducida, y el residuo se toma en 20 ml de solución saturada de ácido cítrico. Tras filtrar el precipitado, el filtrado se extrae dos veces con 20 ml de acetato de etilo por vez. El secado de las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y la extracción del solvente dan 11,6 g de 2-metil-(2R,4R)-4-aliloxipirrolidín-1,2-dicarboxilato de 1-ter-butilo en forma de un aceite de color marrón rojizo; ESI 286.

Se agregan de modo sucesivo 6,16 g (52,6 mmol) de N-óxido de N-metilmorfolina (NMO) y 193,7 mg de osmato de potasio dihidrato a temperatura ambiente a la solución de 5 g (17,52 mmol) de 2-metil-(2R,4R)-4-aliloxipirrolidín-1,2-dicarboxilato de 1-ter-butilo en 60 ml de agua, 25 ml de acetona y 10 ml de ter-butanol, y la mezcla se agita durante 48 horas. Posteriormente se adicionan 6,6 g (52,6 mmol) de sulfito de sodio a la mezcla de reacción que se agita a temperatura ambiente durante otra hora más. La mezcla de reacción se evapora luego a presión reducida, el residuo se toma en 50 ml de agua y la solución acuosa se extrae dos veces con 20 ml de acetato de etilo por vez. El secado de las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y la extracción del solvente dan 4,7 g de 2-metil-(2R,4R)-4-(2,3-dihidro-

xipropoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-ter-butilo en forma de un aceite amarillento; ESI 320. Se agregan 1,06 g de hidróxido de litio a la solución de 4,6 g de este éster metílico en 40 ml de tetrahidrofurano, 10 ml de metanol y 10 ml de agua, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se evapora posteriormente a presión reducida, se adicionan 10 ml de solución saturada de ácido cítrico a la solución acuosa restante, y la mezcla se extrae tres veces con 20 ml de acetato de etilo por vez. El secado de las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y la extracción del solvente dan 4,3 g de (2R,4R)-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de ter-butilo en forma de un polvo de color amarillo; ESI 306. Análogamente al Ejemplo 7, este ácido da el compuesto N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxamida; ESI 533.

De manera análoga se obtiene N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxamida; ESI 551.

Ejemplo 13 - 7

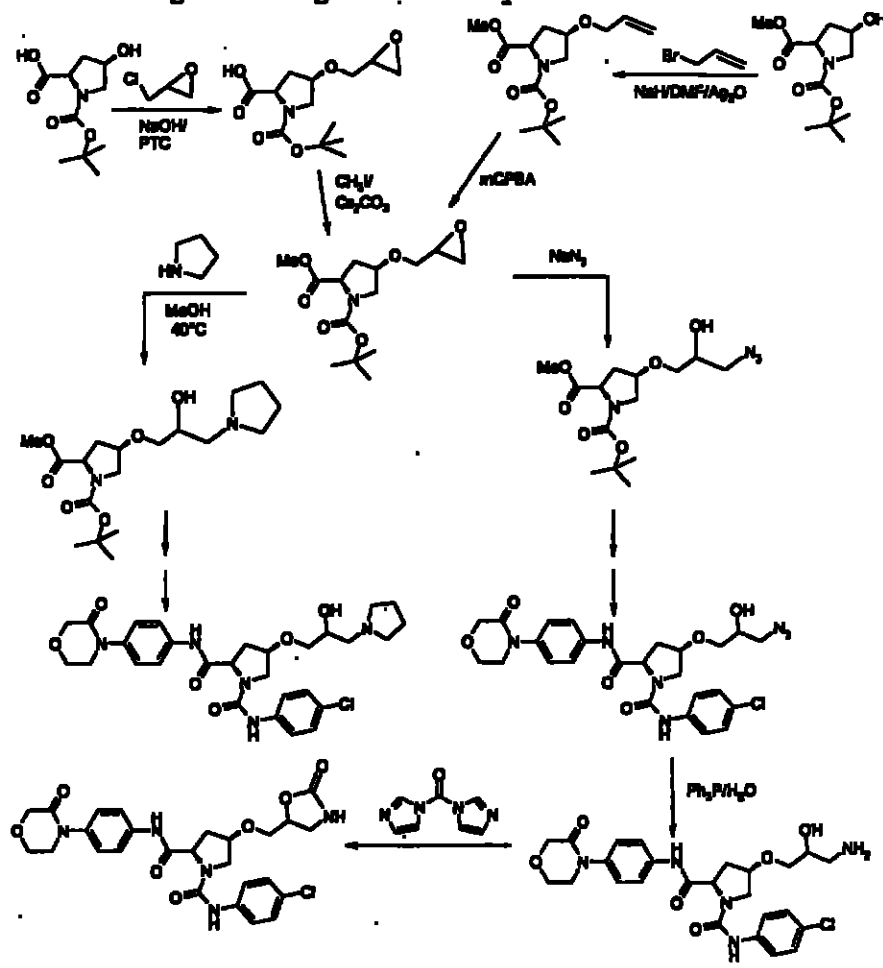
Se preparan

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-(2-hidroxi-3-pirrolidin-1-ilpropoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxamida,

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]}-
(2R,4R)-4-(2-oxooxazolidin-5-ilmetoxi)pirrolidin-1,2-
dicarboxamida y

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]}-
5 (2R,4R)-4-(3-amino-2-hidroxiopropoxi)pirrolidin-1,2-
dicarboxamida, ESI 532, punto de fusión 115°;

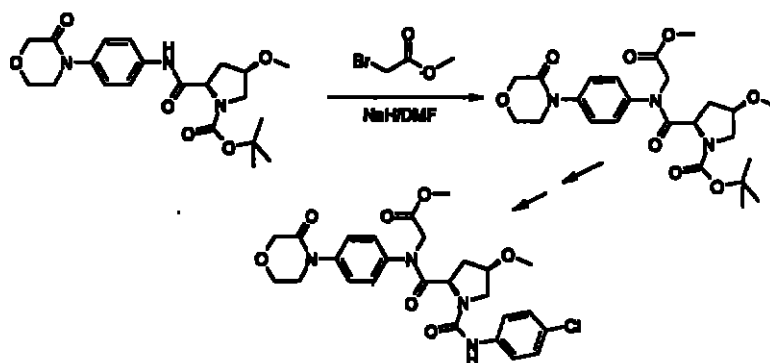
de forma análoga al siguiente esquema:



Ejemplo 13 - 8

10 Se prepara N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{N-metoxycarbonil-
metil-N'-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]}-(2R,4R)-4-metoxipi-

rrolidin-1,2-dicarboxamida de forma análoga al siguiente esquema:



Se agregan 61 mg (2,54 mmol) de hidruro de sodio a la
 5 solución de 1 g (2,31 mmol) de (2R,4R)-4-metoxi-2-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilcarbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo (preparado de modo análogo al Ejemplo 7.1) en 20 ml de dimetilformamida, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se adicionan
 10 0,22 mg (2,31 mmol) de bromoacetato de metilo a la mezcla de reacción que se agita luego a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se evapora después a presión reducida, el residuo se toma en 20 ml de agua y la solución acuosa se extrae tres veces con 20 ml de cloruro de metileno
 15 por vez. El secado de las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y la extracción del solvente da 1,1 g de (2R,4R)-4-metoxi-2-{metoxicarbonilmetil-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]carbamoil}pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo en forma de un aceite amarillo; ESI (M-BOC) 392.

20 La eliminación del grupo BOC da N-1-[(4-clorofenil)]-

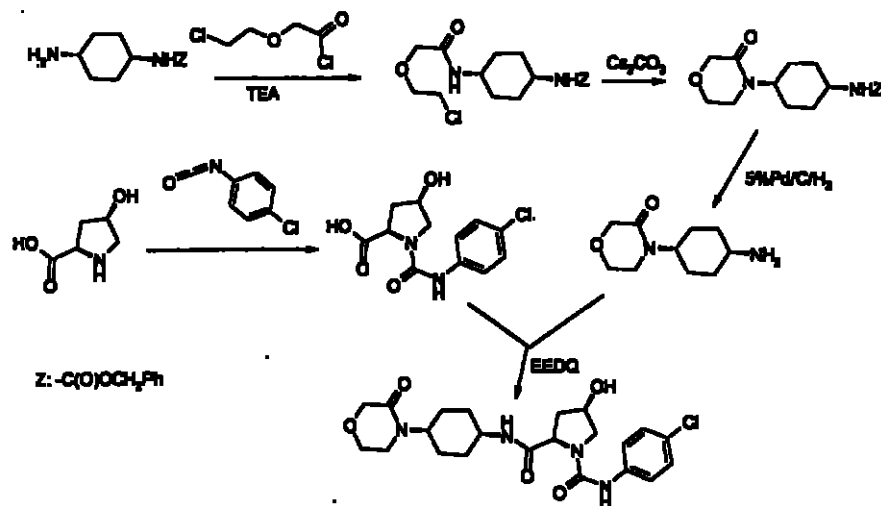
N'-2-{N-metoxicarbonilmetil-N'-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 545, punto de fusión 106°.

El compuesto

- 5 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-(N-metoxicarbonilmetil-N'-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 563, punto de fusión 100°, se obtiene de manera análoga.

Ejemplo 13 - 9

- 10 Se prepara N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)ciclohexan-1-il]}-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida de forma análoga al siguiente esquema:



- 13-9.1 Se agregan 6,32 g (40,3 mmol) de cloruro de (2-
15 cloroetoxi)acetilo a la solución de 10 g (40,3 mmol) de (4-aminociclohexil)carbamato de bencilo y 6,2 ml de trietilamina (TEA) en 300 ml de tetrahidrofurano, y la mezcla se agita

204

posteriormente a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se evapora luego a presión reducida, el residuo se toma en 20 ml de agua, y la solución acuosa se extrae tres veces con 20 ml de acetato de etilo por vez.

5 Tras secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y extraer el solvente, el residuo se toma en 20 ml de acetonitrilo y se adicionan 2,3 g de carbonato de cesio a la solución resultante. La mezcla de reacción se agita luego a temperatura ambiente durante 48 horas y acto seguido se evapora a presión reducida, el residuo se toma en 20 ml de agua y la solución acuosa se extrae cuatro veces con 20 ml de acetato de etilo por vez. Tras secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y extraer el solvente, el residuo se toma en 50 ml de tetrahidrofurano, se agregan 0,3 g de paladio/carbón al 5 % a la solución resultante y la mezcla se hidrogena hasta que cese la extracción del hidrógeno. El catalizador se filtra a continuación y el filtrado se evapora hasta sequedad a presión reducida, dando 1,5 g de 4-(4-aminociclohexil)morfolin-3-ona en forma de un aceite incoloro; ESI 199.

10
15
20

13-9.2 Análogamente al Ejemplo 7.3, la reacción de cis-N'-BOC-4-hidroxi-D-prolina e isocianato de 4-clorofenilo da el compuesto ácido (2R,4R)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico; ESI 285; punto de fusión 132°.

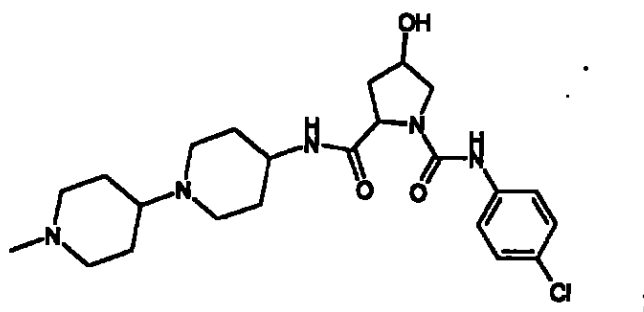
25

13-9.3 Análogamente al Ejemplo 7.1, la reacción de la amina 13-9.1 y el ácido 13-9.2 da el compuesto N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)ciclohexan-1-il]}-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 465; punto de fusión 245°.

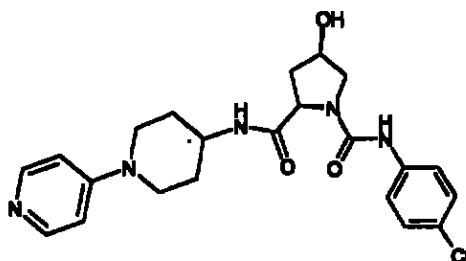
Ejemplo 13 - 10

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga al Ejemplo 7:

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-[(1'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)]-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 464; punto de fusión 78°



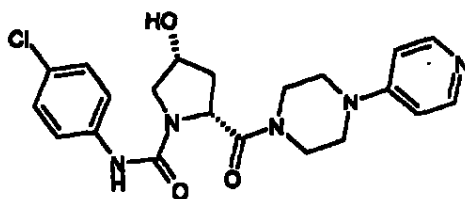
N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-[(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,4']bipiridinil-4-il)]-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 444



N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-[(3,4,5,6-tetrahidro-2H-1,4'-

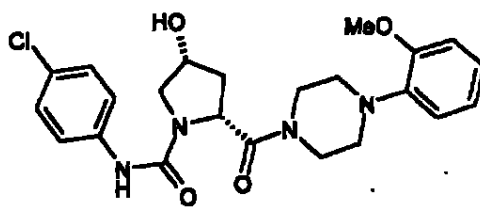
bipiridinil-4-il)-(2R,4R)-4-etoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 472;

N-(4-clorofenil)-(2R,4R)-4-hidroxi-2-(4-piridin-4-ilpiperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxamida, ESI 430



5

N-(4-clorofenil)-(2R,4R)-4-hidroxi-2-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxamida, ESI 459



N-(4-clorofenil)-(2R,4R)-2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-carbonil]-4-hidroxi-2-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxamida, ESI 447;

N-(4-clorofenil)-(2R,4R)-4-hidroxi-2-[4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxamida, ESI 456;

N-(4-clorofenil)-(2R,4R)-4-hidroxi-2-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxamida, ESI 430;

N-(4-clorofenil)-(2R,4R)-2-[4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidin-1-carbonil]-4-hidroxi-2-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-carbonil)pirrolidin-1-carboxamida, ESI 465;

N-(4-clorofenil)-(2R,4R)-2-[4-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)pi-

perazin-1-carbonil]-4-hidroxipirrolidin-1-carboxamida, ESI
459;

N-(4-clorofenil)-(2R,4R)-4-hidroxi-2-[4-(1-metilpiperidin-4-
il)piperazin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxamida; ESI 450;

5 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-(2-dimetilaminoetoxi)-4-morfo-
lin-4-ilfenil]}-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxa-
mida, ESI 532;

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-[(2-etoxi-4-morfolin-4-ilfenil)]-
(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 489;

10 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-[(4-morfolin-4-il-2-propoxife-
nil)]-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI
504.

Ejemplo 13 - 11

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

15 al Ejemplo 7:

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-iminopirrolidin-1-il)fe-
nil]}-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI
442;

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-metil-4-(2-iminopirrolidin-1-
20 il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,
ESI 456;

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-[4-{2-[(E)-cianimino]imidazolidin-
1-il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,
ESI 468;

25 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-imino-5-metiltiazol-3-

il) fenil]]-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,
ESI 473;

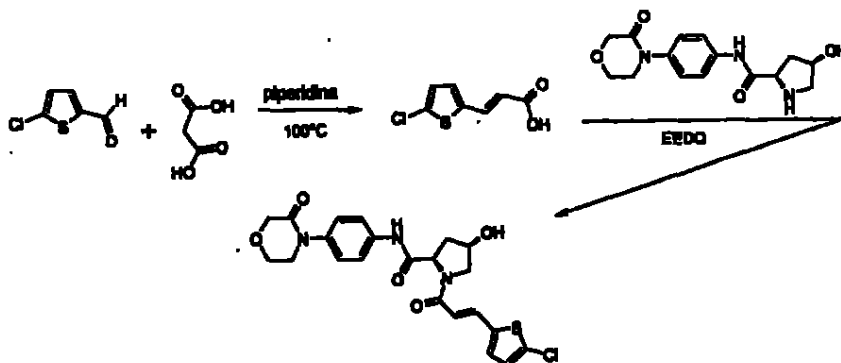
N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-aminocarbonil-4-(3-oxomorfo-
lin-4-il) fenil]]-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-

5 dicarboxamida, ESI 502;

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]]-(
(2R,4R)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI
457.

Ejemplo 13 - 12

10 Se prepara N-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-
[(E)-3-(5-clorotiofen-2-il) acrililoil]-4-hidroxipirrolidin-2-
carboxamida de forma análoga al siguiente esquema:



La solución de 1 g (6,62 mmol) de 5-cloro-2-tiofencar-
15 boxaldehído y 1,38 g (13,23 mmol) de ácido malónico en 0,07
ml de piperidina y 5 ml de piridina se calienta a reflujo
durante 2 horas. Acto seguido se deja enfriar la solución de
reacción, luego se vierte en 20 ml de agua y se acidifica
hasta pH 1 usando ácido clorhídrico 2 N. El producto que

precipita en el procedimiento se filtra con succión y se seca en un gabinete de secado a 80° C, dando 1,02 g de ácido (E)-3-(5-clorotiofen-2-il)acrílico en forma de cristales de color marrón, ESI 189. Análogamente al Ejemplo 7.1, la reacción entre el compuesto del Ejemplo 7.2 y el ácido (E)-3-(5-clorotiofen-2-il)acrílico da el compuesto N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-clorotiofen-2-il)acrililoil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida en forma de cristales incoloros, ESI 476, punto de fusión 151°.

10 Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga:

N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-tiofen-3-ilacrililoil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 442, punto de fusión 137°;

N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(2E,4E)-5-fenil-penta-2,4-dieniloil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 462, punto de fusión 127°;

N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-metilfuran-2-il)acrililoil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 440, punto de fusión 133°;

20 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-tiofen-2-ilacrililoil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 442;

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-clorotiofen-2-il)acrililoil]-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 508;

25 N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-

- (5-clorotiofen-2-il)acriloil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 494, punto de fusión 111°;
- N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-clorofenil)acriloil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 470;
- 5 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-diclorofenil)acriloil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 504;
- N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-clorofenil)acriloil]-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 484;
- 10 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-diclorofenil)acriloil]-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 518;
- N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-imidazol-4-ilacriloil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,
- 15 ESI 426;
- N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-clorotiofen-2-il)acriloil]-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 490;
- N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-clorofuran-2-il)acriloil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,
- 20 ESI 460;
- N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-clorofuran-2-il)acriloil]-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 474;
- 25 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-

- clorofenil)acriloil]-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida, ESI
498;
N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-
diclorofenil)acriloil]-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida, ESI
5 532;
N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-
clorofuran-2-il)acriloil]-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida,
ESI 488;
N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-
10 clorotiofen-2-il)acriloil]-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida,
ESI 504;
N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-
(4-clorofenil)acriloil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,
ESI 488;
15 N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-
(3,4-diclorofenil)acriloil]-4-hidroxipirrolidin-2-
carboxamida, ESI 522;
N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-
(5-clorofuran-2-il)acriloil]-4-hidroxipirrolidin-2-
20 carboxamida, ESI 478;
N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-
(5-clorofuran-2-il)acriloil]-4-metoxipirrolidin-2-
carboxamida, ESI 492;
N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-
25 (4-clorofenil)acriloil]-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida,

ESI 502;

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-diclorofenil)acriloil]-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 536;

5 N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-clorofenil)acriloil]-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 516;

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-diclorofenil)acriloil]-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida,

10 ESI 550;

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-clorofuran-2-il)acriloil]-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 506;

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-

15 (5-clorotiofen-2-il)acriloil]-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 522;

N-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-imidazol-4-ilacriloil]-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 454;

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-

20 1H-imidazol-4-ilacriloil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 444;

N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-imidazol-4-ilacriloil]-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 458;

25 N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-

- 1H-imidazol-4-ilacriloil]-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida,
ESI 472;
- N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-
piridin-3-ilacriloil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida, ESI
5 455;
- N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-piridin-3-
ilacriloil]-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 465;
- N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-
piridin-3-ilacriloil]-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida, ESI
10 469;
- N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-
piridin-3-ilacriloil]-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida, ESI
483;
- N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-piridin-3-
15 ilacriloil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 437;
- N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-piridin-3-
ilacriloil]-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 451;
- N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-piridin-4-
ilacriloil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 437;
- 20 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-piridin-4-
ilacriloil]-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 465;
- N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-imida-
zol-4-ilacriloil]-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida, ESI 440;
- N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-bromo-
25 tiofen-2-il)acriloil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida, ESI

521;

N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-bromo-
tiofen-2-il)acriloil]-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida, ESI
549;

5 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-bromo-
tiofen-2-il)acriloil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida, ESI
521;

N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-bromo-
tiofen-2-il)acriloil]-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida, ESI
10 549.

Ejemplo 13 - 13

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga
al Ejemplo 7:

N-(4-clorofenil)-(R)-1-[4-(2-oxopiperidin-1-il)benzoil]pi-
15 rrolidin-2-carboxamida, ESI 426;

N-(4-clorofenil)-(S)-1-[4-(2-oxopiperidin-1-il)benzoil]pi-
rrolidin-2-carboxamida, ESI 426;

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(5-oxo-1,4-oxazepan-4-il)fe-
nil]}-(R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 457;

20 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(5-oxo-1,4-oxazepan-4-il)fe-
nil]}-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI
473;

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-((S)-2-metil-3-oxomorfolin-4-
il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,

25 ESI 473;

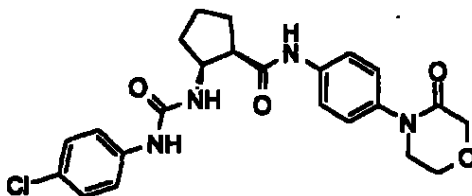
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-((S)-2-metil-3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 457;
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-((R)-2-metil-3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
- 5 ESI 473;
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-((R)-2-metil-3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 457;
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)-2-fenoxifenil]}-(2R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 535;
- 10 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-((R)-2-metil-3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 491;
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-3-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}piperidin-1,3-dicarboxamida, ESI 457;
- 15 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-3-{[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}piperidin-1,3-dicarboxamida, ESI 471;
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxo-1,4-oxazepan-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 473;
- 20 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 473;
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 459;
- 25 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-

(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 459.

Ejemplo 13 - 14

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga al Ejemplo 7:

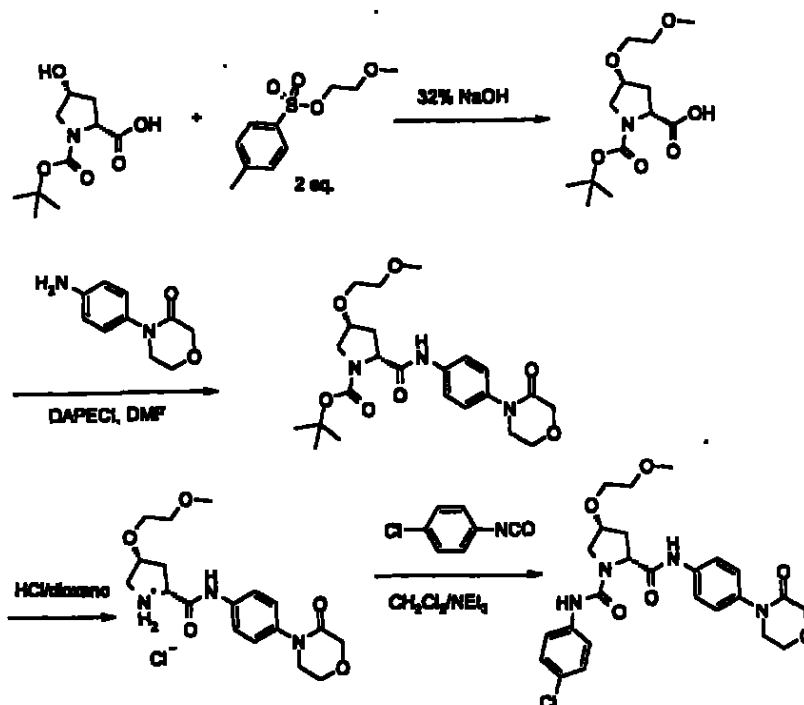
- 5 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(rac)-2-[3-(4-clorofenil)ureido]ciclopentancarboxamida, ESI 457



N-[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(rac)-2-[3-(4-clorofenil)ureido]ciclopentancarboxamida, ESI 471.

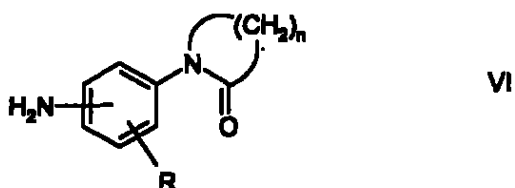
10 Ejemplo 13 - 15

Se prepara N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-(2-metoxietoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 517, tal como se describe a continuación.

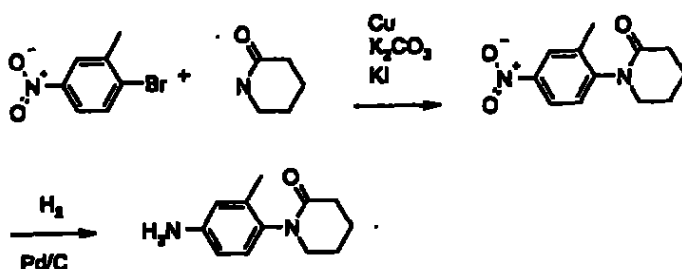


Ejemplos de la preparación de compuestos intermediarios

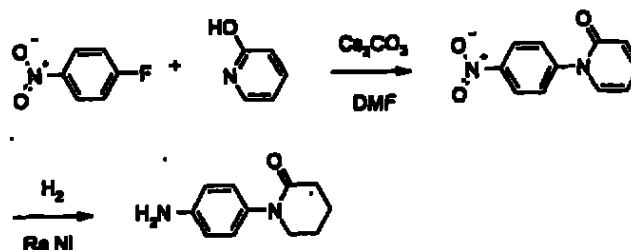
14.1 Todos los compuestos de la siguiente fórmula VI (donde R = H o metilo; n = 3, 4 o 5) pueden sintetizarse de acuerdo con el siguiente esquema.



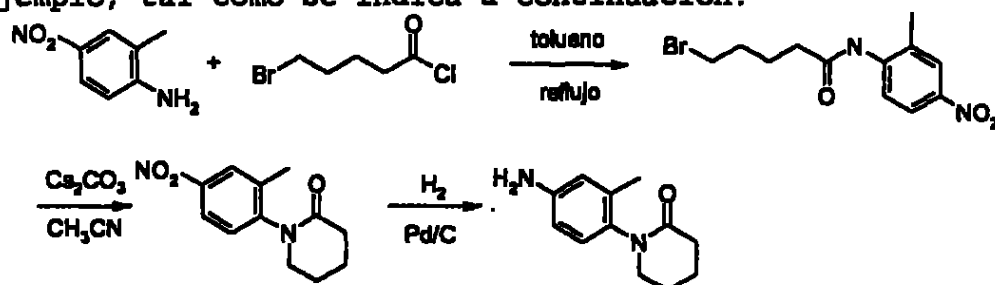
Por ejemplo, síntesis de 1-(4-amino-2-metilfenil)piperidin-2-ona:



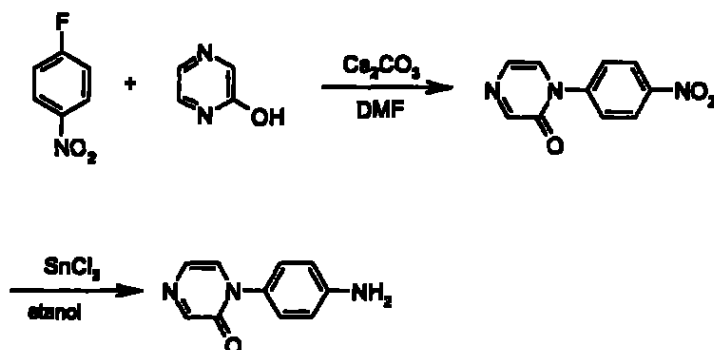
14.2 Síntesis de la unidad de fenilpiperidona sin un grupo metilo:



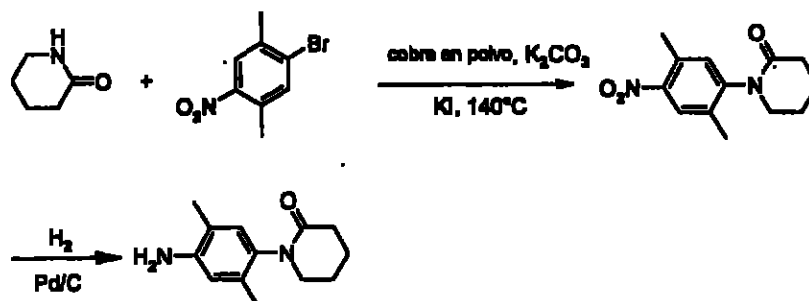
5 Se prepara 1-(4-amino-2-metilfenil)piperidin-2-ona, por ejemplo, tal como se indica a continuación:



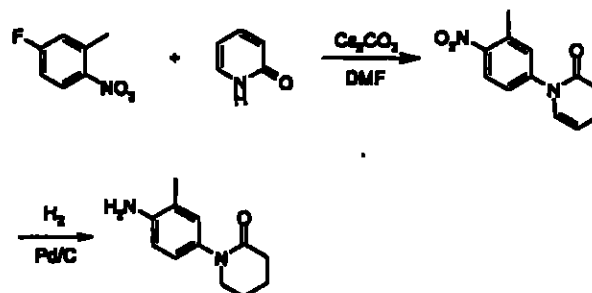
14.3 1-(4-aminofenil)-1H-pirazin-2-ona



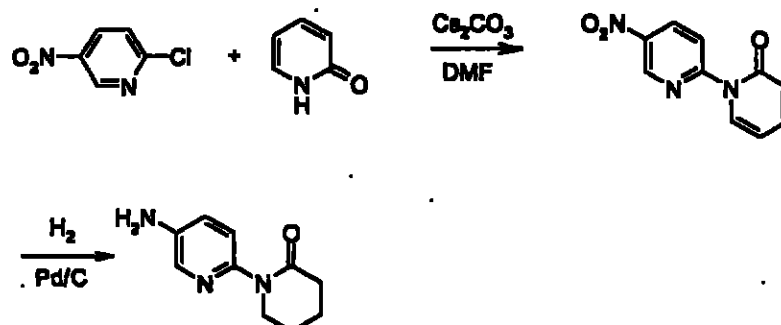
14.4 1-(4-amino-2,5-dimetilfenil)piperidin-2-ona



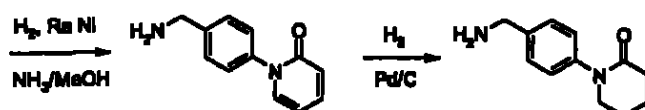
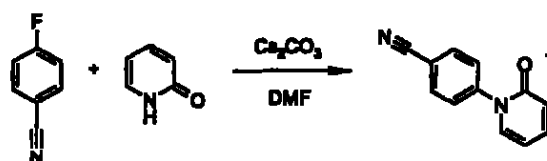
14.5 1-(4-amino-3-metilfenil)piperidin-2-ona



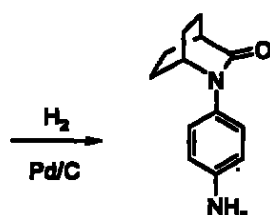
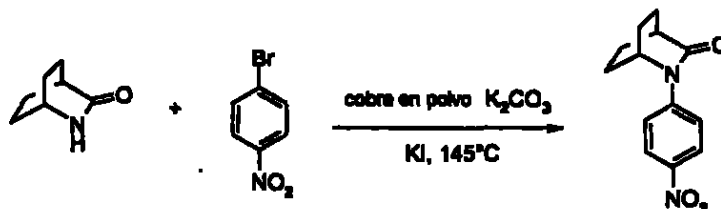
5 14.6 1-(5-aminopiridin-2-il)piperidin-2-ona



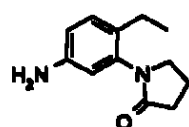
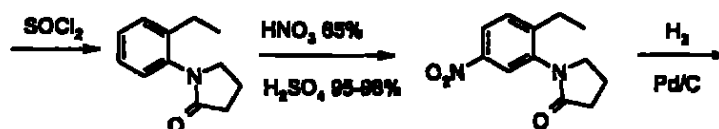
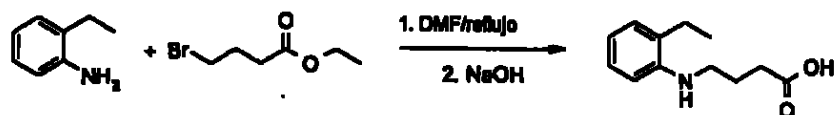
14.7 1-(4-aminometilfenil)piperidin-2-ona



14.8 2-(4-aminofenil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona

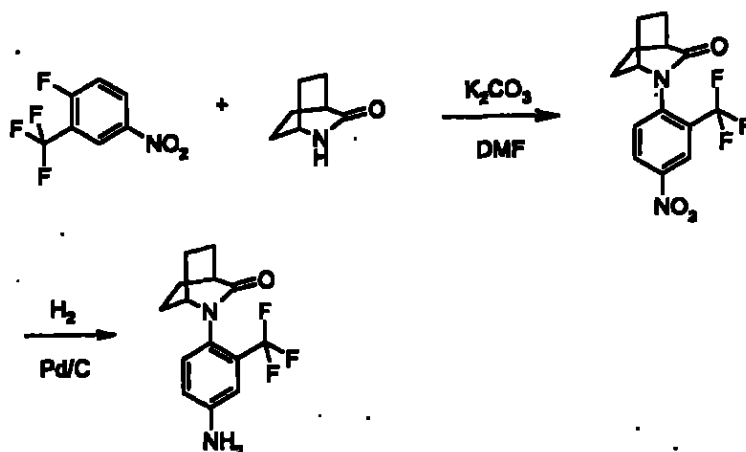


14.9 1-(3-amino-6-etilfenil)pirrolidin-2-ona

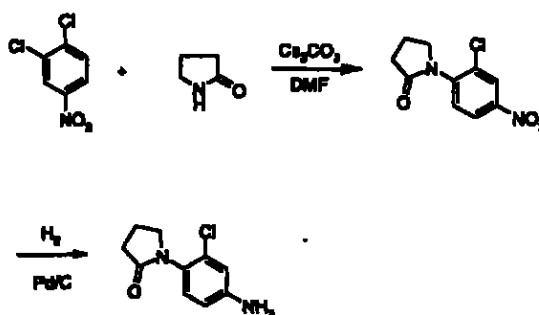


21

14.10 2-(4-amino-2-trifluorometilfenil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ona

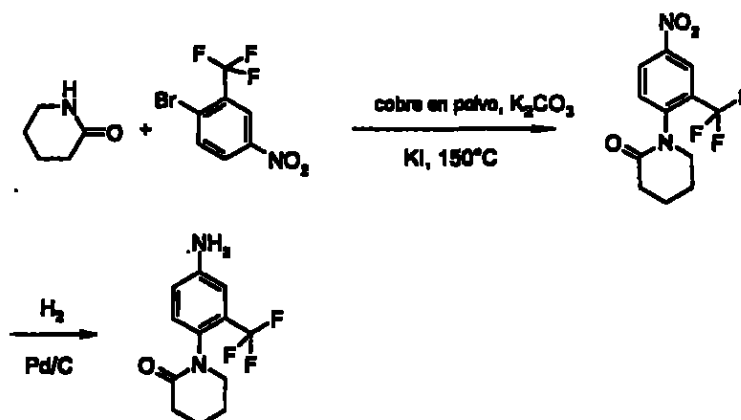


14.11 1-(4-amino-3-clorofenil)pirrolidin-2-ona



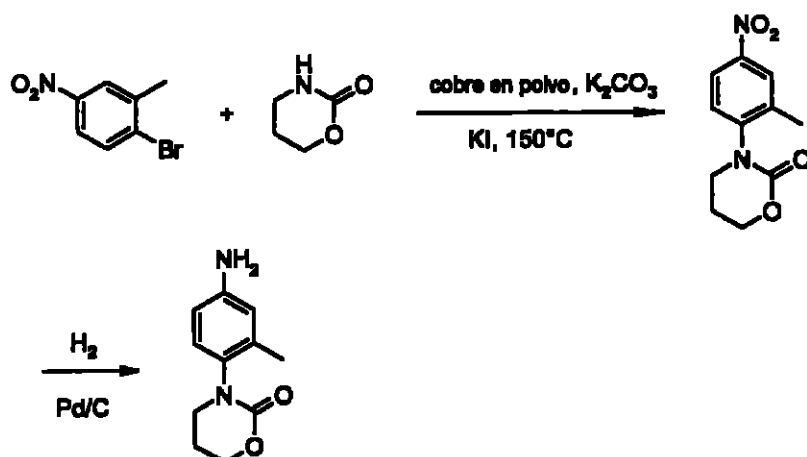
5

14.12 1-(4-amino-2-trifluorometilfenil)piperidin-2-ona

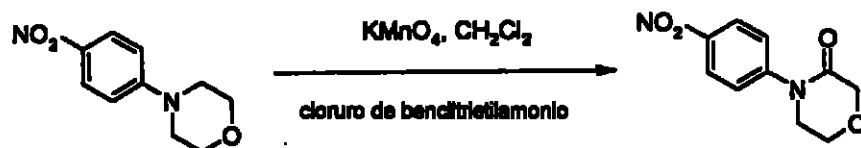


14.13 3-(4-amino-2-metilfenil)-1,3-oxazinan-2-ona

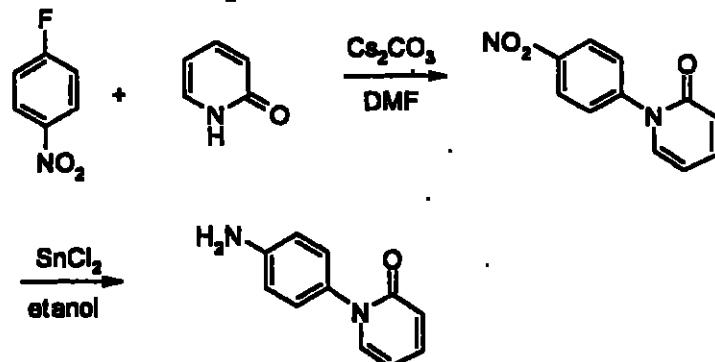
22



14.14 4-(4-aminofenil)morfolin-3-ona

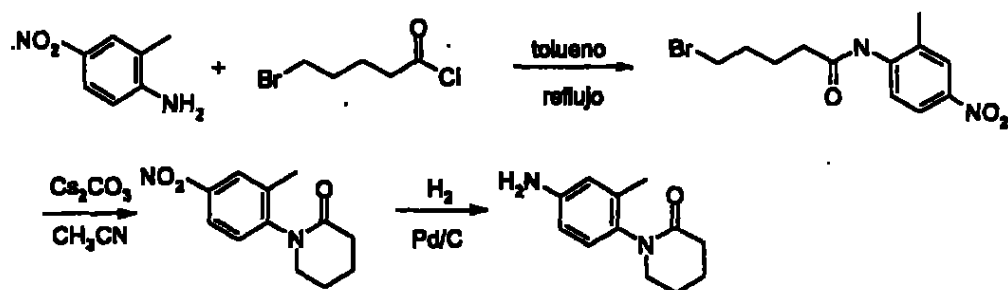


14.15 1-(4-aminofenil)piridin-2-ona

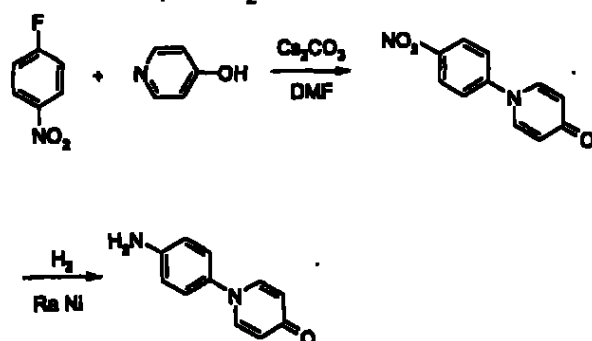


5

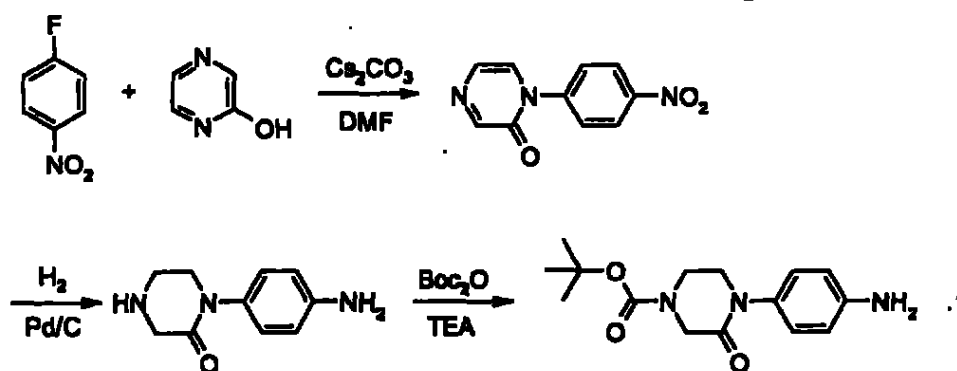
14.16 1-(4-amino-2-metilfenil)piperidin-2-ona



14.17 1-(4-aminofenil)-1H-piridin-4-ona

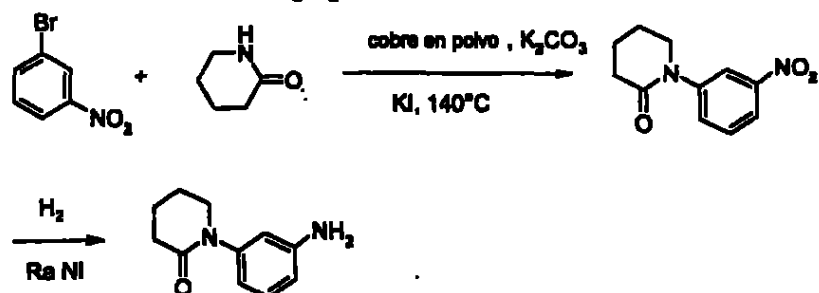


14.18 1-(4-aminofenil)-4-ter-butiloxicarbonilpiperazin-2-ona

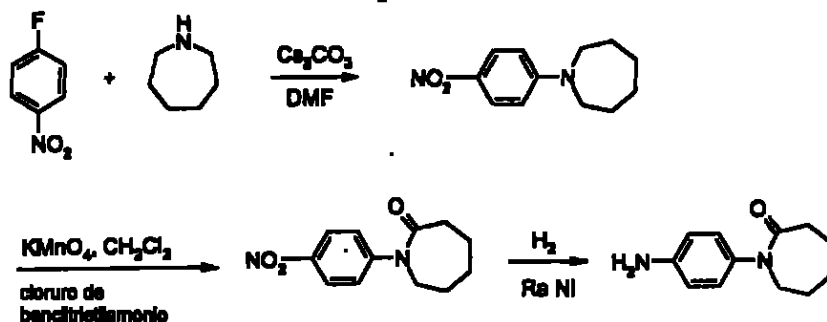


5

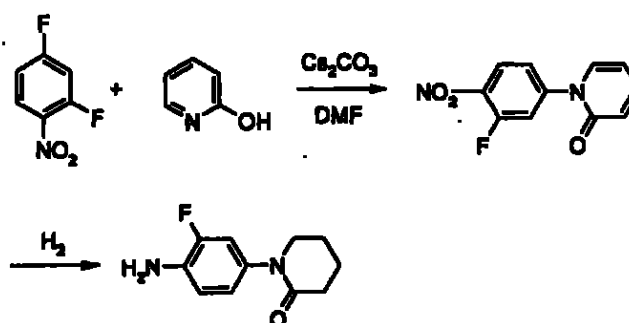
14.19 1-(3-aminofenil)piperidin-2-ona



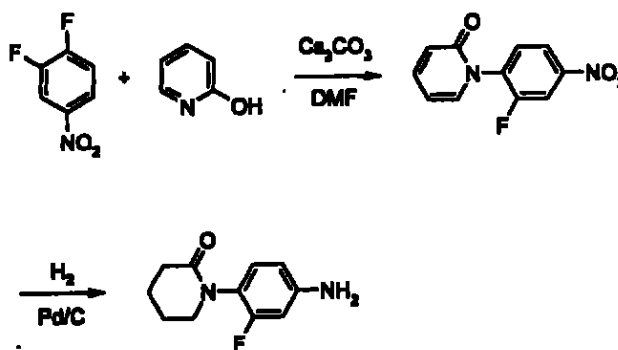
14.20 1-(4-aminofenil)-2-caprolactama



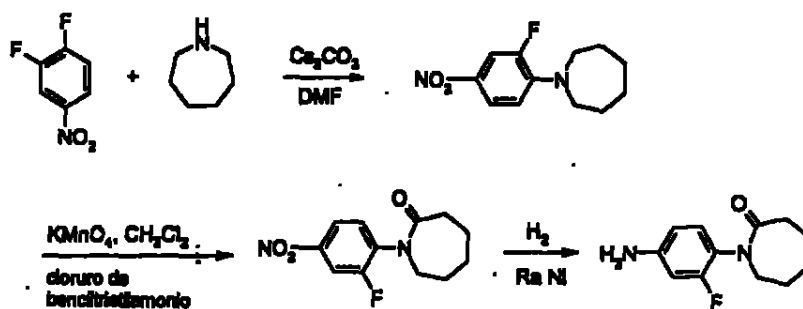
14.21 1-(4-amino-3-fluorofenil)piperidin-2-ona



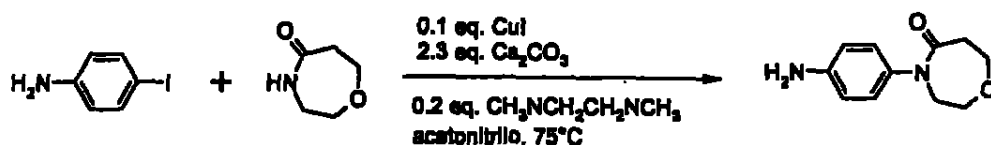
5 14.22 1-(4-amino-2-fluorofenil)piperidin-2-ona



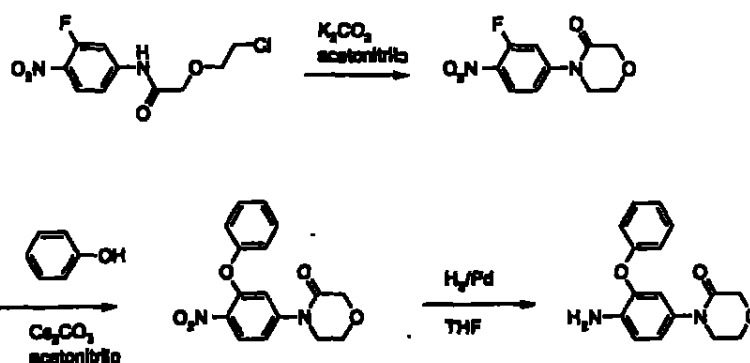
14.23 1-(4-amino-2-fluorofenil)-2-caprolactama



14.24 4-(4-amino-2-fluorofenil)-1,4-oxazepan-5-ona

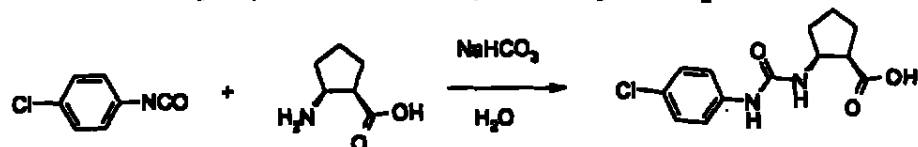


14.25 4-(4-amino-3-fenoxifenil)morfolin-3-ona

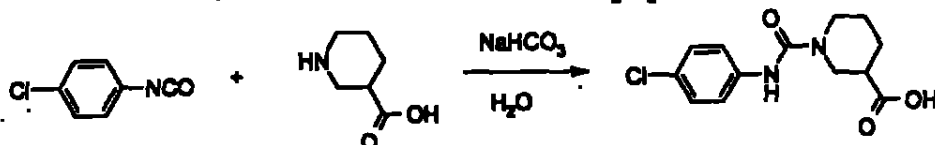


5

14.26 Ácido 2-[3-(4-clorofenil)ureido]ciclopentancarboxílico

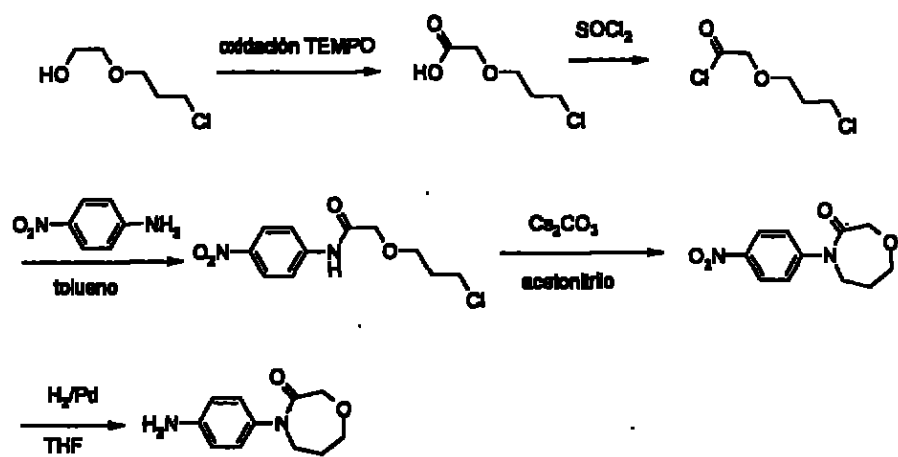


14.27 Ácido 1-(4-clorofenilcarbamoil)piperidin-3-carboxílico



10 14.28 4-(4-aminofenil)-1,4-oxazepan-3-ona

226



La oxidación TEMPO se lleva a cabo de acuerdo con la siguiente bibliografía:

L. DeLuca et al., J. Org. Chem. 68, 4999-5001 (2003).

5 Datos farmacológicos

Afinidad con los receptores

Tabla 1

Compuesto N°	FXa-IC ₅₀ [M]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [M]
"A1"	1,8 x 10 ⁻⁸	2,3 x 10 ⁻⁸
"A2"	2,7 x 10 ⁻⁸	
"AB1"	1,8 x 10 ⁻⁶	3,9 x 10 ⁻⁶
"A6"	3,7 x 10 ⁻⁹	

Los siguientes ejemplos se refieren a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A: Frascos-ampolla para inyectables

Una solución de 100 g de un ingrediente activo de la fórmula I y 5 g de hidrógeno-fosfato disódico en 3 l de agua

bidestilada se ajusta a un valor de pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra en forma estéril, se transfiere a frascos-ampolla para inyectables, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en forma estéril. Cada frasco-
5 ampolla para inyectables contiene 5 mg de ingrediente activo.

Ejemplo B: Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de un ingrediente activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de man-
10 teca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de ingrediente activo.

Ejemplo C: Solución

Se prepara una solución de 1 g de un ingrediente activo de la fórmula I, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de
15 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. La solución se ajusta a un valor de pH 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Ungüento

20 Se mezclan 500 mg de un ingrediente activo de la fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

Se comprime una mezcla de 1 kg de ingrediente activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de papa,
25 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de manera

convencional para formar comprimidos, de modo tal que cada comprimido contenga 10 mg de ingrediente activo.

Ejemplo F: Comprimidos recubiertos

Análogamente al ejemplo E se prensan los comprimidos y
5 luego se recubren de manera convencional con una cobertura de sacarosa, almidón de papa, talco, goma tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

Se colocan 2 kg de ingrediente activo de la fórmula I
10 de manera convencional en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contenga 20 mg de ingrediente activo.

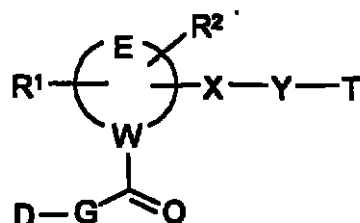
Ejemplo H: Ampollas

Una solución de 1 kg de ingrediente activo de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada se filtra en forma estéril,
15 se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella bajo esterilidad. Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo.

270
229

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en donde

- 5 R^1 y R^2 son cada uno, de modo independiente entre sí, H, =O, Hal, A, etinilo, OR^3 , $\text{N}(\text{R}^3)_2$, NO_2 , CN, N_3 , COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $-\text{[C(R}^4)_2]_n\text{-Ar}$, $-\text{[C(R}^4)_2]_n\text{-Het}$, $-\text{[C(R}^4)_2]_n\text{-cicloalquilo}$, $-\text{OCOR}^3$, $-\text{OCON}(\text{R}^3)_2$, NR^3COA o $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$,
- 10 R^1 y R^2 son juntos, de modo alternativo, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros unido de forma bicíclica o espirocíclica que tiene de 0 a 3 átomos de N, O y/o S,
- R^3 es H, A, $\text{H-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$, $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{Het}'$, $-\text{[C(R}^4)_2]_n\text{-Ar}'$,
 15 $-\text{[C(R}^4)_2]_n\text{-Het}'$, $-\text{[C(R}^4)_2]_n\text{-cicloalquilo}$, $-\text{[C(R}^4)_2]_n\text{-COOA}$ o $-\text{[C(R}^4)_2]_n\text{N(R}^4)_2$,
- R^4 es H o A,
- W es N, CR^3 o un átomo de carbono hibridado en sp^2 ,
- E es, junto con W, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que tiene de 0 a 3
 20 átomos de N, de 0 a 2 átomos de O y/o de 0 a 2 átomos de S,

el cual puede contener un doble enlace,

- D es un anillo carbocíclico o heterocíclico monocíclico o bicíclico aromático que tiene de 0 a 4 átomos de N, O y/o S que está insustituido o monosustituido o polisustituido con Hal, A, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³ o CON(R³)₂,
- G es $-[C(R^4)_2]_n-$, $-[C(R^4)_2]_nNR^3-$, $-[C(R^4)_2]_nO-$, $-[C(R^4)_2]_nS-$ o $-[C(R^4)=C(R^4)]_n-$,
- X es $-[C(R^4)_2]_nCONR^3[C(R^4)_2]_n-$, $-[C(R^4)_2]_nNR^3CO[C(R^4)_2]_n-$, $-[C(R^4)_2]_nNR^3[C(R^4)_2]_n-$, $-[C(R^4)_2]_nO[C(R^4)_2]_n-$, $-[C(R^4)_2]_nCO[C(R^4)_2]_n-$ o $-[C(R^4)_2]_nCOO[C(R^4)_2]_n-$,
- Y es alquileno, cicloalquileno, Het-diflo o Ar-diflo,
- T es un anillo carbocíclico o heterocíclico monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado que tiene de 0 a 4 átomos de N, O y/o S que está monosustituido o disustituido con =O, =S, =NR³, =N-CN, =N-NO₂, =NOR³, =NCOR³, =NCOOR³ o =NOCOR³ y además puede estar monosustituido, disustituido o trisustituido con R³, Hal, A, $-[C(R^4)_2]_n-Ar$, $-[C(R^4)_2]_n-Het$, $-[C(R^4)_2]_n-$ cicloalquilo, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³CON(R³)₂, NR³SO₂A, COR³, SO₂NR³ y/o S(O)_nA,
- A es alquilo lineal o ramificado que tiene 1-10 átomos de carbono, en el cual uno o dos grupos CH₂ pueden estar reemplazados por átomos de O o S y/o por grupos -CH=CH- y/o además, 1-7 átomos de H pueden estar re-

emplazados por F,

- Ar es fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales está insustituido o monosustituido, disustituido o trisustituido con Hal, A, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³,
 5 CON(R³)₂, NR³COA, NR³CON(R³)₂, NR³SO₂A, COR³, SO₂N(R³)₂, S(O)_nA, -[C(R⁴)₂]_n-COOR³ u -O[C(R⁴)₂]_o-COOR³,
- Ar' es fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales está insustituido o monosustituido, disustituido o trisustituido con Hal, A, OR⁴, N(R⁴)₂, NO₂, CN, COOR⁴,
 10 CON(R⁴)₂, NR⁴COA, NR⁴CON(R⁴)₂, NR⁴SO₂A, COR⁴, SO₂N(R⁴)₂, S(O)_nA, -[C(R⁴)₂]_n-COOR⁴ u -O[C(R⁴)₂]_o-COOR⁴,
- Het es un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico, saturado, insaturado o aromático que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S que puede estar insustituido o
 15 monosustituido, disustituido o trisustituido con Hal, A, -[C(R⁴)₂]_n-Ar, -[C(R⁴)₂]_n-Het', -[C(R⁴)₂]_n-cicloalquilo, OR³, N(R³)₂, NR³CON(R³)₂, NO₂, CN, -[C(R⁴)₂]_n-COOR³, -[C(R⁴)₂]_n-CON(R³)₂, NR³COA, NR³SO₂A, COR³, SO₂NR³, S(O)_nA y/u oxígeno del carbonilo,
- 20 Het' es un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico, saturado, insaturado o aromático que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S que puede estar insustituido o monosustituido o disustituido con el oxígeno del carbonilo, -S, -N(R⁴)₂, Hal, A, OR⁴, N(R⁴)₂, NO₂, CN, CO-
 25 OR⁴, CON(R⁴)₂, NR⁴COA, NR⁴CON(R⁴)₂, NR⁴SO₂A, COR⁴, SO₂NR⁴

y/o $S(O)_2A$,

Hal es F, Cl, Br o I,

n es 0, 1 o 2,

o es 1, 2 o 3,

5 y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

10 D es un anillo carbocíclico o heterocíclico monocíclico o bicíclico, aromático que tiene de 0 a 4 átomos de N, O y/o S que está insustituido o monosustituido o disustituido con Hal,

y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde

20 D es fenilo, piridilo, tienilo, furilo o imidazolilo, cada uno de los cuales está monosustituido o disustituido con Hal,

y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

25 4. Compuestos de acuerdo con una o varias de la reivin-

dicaciones 1-3, en donde

R^1 y R^2 son cada uno, de modo independiente entre sí, H,
=O, COOR³, OH, OA, NH₂, alquilo que tiene 1, 2, 3,
4, 5 o 6 átomos de carbono, N₃, etinilo, vinilo,
5 aliloxi, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA u OCH₂COOH,

y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utili-
dad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las pro-
porciones.

5. Compuestos de acuerdo con una o varias de la reivin-
10 dicaciones 1-4, en donde

G es (CH₂)_n, (CH₂)_nNH-, -CH=CH- o -CH=CH-CH=CH-,

y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utili-
dad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las pro-
porciones.

15 6. Compuestos de acuerdo con una o varias de la reivin-
dicaciones 1-5, en donde

X es -[C(R⁴)₂]_nCONR³[C(R⁴)₂]_n-,

y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utili-
dad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las pro-
20 porciones.

7. Compuestos de acuerdo con una o varias de la reivin-
dicaciones 1-6, en donde

X es -CONH- o -CON(CH₂COOA)-,

y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utili-
25 dad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las pro-

porciones.

8. Compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1-7, en donde

Y es cicloalquileo, Het-diflo o Ar-diflo,

5 y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

9. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-8, en donde

10 Y es piridindiflo, piperidindiflo, ciclohexileno o fenileno que está insustituido o monosustituido o disustituido con A, OA, Cl, F, COOCH₃, COOH, fenoxi o amino-carbonilo,

y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

10. Compuestos de acuerdo con una o varias de la reivindicaciones 1-9, en donde

20 T es un anillo heterocíclico monocíclico, saturado o insaturado que tiene 1 o 2 átomos de N y/u O que está monosustituido o disustituido con =O, =S o =NH y que puede estar monosustituido o disustituido con Hal, A y/u OA,

y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las pro-

porciones.

11. Compuestos de acuerdo con una o varias de la reivindicaciones 1-10, en donde

T es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piridin-1-ilo,
5 morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo,
piridazin-2-ilo, pirazin-1-ilo, azepan-1-ilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo, imidazolidinilo, tiazolilo o 1,4-oxazepanilo, cada uno de los cuales está monosustituido o disustituido con =O o =NH y donde los radicales también pueden estar monosustituidos o disustituidos con Hal, A y/u OA,

10 y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

15 12. Compuestos de acuerdo con una o varias de la reivindicaciones 1-11, en donde

Ar es fenilo que está insustituido o monosustituido o disustituido con Hal, A, OA, SO₂A, COOR², SO₂NH₂, CN, COOA, COOH o fenoxi,

20 y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

13. Compuestos de acuerdo con una o varias de la reivindicaciones 1-12, en donde

25 D es un anillo carbocíclico o heterocíclico monocí-

236

- clico o bicíclico aromático que tiene de 0 a 4 átomos de N, O y/o S que está insustituido o monosustituido o disustituido con Hal,
- 5 R^1 y R^2 son cada uno, de modo independiente entre sí, H, -O, COOR^3 , OH, OA, NH_2 , alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, N_3 , etinilo, vinilo, aliloxi, NHCOA , NHSO_2A , OCH_2COOA u OCH_2COOH ,
- 10 R^1 y R^2 son juntos, de modo alternativo, un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros espirocíclicamente unido,
- R^3 es H, A, fenilo, bencilo o $[\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{COOA}$,
- R^4 es H o A,
- W es N, CR^3 o un átomo de carbono hibridado en sp^3 ,
- E es, junto con W, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que tiene de 0 a 3 átomos de N, de 0 a 2 átomos de O y/o de 0 a 2 átomos de S,
- 15 el cual puede contener un doble enlace,
- G es $(\text{CH}_2)_n$, $(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$,
- 20 X es $-\text{C}(\text{R}^4)_2]_n\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^4)_2]_n-$,
- Y es cicloalquileo, Het-diflo o Ar-diflo,
- Ar es fenilo que está insustituido o monosustituido o disustituido con Hal, A, OA, SO_2A , COOR^2 , SO_2NH_2 , CN, COOA, COOH o fenoxi,
- 25 T es un anillo heterocíclico monocíclico, saturado o

23X

insaturado que tiene 1 o 2 átomos de N y/u O que está monosustituido o disustituido con =O, =S o =NH y que puede estar monosustituido o disustituido con Hal, A y/u OA,

5 A es alquilo lineal o ramificado que tiene 1-10 átomos de carbono y en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

Hal es F, Cl, Br o I,

n es 0, 1 o 2,

10 y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

14. Compuestos de acuerdo con una o varias de la reivindicaciones 1-13, en donde

15 D es fenilo, piridilo, tienilo, furilo o imidazolilo, cada uno de los cuales está monosustituido o disustituido con Hal,

R¹ y R² son cada uno, de modo independiente entre sí, H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4,
20 5 o 6 átomos de carbono, N₃, etinilo, vinilo, alilo, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA u OCH₂COOH,

R¹ y R² son juntos, de modo alternativo, un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros espirocíclicamente unido,

R³ es H, A o CH₂COOA,

25 R⁴ es H o A,

- W es N, CR³ o un átomo de carbono hibridado en sp²,
E es, junto con W, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que tiene de 0 a 3 átomos de N, de 0 a 2 átomos de O y/o de 0 a 2 átomos
5 de S,
el cual puede contener un doble enlace,
G es (CH₂)_n, (CH₂)_nNH-, -CH=CH- o -CH=CH-CH=CH-,
X es -CONH- o -CON(CH₂COOA)-,
Y es piridindifilo, piperidindifilo, ciclohexileno o fenileno que está insustituido o monosustituido o disustituido con A, OA, Cl, F, COOCH₃, COOH, fenoxi o aminocarbonilo,
10 T es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piridin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, piridazin-2-ilo, pirazin-1-ilo, azepan-1-ilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo, imidazolidinilo, tiazolilo o 1,4-oxazepanilo, cada uno de los cuales está monosustituido o disustituido con =O o =NH y donde los radicales también pueden estar monosustituidos o
15 disustituidos con Hal, A y/u OA,
20 A es alquilo lineal o ramificado que tiene 1-10 átomos de carbono y en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,
Hal es F, Cl, Br o I,
25 n es 0, 1 o 2,

240
239

y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

15. Compuestos de acuerdo con una o varias de la reivindicaciones 1-14, en donde

- D es fenilo, piridilo o tienilo, cada uno de los cuales está monosustituido o disustituido con Hal,
- R¹ es H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, N₃, etinilo, vinilo, aliloxi, -OCOR³, NHCOA o NHSO₂A,
- 10 R² es H, =O, OH, OA o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono,
- R¹ y R² son juntos, de modo alternativo, un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros espirocíclicamente unido,
- 15 R³ es H o A,
- R⁴ es H o A,
-  es pirrolidin-1,2-diflo, piperidin-1,2-diflo, oxazolidin-3,4- o -3,5-diflo, tiazolidin-3,4-diflo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1,5-diflo, 1,3-dioxolan-4,5-diflo,
- 20 1,3-oxazinan-3,4-diflo, piperazin-1,4-diflo, tetrahydrofuran-3,4-diflo o azetidin-1,2-diflo,
- G es (CH₂)_n o (CH₂)_nNH-,
- X es CONH,
- Y es 1,3- o 1,4-fenileno que está insustituido o mono-

- sustituido o disustituido con metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, Cl o F,
- T es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1H-piridin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,3-oxazolidin-5 3-ilo, 2H-piridazin-2-ilo, pirazin-1-ilo, azepan-1-ilo o 2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo, cada uno de los cuales está monosustituido o disustituido con el oxígeno del carbonilo,
- A es alquilo lineal o ramificado que tiene 1-10 átomos 10 de carbono y en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,
- Hal es F, Cl, Br o I,
- n es 0, 1 o 2;
- y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad 15 farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.
16. Compuestos de acuerdo con una o varias de la reivindicaciones 1-15, en donde
- D es fenilo, piridilo o tienilo, cada uno de los cuales 20 está monosustituido o disustituido con Hal,
- R¹ es H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, N₃, etinilo, vinilo, aliloxi, -OCOR³, NHCOA o NHSO₂A,
- R² es H, =O, OH, OA o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 25 6 átomos de carbono,

- R^1 y R^2 son juntos, de modo alternativo, un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros espirocíclicamente unido,
- R^3 es H o A,
- R^4 es H o A,
- 5 $\begin{pmatrix} E \\ W \end{pmatrix}$ es pirrolidin-1,2-diflo, piperidin-1,2-diflo, oxazolidin-3,4- o -3,5-diflo, tiazolidin-3,4-diflo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1,5-diflo, 1,3-dioxolan-4,5-diflo, 1,3-oxazinan-3,4-diflo, piperazin-1,4-diflo, tetrahydrofuran-3,4-diflo o azetidín-1,2-diflo,
- 10 G es $(CH_2)_n$ o $(CH_2)_nNH-$,
- X es CONH,
- Y es 1,3- o 1,4-fenileno que está insustituido o monosustituido o disustituido con metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, Cl o F,
- 15 T es morfolin-4-ilo que está monosustituido o disustituido con el oxígeno del carbonilo,
- A es alquilo lineal o ramificado que tiene 1-10 átomos de carbono y en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,
- 20 Hal es F, Cl, Br o I,
- n es 0, 1 o 2;
- y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

17. Compuestos de acuerdo con una o varias de la reivindicaciones 1-16, en donde

X es $-[C(R^4)_2]_nCONR^3[C(R^4)_2]_n-$ o $-[C(R^4)_2]_nCO[C(R^4)_2]_n-$,

y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

18. Compuestos de acuerdo con una o varias de la reivindicaciones 1-17, en donde

X es CONH o COCH₃,

10 y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

19. Compuestos de acuerdo con una o varias de la reivindicaciones 1-18, en donde

15 D es fenilo, piridilo o tienilo, cada uno de los cuales está monosustituido o disustituido con Hal,

R¹ es H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, N₃, etinilo, vinilo, aliloxi, -OCOR³, NHCOA o NHSO₂A,

20 R² es H, =O, OH, OA o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono,

R¹ y R² son juntos, de modo alternativo, un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros espirocíclicamente unido,

R³ es H o A,

25 R⁴ es H o A,

- (^E_W) es pirrolidin-1,2-diflo, piperidin-1,2-diflo, oxazolidin-3,4- o -3,5-diflo, tiazolidin-3,4-diflo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1,5-diflo, 1,3-dioxolan-4,5-diflo, 1,3-oxazinan-3,4-diflo, piperazin-1,4-diflo, tetrahydrofuran-3,4-diflo o azetidin-1,2-diflo,
- 5 G es $(CH_2)_n$ o $(CH_2)_nNH-$,
- X es CONH o COCH₂,
- Y es 1,3- o 1,4-fenileno que está insustituido o monosustituido o disustituido con metilo, trifluorometilo,
- 10 lo, etilo, propilo, Cl o F,
- T es morfolin-4-ilo que está monosustituido o disustituido con el oxígeno del carbonilo,
- A es alquilo lineal o ramificado que tiene 1-10 átomos de carbono y en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,
- 15 Hal es F, Cl, Br o I,
- n es 0, 1 o 2,
- y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las porciones.
- 20

20. Compuestos de acuerdo con una o varias de la reivindicaciones 1-19, en donde

- D es fenilo, piridilo o tienilo, cada uno de los cuales está monosustituido o disustituido con Hal,

24

- R^1 es H, -O, COOR^3 , OH, OA, NH_2 , alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, N_3 , etinilo, vinilo, aliloxi, $-\text{OCOR}^3$, NHCOA , NHSO_2A , $\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}_2$ u $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{Het}'$,
- R^2 es H, -O, OH, OA o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono,
- R^1 y R^2 son juntos, de modo alternativo, un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros espirocíclicamente unido,
- 10 R^3 es H o A,
- R^4 es H o A,
-  es pirrolidin-1,2-diflo, piperidin-1,2-diflo, oxazolidin-3,4- o -3,5-diflo, tiazolidin-3,4-diflo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1,5-diflo, 1,3-dioxolan-4,5-diflo,
- 15 1,3-oxazinan-3,4-diflo, piperazin-1,4-diflo, tetrahydrofuran-3,4-diflo o azetidin-1,2-diflo,
- G es $(\text{CH}_2)_n$ o $(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$,
- X es CONH o COCH_2 ,
- Y es 1,3- o 1,4-fenileno que está insustituido o monosustituido o disustituido con metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, Cl o F,
- 20 T es morfolin-4-ilo que está monosustituido o disustituido con el oxígeno del carbonilo,
- Het' es un anillo heterocíclico saturado de 3-6 miembros

que tiene de 1 a 3 átomos de N y/u O, que puede estar insustituido o monosustituido o disustituido con el oxígeno del carbonilo, Hal, A, OH, NH₂, NO₂, CN, COOA o CONH₂,

- 5 A es alquilo lineal o ramificado que tiene 1-10 átomos de carbono y en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

Hal es F, Cl, Br o I,

n es 0, 1 o 2,

- 10 y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

21. Compuestos de acuerdo con una o varias de la reivindicaciones 1-20, en donde

- 15 D es fenilo, piridilo o tienilo, cada uno de los cuales está monosustituido o disustituido con Hal,

R¹ es etinilo, vinilo, aliloxi, CH₃-C≡C-CH₂-O-, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂NH₂ u -O-CH₂-CH(OH)-CH₂Het',

- 20 R² es H u OH,

R¹ y R² son juntos, de modo alternativo, un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros espirocíclicamente unido,

R³ es H o A,

R⁴ es H o A,

- (^E_W) es pirrolidin-1,2-diflo, piperidin-1,2-diflo, oxazolidin-3,4- o -3,5-diflo, tiazolidin-3,4-diflo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1,5-diflo, 1,3-dioxolan-4,5-diflo, 1,3-oxazinan-3,4-diflo, piperazin-1,4-diflo, tetrahi-
- 5 drofuran-3,4-diflo o azetidín-1,2-diflo,
- G es (CH₂)_n o (CH₂)_nNH-,
- X es CONH, CO, COO o COCH₂,
- Y es 1,3- o 1,4-fenileno que está insustituido o mono-
- 10 sustituido o disustituido con metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, Cl o F,
- T es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1H-piridin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, 2H-piridazin-2-ilo, pirazin-1-ilo, azepan-1-ilo o 2-azabíciclo[2.2.2]octan-2-ilo, cada uno de los
- 15 cuales está monosustituido o disustituido con el oxígeno del carbonilo u OA,
- Het' es un anillo heterocíclico saturado de 3-6 miembros que tiene de 1 a 3 átomos de N y/u O que puede estar insustituido o monosustituido o disustituido con el
- 20 oxígeno del carbonilo, Hal, A, OH, NH₂, NO₂, CN, COOA o CONH₂,
- A es alquilo lineal o ramificado que tiene 1-10 átomos de carbono y en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

Hal es F, Cl, Br o I,

n es 0, 1 o 2,

y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las pro-

5 porciones.

22. Compuestos de acuerdo con una o varias de la reivindicaciones 1-21, en donde

D es fenilo, piridilo, tienilo, furilo o imidazoli-
lo, cada uno de los cuales está monosustituido o
10 disustituido con Hal,

R¹ es H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alquilo que tiene 1,
2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, N₃, etinilo, vi-
nilo, aliloxi, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA u OCH₂COOH,

R² es H, =O, OH, OA o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5
15 o 6 átomos de carbono,

R¹ y R² son juntos, de modo alternativo, un anillo carbo-
cíclico de 3 a 6 miembros espirocíclicamente uni-
do,

R³ es H o A,

20 R⁴ es H o A,



es pirrolidin-1,2-diflo, piperidin-1,2-diflo, oxa-
zolidin-3,4- o -3,5-diflo, tiazolidin-3,4-diflo,
2,5-dihidro-1H-pirrol-1,5-diflo, 1,3-dioxolan-4,5-
diflo, 1,3-oxazinan-3,4-diflo, piperazin-1,4-

diflo, tetrahidrofuran-3,4-diflo o azetidin-1,2-diflo,

G es $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nNH-$, $-CH=CH-$ o $-CH=CH-CH=CH-$,

X es CONH, $COCH_2$ o $-CON(CH_2COOA)-$,

5 Y es piridindiflo, piperidindiflo, ciclohexileno o fenileno que está insustituido o monosustituido o disustituido con A, OA, Cl, F, $COOCH_3$, COOH, fenoxi o aminocarbonilo,

10 T es morfolin-4-ilo que está monosustituido o disustituido con el oxígeno del carbonilo,

A es alquilo lineal o ramificado que tiene 1-10 átomos de carbono y en donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

Hal es F, Cl, Br o I,

15 n es 0, 1 o 2,

y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

20 23. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados del grupo integrado por

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,

25 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-

252
249

- il) fenil] }-(R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil] }-(R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-trifluorometil-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil] }-(R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 5 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil] }-(R)-piperidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il) fenil] }-(R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 10 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il) fenil] }-(R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil] }-(R)-2,5-dihidropirrol-1,2-dicarboxamida,
 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(R)-1-(5-clorotiofen-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxamida,
 15 N-[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(R)-1-(5-clorotiofen-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxamida,
 N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-{[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil] }-(R)-oxazolidin-3,4-dicarboxamida,
 20 N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-{[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil] }-(R)-oxazolidin-3,4-dicarboxamida,
 N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-{[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil] }-(4R,5S)-5-metiloxazolidin-3,4-dicarboxamida,
 N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-{[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil] }-(4R,5S)-5-metiloxazolidin-3,4-dicarboxamida,
 25

25

- N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fenil]}-(R)-oxazolidin-3,4-dicarboxamida,
N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fenil]}-(4R,5S)-5-metiloxazolidin-3,4-dicarboxamida,
5 N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-[3-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(4R,5S)-5-metiloxazolidin-3,4-dicarboxamida,
N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-[3-cloro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(4R,5S)-5-metiloxazolidin-3,4-dicarboxamida,
N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)-
10 fenil]}-(4R,5R)-5-metiloxazolidin-3,4-dicarboxamida,
N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)fenil]}-(4R,5S)-5-metiloxazolidin-3,4-dicarboxamida,
N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)fenil]}-(R)-oxazolidin-3,4-dicarboxamida,
15 N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-[3-cloro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fenil]}-(R)-oxazolidin-3,4-dicarboxamida,
N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(S)-tiazolidin-3,4-dicarboxamida,
N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-
20 (S)-1,1-dioxo-1λ⁶-tiazolidin-3,4-dicarboxamida,
N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(S)-tiazolidin-3,4-dicarboxamida,
N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)-
fenil]}-(S)-1,1-dioxo-1λ⁶-tiazolidin-3,4-dicarboxamida,
25 N-3-[(4-clorofenil)]-N'-4-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-

- fenil]}-(R)-tiazolidin-3,4-dicarboxamida,
 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-3-(5-clorotiofen-2-carbonil) oxazolidin-5-carboxamida,
 N-[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-3-(5-clorotiofen-2-
 5 carbonil) oxazolidin-5-carboxamida,
 N-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il) fenil]-3-(5-clorotiofen-2-carbonil) oxazolidin-5-carboxamida,
 N-1-[(5-cloropiridin-2-il)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il) fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 10 N-1-[(5-cloropiridin-2-il)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(5-cloropiridin-2-il)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il) fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(5-cloropiridin-2-il)]-N'-2-{[3-fluoro-4-(2-oxo-2H-pi-
 15 ridin-1-il) fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(5-cloropiridin-2-il)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il) fenil]}-(R)-4,4-dimetoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(5-cloropiridin-2-il)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]}-(R)-4,4-dimetoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 20 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il) fenil]}-(R)-4,4-dimetoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida;
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 25 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-

52

- il) fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il) fe-
 nil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)-
 5 fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxopirazin-1-il) fenil]}-(
 (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-
 il) fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 10 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-
 il) fenil]}-(2R,3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-
 il) fenil]}-(2R,3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]}-
 15 (2R,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]}-
 (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]}-
 3,4-dihidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 20 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]}-
 (2R,4S)-4-azidopirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]}-
 (2R,4S)-4-aminopirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]}-
 25 (2R,4R)-4-azidopirrolidin-1,2-dicarboxamida,

B

- $N-1-[(4\text{-clorofenil})]-N'-2-\{[4-(3\text{-oxomorfolin-4-il})\text{fenil}]\}-$
 $(2R,4R)\text{-4-aminopirrolidin-1,2-dicarboxamida},$
 $N-1-[(4\text{-clorofenil})]-N'-2-\{[4-(3\text{-oxomorfolin-4-il})\text{fenil}]\}-$
 $(2R,4S)\text{-4-acetaminopirrolidin-1,2-dicarboxamida},$
 5 $N-1-[(4\text{-clorofenil})]-N'-2-\{[4-(3\text{-oxomorfolin-4-il})\text{fenil}]\}-$
 $(2R,4R)\text{-4-acetaminopirrolidin-1,2-dicarboxamida},$
 $N-1-[(4\text{-clorofenil})]-N'-2-\{[4-(3\text{-oxomorfolin-4-il})\text{fenil}]\}-$
 $(2R,4S)\text{-4-metilsulfonilaminopirrolidin-1,2-dicarboxamida},$
 $N-1-[(4\text{-clorofenil})]-N'-2-\{[4-(3\text{-oxomorfolin-4-il})\text{fenil}]\}-$
 10 $(2R,4R)\text{-4-metilsulfonilaminopirrolidin-1,2-dicarboxamida},$
 $N-1-[(4\text{-clorofenil})]-N'-2-\{[4-(3\text{-oxomorfolin-4-il})\text{fenil}]\}-$
 $(2R,4R)\text{-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida},$
 $N-1-[(4\text{-clorofenil})]-N'-2-\{[4-(3\text{-oxomorfolin-4-il})\text{fenil}]\}-$
 $(2R,4R)\text{-4-etoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida},$
 15 $N-1-[(4\text{-clorofenil})]-N'-2-\{[4-(3\text{-oxomorfolin-4-il})\text{fenil}]\}-$
 $(2R,4R)\text{-4-propoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida},$
 $N-1-[(4\text{-clorofenil})]-N'-2-\{[4-(3\text{-oxomorfolin-4-il})\text{fenil}]\}-$
 $(2R,4R)\text{-4-aliloxipirrolidin-1,2-dicarboxamida},$
 $\text{isobutirato de } (3R,5R)\text{-1-(4-clorofenilcarbamoil)-5-[4-(3-}$
 20 $\text{oxomorfolin-4-il})\text{fenilcarbamoil}]\text{pirrolidin-3-ilo},$
 $\text{propionato de } (3R,5R)\text{-1-(4-clorofenilcarbamoil)-5-[4-(3-oxo-}$
 $\text{morfolin-4-il})\text{fenilcarbamoil}]\text{pirrolidin-3-ilo},$
 $\text{acetato de } (3R,5R)\text{-1-(4-clorofenilcarbamoil)-5-[4-(3-oxo-}$
 $\text{morfolin-4-il})\text{fenilcarbamoil}]\text{pirrolidin-3-ilo},$
 25 $N-4-[(4\text{-clorofenil})]-N'-5-\{[4-(3\text{-oxomorfolin-4-il})\text{fenil}]\}-$

- 1,3-dioxolan-4,5-dicarboxamida,
 N-4-[(4-clorofenil)]-N'-5-{[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxamida,
 N-4-[(4-clorofenil)]-N'-5-{[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fenil]}-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxamida,
 5 N-4-[(4-clorofenil)]-N'-5-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-1,3-dioxolan-2,2-dimetil-4,5-dicarboxamida,
 N-4-[(4-clorofenil)]-N'-5-{[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-1,3-dioxolan-2,2-dimetil-4,5-dicarboxamida,
 10 N-4-[(4-clorofenil)]-N'-5-{[4-(2-oxo-1H-piridin-1-il)fenil]}-1,3-dioxolan-2,2-dimetil-4,5-dicarboxamida,
 N-1-[4-clorofenil]]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-1-BOC-piperazin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[4-clorofenil]]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-15 piperazin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[4-clorofenil]]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-1,3-oxazinan-3,4-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4S)-4-etinil-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 20 N-6-[(4-clorofenil)]-N'-7-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-4-oxa-6-azaespiro[2.4]heptan-6,7-dicarboxamida,
 N-1-[(6-cloropiridin-3-il)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(6-cloropiridin-3-il)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 25

25

- $N-1-[(4\text{-clorofenil})]-N'-2-\{[3\text{-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil}]\}-(2R,4S)-4\text{-acetaminopirrolidin-1,2-dicarboxamida},$
 $N-1-[(4\text{-clorofenil})]-N'-2-\{[4-(3\text{-oxomorfolin-4-il) fenil}]\}-(2R,4S)-4\text{-butilsulfonilaminopirrolidin-1,2-dicarboxamida},$
 5 $N-1-[(4\text{-clorofenil})]-N'-2-\{[4-(3\text{-oxomorfolin-4-il) fenil}]\}-(R)-4\text{-oxopirrolidin-1,2-dicarboxamida},$
 $N-1-[(4\text{-clorofenil})]-N'-2-\{[3\text{-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil}]\}-(2R,4S)-4\text{-aminopirrolidin-1,2-dicarboxamida},$
 $N-1-[(4\text{-clorofenil})]-N'-2-\{[3\text{-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil}]\}-(S)\text{-pirrolidin-1,2-dicarboxamida},$
 10 $N-1-[(4\text{-clorofenil})]-N'-2-\{[2\text{-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil}]\}-(2R,4R)-4\text{-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida},$
 $N-[4-(3\text{-oxomorfolin-4-il) fenil}]\text{-(2R,4R)-1-[2-(4-clorofenil)acetil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida},$
 15 $N-[4-(3\text{-oxomorfolin-4-il) fenil}]\text{-(2R,4R)-1-(4-clorobenzoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida},$
 $N-1-[(4\text{-clorofenil})]-N'-2-\{[3\text{-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil}]\}-(2R,4R)-4\text{-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida},$
 $N-1-[(4\text{-clorofenil})]-N'-2-\{[4-(2\text{-oxo-2H-piridin-1-il) fenil}]\}-(2R,4R)-4\text{-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida},$
 20 $N-1-[(4\text{-clorofenil})]-N'-2-\{[2\text{-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil}]\}-(2R,4R)-4\text{-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida},$
 $N-1-[(4\text{-clorofenil})]-N'-2-\{[4-(2\text{-oxo-2H-pirazin-1-il) fenil}]\}-(2R,4R)-4\text{-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida},$
 25 $N-1-[(4\text{-clorofenil})]-N'-2-\{[4-(3\text{-oxomorfolin-4-il) fenil}]\}-($

- (2R,4S)-4-(2-metilpropanoilamino)pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
- N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-(1-1H-indol-3-il-metanoil)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxamida,
- 5 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-(1-1H-indol-6-il-metanoil)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxamida,
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-1H-piridin-1-il)fenil]}-(2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
- 10 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-etoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-1H-piridin-1-il)fenil]}-(2R,4S)-4-etinil-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
- 15 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)fenil]}-(2R,4S)-4-etinil-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fenil]}-4,4-difluoro-(R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
- 20 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fenil]}-(2R,4R)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fenil]}-(R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
- 25 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fenil]}-(R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,

257

- 11) fenil] } - (2R, 4R) - 4-hidroxi-pirrolidin-1, 2-dicarboxamida,
 N-2-[(4-clorofenil)] - N'-1-{[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]} -
 (R) - pirrolidin-1, 2-dicarboxamida,
 N-2-[(4-clorofenil)] - N'-1-{[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]} -
 5 (S) - pirrolidin-1, 2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)] - N'-2-{[4-(2-oxo-3-metoxi-2H-piridin-1-
 il) fenil]} - (2R, 4R) - 4-hidroxi-pirrolidin-1, 2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)] - N'-2-{[4-(2-oxo-3-metoxi-2H-piridin-1-
 il) fenil]} - (R) - pirrolidin-1, 2-dicarboxamida,
 10 N-(4-clorofenil) - (R) - 1-{2-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]} -
 acetil} pirrolidin-2-carboxamida,
 N-(4-clorofenil) - (S) - 1-{2-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]} ace-
 til} pirrolidin-2-carboxamida,
 N-(4-clorofenil) - (2R, 4R) - 1-{2-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fe-
 15 nil]} acetil} - 4-metoxi-pirrolidin-2-carboxamida,
 N-(4-clorofenil) - (2R, 4S) - 1-{2-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fe-
 nil]} acetil} - 4-metoxi-pirrolidin-2-carboxamida,
 N-(4-clorofenil) - (2S, 4R) - 1-{2-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fe-
 nil]} acetil} - 4-metoxi-pirrolidin-2-carboxamida,
 20 N-(4-clorofenil) - (S) - 1-{2-[4-(2-oxo-1H-piridin-1-il) fe-
 nil]} acetil} pirrolidin-2-carboxamida,
 N-(4-clorofenil) - (S) - 1-{2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il) fe-
 nil]} acetil} pirrolidin-2-carboxamida,
 N-(4-clorofenil) - (R) - 1-{2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il) fe-
 25 nil]} acetil} pirrolidin-2-carboxamida,

758

- N-(4-clorofenil)-(R)-1-[4-(2-oxopiperidin-1-il)benzoil]pirrolidin-2-carboxamida,
- N-(4-clorofenil)-(R)-1-[4-(2-oxopiperidin-1-il)feniloxi-carbonil]pirrolidin-2-carboxamida,
- 5 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)fenil]}-(2R,4R)-4-etoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-etoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-
- 10 (2R,4R)-4-(prop-2-iniloxi)pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-(but-2-iniloxi)pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)pirrolidin-1,2-
- 15 dicarboxamida,
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-(2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-
- 20 (2R,4R)-4-(2-oxooxazolidin-5-il-metoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-(3-amino-2-hidroxi-propoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
- 25 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-1H-pirazin-1-il)fe-

260
259

- nil]}-(R)-2,5-dihidropirrol-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-oxo-1H-piridin-1-il)fe-
 nil]}-(R)-2,5-dihidropirrol-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-
 5 il)fenil]}-(R)-2,5-dihidropirrol-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-
 il)fenil]}-(R)-2,5-dihidropirrol-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(
 (2S,3S)-3-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 10 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(
 (2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-metoxicarbonil-4-(3-oxomorfo-
 lin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-3-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxa-
 mida,
 15 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-carboxi-4-(3-oxomorfolin-4-
 il)-fenil]}-(2R,4R)-3-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(
 (2R,3S,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-
 20 il)fenil]}-(2R,4R)-4-aliloxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-
 il)fenil]}-(2R,4R)-4-(prop-2-iniloxi)pirrolidin-1,2-
 dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)-
 25 fenil]}-(2R,4S)-4-(prop-2-iniloxi)pirrolidin-1,2-dicar-

boxamida,

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-(metoxicarbonilmetoxi)pirrolidin-1,2-

dicarboxamida,

5 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-(carboximetoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxamida,

N-1-[(4-bromofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,

10 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-(2,3-dihidroxipropoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxamida,

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{N-metoxicarbonilmetil-N'-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,

15 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)ciclohexan-1-il]}-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-iminopirrolidin-1-il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI
442;

20 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[3-metil-4-(2-iminopirrolidin-1-il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,
ESI 456;

N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-[4-{2-[(E)-cianimino]imidazolidin-1-il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,

25 ESI 468;

261

- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(2-imino-5-metiltiazol-3-il)-fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 473;
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-aminocarbonil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida, ESI 502;
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-1,2-dicarboxamida, N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-clorotiofen-2-il)acriloil]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxamida, N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-tiofen-3-ilacriloil]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxamida, N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(2E,4E)-5-fenilpenta-2,4-dieniloil]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxamida, N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-metilfuran-2-il)acriloil]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxamida, N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-tiofen-2-ilacriloil]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxamida, N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-clorotiofen-2-il)acriloil]-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida, N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-clorotiofen-2-il)acriloil]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxamida, N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-clo-

- rofenil) acriloil] -4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,
N-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-
diclorofenil) acriloil] -4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,
N-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-cloro-
5 fenil) acriloil] -4-metoxipirrolidin-2-carboxamida,
N-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-
diclorofenil) acriloil] -4-metoxipirrolidin-2-carboxamida,
N-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-imidazol-4-il acriloil] -4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,
10 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-clorotiofen-2-il) acriloil] -4-metoxipirrolidin-2-carboxamida,
N-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-clorofuran-2-il) acriloil] -4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,
N-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-cloro-
15 furan-2-il) acriloil] -4-metoxipirrolidin-2-carboxamida,
N-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-clorofenil) acriloil] -4-etoxipirrolidin-2-carboxamida,
N-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-diclorofenil) acriloil] -4-etoxipirrolidin-2-carboxamida,
20 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-clorofuran-2-il) acriloil] -4-etoxipirrolidin-2-carboxamida,
N-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-clorotiofen-2-il) acriloil] -4-etoxipirrolidin-2-carboxamida,
N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-
25 (4-clorofenil) acriloil] -4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,

- N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-diclorofenil) acriloil]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxamida,
- N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-
- 5 (5-clorofuran-2-il) acriloil]-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxamida,
- N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-clorofuran-2-il) acriloil]-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxamida,
- 10 N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-clorofenil) acriloil]-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxamida,
- N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-diclorofenil) acriloil]-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxamida,
- 15 N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-clorofenil) acriloil]-4-etoxi-pirrolidin-2-carboxamida,
- N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(3,4-diclorofenil) acriloil]-4-etoxi-pirrolidin-2-carboxamida,
- N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-
- 20 (5-clorofuran-2-il) acriloil]-4-etoxi-pirrolidin-2-carboxamida,
- N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-clorotiofen-2-il) acriloil]-4-etoxi-pirrolidin-2-carboxamida,
- 25 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-imid-

264

- dazol-4-ilacriloil]-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida,
 N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-
 1H-imidazol-4-ilacriloil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,
 N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-
 5 1H-imidazol-4-ilacriloil]-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida,
 N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-
 1H-imidazol-4-ilacriloil]-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida,
 N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-
 piridin-3-ilacriloil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,
 10 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-piridin-3-
 ilacriloil]-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida,
 N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-
 piridin-3-ilacriloil]-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida,
 N-[2-fluoro-4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-
 15 piridin-3-ilacriloil]-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida,
 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-piridin-3-
 ilacriloil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,
 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-piridin-3-
 ilacriloil]-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida,
 20 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-piridin-4-
 ilacriloil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,
 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-piridin-4-
 ilacriloil]-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida,
 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il) fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-1H-
 25 imidazol-4-ilacriloil]-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida,

263

- N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-bromotiofen-2-il)acriloil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,
 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(4-bromotiofen-2-il)acriloil]-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida,
 5 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-bromotiofen-2-il)acriloil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,
 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-1-[(E)-3-(5-bromotiofen-2-il)acriloil]-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida,
 N-(4-clorofenil)-(R)-1-[4-(2-oxopiperidin-1-il)benzoil]pir-
 10 rolidin-2-carboxamida,
 N-(4-clorofenil)-(S)-1-[4-(2-oxopiperidin-1-il)benzoil]pi-
 rrolidin-2-carboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(5-oxo-1,4-oxazepan-4-il)-
 fenil]}-(R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 15 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(5-oxo-1,4-oxazepan-4-il) fe-
 nil]}-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-((S)-2-metil-3-oxomorfolin-4-
 il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-((S)-2-metil-3-oxomorfolin-4-
 20 il)fenil]}-(2R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-((R)-2-metil-3-oxomorfolin-4-
 il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-((R)-2-metil-3-oxomorfolin-4-
 il)fenil]}-(2R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 25 N-1-{(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)-2-

766

- fenoxifenil}}-(2R)-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-fluoro-4-((R)-2-metil-3-oxo-
 morfolin-4-il)fenil}}-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-
 dicarboxamida,
- 5 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-3-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}pi-
 peridin-1,3-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-3-{[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)-
 fenil]}piperidin-1,3-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-
- 10 (2R,4R)-4-(2-metoxietoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxo-1,4-oxazepan-4-
 il)fenil}}-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-metil-4-(3-oxomorfolin-4-
 il)fenil}}-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,
- 15 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-
 (2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,
 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-
 (2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,
- y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utili-
 20 dad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las pro-
 porciones.

24. Derivados de ácido pirrolidincarboxílico seleccionados del grupo integrado por

- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-[(1'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-
 25 il)}-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,

267

- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-[(3,4,5,6-tetrahidro-2H-1,4'-bipiridinil-4-il)]-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-[(3,4,5,6-tetrahidro-2H-1,4'-bipiridinil-4-il)]-(2R,4R)-4-etoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,
- 5 N-(4-clorofenil)-(2R,4R)-4-hidroxi-2-(4-piridin-4-il)piperazin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxamida,
- N-(4-clorofenil)-(2R,4R)-4-hidroxi-2-[4-(2-metoxifenil) piperazin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxamida,
- 10 N-(4-clorofenil)-(2R,4R)-2-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-carbonil]-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxamida,
- N-(4-clorofenil)-(2R,4R)-4-hidroxi-2-[4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)piperidin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxamida,
- N-(4-clorofenil)-(2R,4R)-4-hidroxi-2-(4-piridin-2-il)-
- 15 piperazin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxamida,
- N-(4-clorofenil)-(2R,4R)-2-[4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidin-1-carbonil]-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxamida,
- N-(4-clorofenil)-(2R,4R)-2-[4-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-piperazin-1-carbonil]-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxamida,
- 20 N-(4-clorofenil)-(2R,4R)-4-hidroxi-2-[4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carbonil]pirrolidin-1-carboxamida,
- N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[2-(2-dimetilaminoetoxi)-4-morfolin-4-ilfenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida,
- 25 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-[(2-etoxi-4-morfolin-4-ilfenil)]-

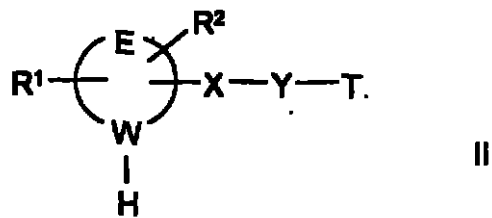
(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,
N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-[(4-morfolin-4-il-2-propoxife-
nil)]-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida,
y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utili-
5 dad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las pro-
porciones.

25. Derivados de ácido ciclopentancarboxílico seleccio-
nados del grupo integrado por
N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(rac)-2-[3-(4-clorofenil)-
10 ureido]ciclopentancarboxamida,
N-[3-metil-4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(rac)-2-[3-(4-
clorofenil)ureido]ciclopentancarboxamida,
y sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utili-
dad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las pro-
15 porciones.

26. Proceso para la preparación de compuestos de la
fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-23 y sus de-
rivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad far-
macéutica, caracterizado porque

20 a) para la preparación de los compuestos de la fórmula I,
en donde
W es N y
G es NH,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II

270
69

en donde

R^1 , R^2 , E, X, Y y T son como se definieron en la reivindicación 1,

5 y W es N,

con un compuesto de la fórmula III



10 en donde

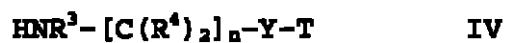
D es como se definió en la reivindicación 1,

o

b) para la preparación de compuestos de la fórmula I, en donde

15 X es $-\text{[C(R}^4\text{)}_2\text{]}_n\text{CONR}^3\text{[C(R}^4\text{)}_2\text{]}_n-$,

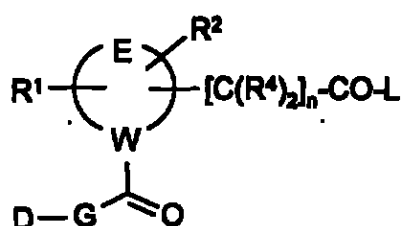
se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV



20 en donde R^3 , n, Y y T son como se definieron en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula V

270



en donde

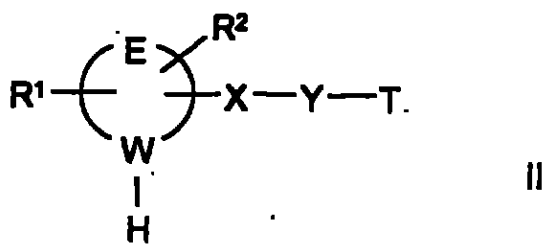
L es Cl, Br, I o un grupo OH libre o funcionalmente modificado de forma reactiva, y

5 R¹, R², R⁴, D, E, G, W y n son como se definieron en la reivindicación 1,

o

c) para la preparación de compuestos de la fórmula I, en donde W es N,

10 se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



en donde

R¹, R², E, X, Y y T son como se definieron en la reivindicación 1,

15 y W es N,

con un compuesto de la fórmula VI



en donde D y G son como se definieron en la reivindicación

271

1, y

L es Cl, Br, I o un grupo OH libre o funcionalmente modificado de forma reactiva,

y/o

5 se convierte una base o un ácido de la fórmula I en una de sus sales.

27. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 23 y los compuestos de las reivindicaciones 24 y 25 como inhibidores del factor de coagulación Xa.

28. Compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 23 y los compuestos de las reivindicaciones 24 y 25 como inhibidores del factor de coagulación VIIa.

15 29. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 23 o un compuesto de las reivindicaciones 24 y 25 y/o sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo las mezclas de los mismos
20 en todas las proporciones y, si se desea, excipientes y/o adyuvantes.

30. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 23 o un compuesto de las reivindicaciones 24 y
25 25 y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros de utilidad

272

farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro ingrediente activo medicamentoso.

31. Uso de compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 23 o los compuestos de las reivindicaciones 24 y 25 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento de trombosis, infarto de miocardio, arterioesclerosis, inflamaciones, apoplejía, angina de pecho, restenosis post-angioplastia, claudicatio intermittens, migraña, tumores, enfermedades tumorales y/o metástasis tumorales.

32. Kit que consiste en envases separados de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 23 o un compuesto de las reivindicaciones 24 o 25 y/o sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

y

(b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.

33. Uso de compuestos de la fórmula I de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 23 o de compuestos de las reivindicaciones 24 y 25 y/o sus derivados, solvatos, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un me-

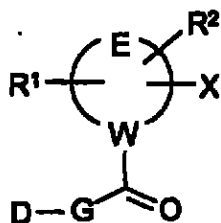
273

dicamento para el tratamiento de trombosis, infarto de miocardio, arterioesclerosis, inflamaciones, apoplejía, angina de pecho, restenosis post-angioplastia, claudicatio intermittens, migraña, tumores, enfermedades tumorales y/o metástasis tumorales,

5 tasis tumorales,

en combinación con al menos otro ingrediente activo medicamentoso.

34. Compuestos intermediarios de la fórmula I-1



I-1

10 en donde

D es fenilo, piridilo, tienilo, furilo o imidazolilo, cada uno de los cuales está monosustituido o disustituido con Hal,

R¹ es H, OH, OA, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono o etinilo,

15 mos de carbono o etinilo,

R² es H, OH, OA o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono,



es pirrolidin-1,2-diflo, piperidin-1,2-diflo, oxazolidin-3,4 o -3,5-diflo,

20 G es (CH₂)_n, (CH₂)_nNH-, -CH=CH- o -CH=CH-CH=CH-,

X es COOH,

274

A es alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono,

Hal es F, Cl, Br o I,

n es 0, 1 o 2,

5 y sus isómeros y sales.

35. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 34, seleccionados del grupo integrado por

ácido 3-(4-clorofenilcarbamoil)oxazolidin-4-carboxílico,

ácido 3-(5-clorotiofen-2-carbonil)oxazolidin-5-carboxílico,

10 y sus isómeros y sales.

36. Compuestos intermediarios seleccionados del grupo integrado por ácido (2R,4S)-BOC-4-etinil-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,

ácido (2R,4R)-BOC-4-etinil-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico,

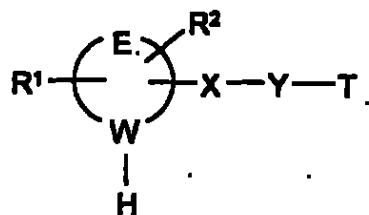
(2R,4S)-BOC-4-etinil-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de alquilo,

15 (2R,4R)-BOC-4-etinil-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de alquilo, donde el alquilo

tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono,

y sus isómeros y sales.

37. Los compuestos intermediarios de la fórmula I-2



I-2

20

en donde

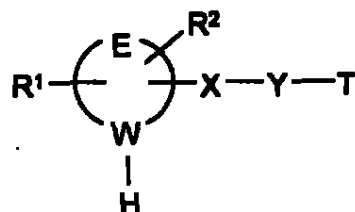
275

- R^1 es H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, N₃, etinilo, vinilo, aliloxi, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA u OCH₂COOH,
- R^2 es H, OH, OA o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono,
- 5 R^1 y R^2 son juntos, de modo alternativo, un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros espirocíclicamente unido,
- R^3 es H o A,
- 10  es pirrolidin-1,2-diflo, piperidin-1,2-diflo, oxazolidin-3,4- o 3,5-diflo,
- X es CONH,
- Y es 1,3- o 1,4-fenileno que está insustituido o monosustituido o disustituido con metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, Cl o F,
- 15 T es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1H-piridin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, 2H-piridazin-2-ilo, pirazin-1-ilo, azepan-1-ilo o 2-azabibiciclo[2.2.2]octan-2-ilo, cada uno de los cuales está monosustituido o
- 20 disustituido con el oxígeno del carbonilo,
- A es alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono,
- Hal es F, Cl, Br o I,

276

n es 0, 1 o 2,
y sus isómeros y sales.

38. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 37 de la fórmula I-2a



I-2a

5

en donde

R¹ es H, =O, COOR³, OH, OA, NH₂, alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, N₃, etinilo, vinilo, aliloxi, NHCOA, NHSO₂A, OCH₂COOA u OCH₂COOH,

10 R² es H, OH, OA o alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono,

R³ es H o A,



es pirrolidin-1,2-dilo,

X es CONH,

15 Y es 1,3- o 1,4-fenileno que está insustituido o monosustituido o disustituido con metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, Cl o F,

T es piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1H-piridin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, 20 2H-piridazin-2-ilo, pirazin-1-ilo, azepan-1-ilo o 2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo, cada uno de los cuales

277

está monosustituido o disustituido con el oxígeno del carbonilo,

A es alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono,

5 Hal es F, Cl, Br o I,

n es 0, 1 o 2,

y sus isómeros y sales.

39. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 38, seleccionados del grupo integrado por

10 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(S)-pirrolidin-2-carboxamida,

N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(R)-pirrolidin-2-carboxamida,

15 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,

N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,

N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(R)-4,4-dimetoxipirrolidin-2-carboxamida,

20 N-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-(2R,4R)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida,

y sus isómeros y sales.

40. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 30 que comprende

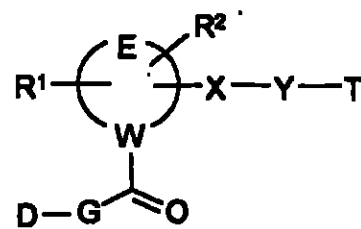
25 N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-

(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida y/o sus derivados, sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y aspirina.

- 5 41. Uso de acuerdo con la reivindicación 33 de N-1-[(4-clorofenil)]-N'-2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]}-(2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxamida y/o sus derivados, sales, solvatos y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y aspiri-
- 10 na.

280
279RESUMEN

Los nuevos compuestos de la fórmula I



en donde

- 5 D, E, G, W, X, Y, T, R¹ y R² son tal como se definieron en la reivindicación 1,
- son inhibidores del factor de coagulación Xa y pueden emplearse para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades tromboembólicas y para el tratamiento de tumores.

10

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
PCT/EP200 4 / 0 0 2 3 5 0	Internationales Aktenzeichen
(08.03.2004)	08 MAR 2004
Internationales Anmeldedatum	
EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION	
Name des Anmelders und PCT International Application	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht) (max. 12 Zeichen) P03/051-vej1	

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG Carbonylverbindungen	
Feld Nr. II ANMELDER ☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Staats oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Staats oder Wohnsitzes angegeben ist.) Merck Patent GmbH Frankfurter Strasse 250 64293 Darmstadt DE	Telefonnr.: 0 61 51/72-2683 Telefaxnr.: 0 61 51/72 71 91 Fernschreibnr.: Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungstaaten ☒ alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Staats oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Staats oder Wohnsitzes angegeben ist.) TSAKLAKIDIS, Christos Im Lenggewann 54 69469 Weinheim DE	Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.) Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): GR	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungstaaten ☐ alle Bestimmungstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.	
Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT	
Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☐ Anwalt ☒ gemeinsamer Vertreter	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) Merck Patent GmbH Frankfurter Strasse 250 64293 Darmstadt DE	Telefonnr.: 0 61 51/72-2683 Telefaxnr.: 0 61 51/72 71 91 Fernschreibnr.: Registrierungnr. des Anwalts beim Amt:
☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.	

801

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

DORSCH, Dieter
Königsberger Strasse 17 A
64372 Ober-Ramstadt
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungs- u. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

MEDERSKI, Werner
Katzenelnbogenweg 1
64673 Zwingenberg
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungs- u. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

CEZANNE, Bertram
Bahnstrasse 74
64546 Mörfelden-Walldorf
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungs- u. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

GLEITZ, Johannes
Liebigstrasse 26
64293 Darmstadt
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder☒ Anmelder und Erfinder☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungs- u. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

882

Zusatzfeld

Wird dieses Zusatzfeld nicht benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

1. Wenn der Platz in einem Feld nicht für alle Angaben ausreicht: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. ..." (Nummer des Feldes angeben) und machen die Angaben entsprechend der in dem Feld, in dem der Platz nicht ausreicht, vorgeschriebenen Art und Weise, insbesondere:

(i) Wenn mehr als zwei Anmelder und/oder Erfinder vorhanden sind und kein "Fortsetzungsblatt" zur Verfügung steht: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. III" und machen für jede weitere Person die in Feld Nr. III vorgeschriebenen Angaben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.

(ii) Wenn in Feld Nr. II oder III die Angabe "die im Zusatzfeld angegebenen Staaten" angegeben ist: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. II", "Fortsetzung von Feld Nr. III" bzw. "Fortsetzung von Feld Nr. II und Nr. III" und geben den Namen des Anmelders oder die Namen der Anmelder an und neben jedem Namen den Staat oder die Staaten (und/oder ggf. ARIPO-, eurasisches, europäisches oder OAPI-Patent), für die die bezeichnete Person Anmelder ist.

(iii) Wenn der in Feld Nr. II oder III genannte Erfinder oder Erfinder/Anmelder nicht für alle Bestimmungszustaten oder für die Vereinigten Staaten von Amerika als Erfinder benannt ist: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. II", "Fortsetzung von Feld Nr. III" bzw. "Fortsetzung von Feld Nr. II und Nr. III" und geben den Namen des Erfinders oder die Namen der Erfinder an und neben jedem Namen den Staat oder die Staaten (und/oder ggf. ARIPO-, eurasisches, europäisches oder OAPI-Patent), für die die bezeichnete Person Erfinder ist.

(iv) Wenn zusätzlich zu dem Anwalt oder den Anwälten, die in Feld Nr. IV angegeben sind, weitere Anwälte bestellt sind: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. IV" und machen für jeden weiteren Anwalt die entsprechenden, in Feld Nr. IV vorgeschriebenen Angaben.

(v) Wenn in Feld Nr. V bei einem Staat (oder bei OAPI) die Angabe "Zusatzpatent" oder "Zusatzzertifikat" oder wenn in Feld Nr. V bei den Vereinigten Staaten von Amerika die Angabe "Fortsetzung" oder "Teilfortsetzung" hinzugefügt wird: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. V" und geben den Namen des betreffenden Staats (oder OAPI) an und noch den Namen jedes solchen Staats (oder OAPI) das Abkürzungszeichen des Hauptschutzrechts oder der Hauptschutzrechtsanmeldung und das Datum der Erteilung des Hauptschutzrechts oder der Einreichung der Hauptschutzrechtsanmeldung.

(vi) Wenn in Feld Nr. VI die Priorität von mehr als fünf früheren Anmeldungen beansprucht wird: In diesem Fall schreiben Sie "Fortsetzung von Feld Nr. VI" und machen für jede weitere frühere Anmeldung die entsprechenden, in Feld Nr. VI vorgeschriebenen Angaben.

2. Wenn, im Hinblick auf die Erklärung bzgl. vorranglicher Bestimmungen in Feld Nr. V, der Anmelder Staaten von dieser Erklärung ausnehmen möchte: In diesem Fall schreiben Sie "Bestimmung(en), die von der Erklärung bzgl. vorranglicher Bestimmungen ausgenommen ist(sind)" und geben den Namen oder den Zweibuchstaben-Code jedes so ausgeschlossenen Staates an.

Feld Nr. X: Unterschrift des Anmelders, des Anwalts oder des gemeinsamen Vertreters:


Christos Tsakalidis


Dieter Dorsch


Werner Mederski


Bertram Cezanne


Johannes Gleitz

Feld Nr. V BESTIMMUNGEN

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt gemäß Regel 4.9 Absatz a die Bestimmung aller Vertragsstaaten, für die der PCT am internationalen Anmeldedatum verbindlich ist, und insoweit verfügbar, für jede Art von Schutzrecht und sowohl für ein regionales als auch für ein nationales Patent.

Dennoch wird

- ☐ DE Deutschland nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
☐ KR Republik Korea nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
☐ RU Russische Föderation nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

(Überstehende Kästchen können angekreuzt werden, um die betreffenden Bestimmungen (unwiderruflich) auszuschließen, um zu vermeiden daß eine frühere nationale Anmeldung, deren Priorität beansprucht wird, nach nationalem Recht ihre Wirkung verliert. Siehe die Anmerkungen zu Feld Nr. V für die Folgen solcher nationalen Rechtsvorschriften in diesen und bestimmten anderen Staaten).

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		ationale Anmeldung: Staat oder Mitglied der WTO	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 3. April 2003 (03.04.2003)	103 15 377.2	DE		
Zeile (2) 30. Juni 2003 (30.06.2003)	103 29 295.0	DE		
Zeile (3) 2. Juli 2003 (02.07.2003)	60/483,897	US		

- ☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist):

- ☐ sämtliche Zeilen ☐ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ weitere, siehe Zusatzfeld

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Partner-Verbandsvereinbarung zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA /

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr) Aktenzeichen Staat (oder regionales Amt)

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

Die Felder Nr. VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an):

Anzahl der
Erklärungen

- ☐ Feld Nr. VIII (i) Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders :
☐ Feld Nr. VIII (ii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten :
☐ Feld Nr. VIII (iii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen :
☐ Feld Nr. VIII (iv) Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika) :
☐ Feld Nr. VIII (v) Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit :

204

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHEDiese internationale Anmeldung enthält:
(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:

Antrag (inklusive Erklärungsblätter) :	5
Beschreibung (ohne Sequenzprotokoll und/oder diesbezügliche Tabellen) :	119
Ansprüche :	42
Zusammenfassung :	1
Zeichnungen :	
Tellanzahl :	167
Sequenzprotokoll :	
diesbezügliche Tabellen :	
<i>(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerlesbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))</i>	
Gesamtanzahl :	167

(b) ☐ ausschließlich in computerlesbarer Form (Abschnitt 801(a)(i))(i) ☐ Sequenzprotokoll(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen(c) ☐ auch in computerlesbarer Form (Abschnitt 801(a)(ii))(i) ☐ Sequenzprotokoll(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden

(i) ☐ Sequenzprotokoll:(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen:*(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)*

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):

Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)

Anzahl

1. ☒ Blatt für die Gebührenberechnung :
2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht :
3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht :
4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): :
5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift :
6. ☒ Prioritätsbeleg(a), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: 1. + 3 2
7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: :
8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderen biologischen Material :
9. ☐ Sequenzprotokoll in computerlesbarer Form (Art und Anzahl der Datenträger)
 - (i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) :
 - (ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter :
 - (iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokoll identisch ist :
10. ☐ Tabellen in computerlesbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokoll (Art und Anzahl der Datenträger)
 - (i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) :
 - (ii) ☐ (nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) :
 - (iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind) :
11. ☒ Sonstige (eintragen aufzuführen): Form 1031 :

Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird:

Deutsch

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, DES ANWALTS ODER DES GEMEINSAMEN VERTRETERS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

Merck Patent GmbH

I.V.

I.V.



T. Rupp



Dr. Elermann

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:

Vom Anmeldeamt auszufüllen

08.03.04

08 MAR 2004

3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:

4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:

5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /

6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben

2. Zeichnungen:

☐ eingegangen:☐ nicht eingegangen:

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P03/051-vejl	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/002350	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 08/03/2004	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 03/04/2003
Anmelder MERCK PATENT GMBH		

Dieser Internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser Internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 12 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der Sprache ist die Internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die Internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. ☐ Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz siehe Feld Nr. 1.

2. ☒ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld II).

3. ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld III).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

PYRROLIDIN-1, 2-DICARBONSAURE-1-(PHENYLAMID)-2-(4-(3-OXO-MORPHOLIN-4-YL)-PHENYLAMID) DERIVATE UND VERWANDTE VERBINDUNGEN ALS INHIBITOREN DES KOAGULATIONSFAKTORS XA ZUR BEHANDLUNG VON THROMBOEMBOLISCHEN ERKRANKUNGEN

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld Nr. IV angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Hinsichtlich der Zeichnungen

- a. Ist folgende Abbildung der Zeichnungen mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

- b. ☐ wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

206

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES					
IPK 7	C07D265/32	C07D413/12	C07D413/14	C07D417/12	C07D401/14
	C07D401/12	C07C275/26	A61K31/5377	A61K31/444	A61K31/4439
	A61P7/02				
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK					
B. RESEARCHIERTE GEBIETE					
Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)					
IPK 7	C07D	C07C	A61K	A61P	
Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen					
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)					
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, BIOSIS					
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN					
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile				Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01/64642 A (COR THERAPEUTICS (US)) 7. September 2001 (2001-09-07) Seite 1, Absatz 1 Definitionen der Gruppen A, D und G, Seiten 42 und 43 Seite 180; Beispiele 72,73 Anspruch 1				1-41
X	WO 00/71516 A (COR THERAPEUTICS INC) 30. November 2000 (2000-11-30) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Absatz 2 Anspruch 1				1-41
Y	WO 02/22575 A (GENENTECH INC (US)) 21. März 2002 (2002-03-21) Seite 1, Absatz 1 Anspruch 1				1-41
	-/-				
☒	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen				☒ Siehe Anhang Patentfamilie
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist					
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche			Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts		
29. Oktober 2004			12.11.2004		
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentkanal 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl Fax (+31-70) 340-3016			Bevollmächtigter Beauftragter		
			Cortés, J		

207

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
Y	WO 02/074735 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 26. September 2002 (2002-09-26) Seite 2, Absatz 3 - Absatz 4 Seite 21; Beispiel 12 Anspruch 1	1-41
Y	WO 02/14308 A (LILLY CO ELI (US)) 21. Februar 2002 (2002-02-21) Seite 1, Absatz 2 Beispiele 5,7 Anspruch 1	1-41
Y	WO 02/057236 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 25. Juli 2002 (2002-07-25) Seite 3, Absatz 3 Definition von T, Seite 12 Anspruch 1	1-41
Y	US 5 691 356 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO (US)) 25. November 1997 (1997-11-25) Spalte 1, Zeile 15 - Spalte 3, Zeile 19 Spalte 29 - Spalte 32; Beispiele 7-9,13 Spalte 17, Zeile 42	1-41
Y	WO 02/48099 A (MERCK PATENT GMBH (DE)) 20. Juni 2002 (2002-06-20) Seite 3, Absatz 2 Seite 46; Beispiel 13 Anspruch 1	1-41
Y	WO 95/23609 A (LILLY CO ELI) 8. September 1995 (1995-09-08) Seite 3, Absatz 1 Anspruch 1 Seite 62 - Seite 63; Beispiele 13,14	1-41
Y	WO 00/39118 A (ELI LILLY & CO (US)) 6. Juli 2000 (2000-07-06) Seite 1, Absatz 2 Beispiele 185,202,203 Anspruch 1	1-41
X	WO 02/083624 A (SCHERING CORP/PHARMA COPEIA INC (US)) 24. Oktober 2002 (2002-10-24) Endprodukt des Synthesebeispiels 13, Seite 111	34,35
X	GB 1 503 244 A (MITSUBISHI CHEM IND (JP)) 8. März 1978 (1978-03-08) N-'N'(m-trifluoromethylphenyl) carbamoylprolin Seite 4, Zeile 38 - Zeile 39	34,35
	-/-	

880

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 27. Juni 1988 (1988-06-27), XP002282645 Database accession no. BRN 88135 Zusammenfassung & HAMILTON: J. BIOL. CHEM., Bd. 198, 1952, Seite 587,	34, 35
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 27. Juni 1988 (1988-06-27), XP002282646 Database accession no. BRN 102211 Zusammenfassung & FISCHER: CHEM. BER., Bd. 34, 1901, Seite 452,	34, 35
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 19. März 1991 (1991-03-19), XP002282647 Database accession no. BRN 3971830 Zusammenfassung & MORTIMER: J. CHEM. SOC., 1961, Seiten 189-201,	34, 35
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 9. August 1996 (1996-08-09), XP002283422 Database accession no. BRN 7437586 Zusammenfassung & GLASS ET AL: ARCH. PHARM., Bd. 328, Nr. 10, 1995, Seiten 709-719,	37-39
P, X	WO 03/045912 A (WARNER LAMBERT CO LLT (US)) 5. Juni 2003 (2003-06-05) Seite 293 - Seite 294; Beispiele 135, 136 Seite 1, Absatz 1 Seite 142 - Seite 157; Tabellen 1, 2 Seite 158, Absatz 1 Seite 221 - Seite 235; Beispiele 28-50 Seite 251 - Seite 257; Beispiele 75-82 Seite 268 - Seite 271; Beispiele 101, 102, 104-106 Seite 301 - Seite 314; Beispiele 149-173 Seite 322; Beispiel 178 Ansprüche -/-	1-41

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 03/050088 A (ELI LILLY & CO (US)) 19. Juni 2003 (2003-06-19) Seite 1, Absatz 2 Seite 75; Beispiel 14 Seite 77; Beispiele 17,18 Ansprüche —————	1-41

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-15, 17-22, 34 (teilweise), 35, 37-39 (teilweise)
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe BEIBLATT PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ASA/ 210

Fortsetzung von Feld II.2

Ansprüche Nr.: 1-15,17-22, 34 (teilweise), 35, 37-39 (teilweise)

Die Definitionen der Gruppen WE und T sind unklar im Sinne des Artikels 6 PCT. So ist nach der Definition in Anspruch 1 der Ring WE ein gesättigter Ring der eine Doppelbindung (dies für sich ist schon ein Widerspruch) und eine oder mehrere Oxogruppen enthalten kann, Ring T ist definiert als gesättigter oder ungesättigter Ring der ein- oder zweifach oxo-substituiert ist. Nach diesen Definitionen ist unklar ob Ringe wie z.B. 3,4-dihydro-4-oxopyrimidin, 3-oxo-2,3-dihydro-pyrazol, die in ihrer Enolform aromatisch sind, umfasst werden. Dies lässt sich dahingehend verallgemeinern, dass unklar ist, ob generell hydroxysubstituierte Aromaten umfasst werden oder nicht, bzw. wo die Grenze ist.

Ferner umfassen die Ansprüche 1-15 und 17-22 so viele Variationsmöglichkeiten, dass eine sinnvolle und zuverlässige Strukturrecherche nicht möglich erscheint. In Formel I ist die einzige strukturell festgelegte Gruppe die Carbonylgruppe und die in Formel I enthaltene Strukturinformation ist im Wesentlichen die, dass das Molekül drei über zwei Brückenelemente verknüpfte Ringe enthalten muss, wobei ein endständiger Ring eine exocyclische Doppelbindung zu einem Heteroatom enthalten muss. Wobei, wie bereits erläutert, unklar ist, ob der mittlere und der besagte endständige Ring aromatisch sein können oder nicht.

Die Recherche wurde daher auf den Gegenstand des Anspruchs 16 beschränkt, der klar im Sinne des Artikels 6 PCT ist.

Für die Ansprüche 34 wurde eine so grosse Zahl neuheitsschädlicher Dokumente gefunden, dass es nicht sinnvoll erscheint diese vollständig zu aufzuführen. Daher werden nur einige exemplarisch zitiert.

Die Zwischenverbindungen des Anspruchs 35 sind keine Zwischenverbindungen der Verbindungen des Anspruchs 16 und wurden daher nicht recherchiert.

Die Zwischenverbindungen der Ansprüche 37-39 wurden nur insoweit recherchiert, wie sie sich auf Zwischenverbindungen der Verbindungen des Anspruchs 16 beziehen.

Die Verbindungen des Anspruchs 23 wurden nur insoweit recherchiert, wie sie vom Anspruch 16 umfasst werden.

Die restlichen Ansprüche 26-33, 40 und 41 wurden nur insoweit recherchiert, wie sie sich auf Verbindungen des Anspruchs 16 beziehen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit, der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA

292
243

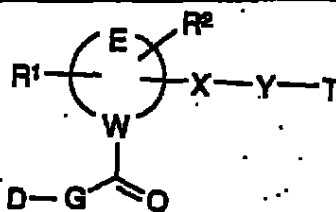
WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt. Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.

Feld Nr. IV Wortlaut der Zusammenfassung (Fortsetzung von Punkt 5 auf Blatt 1)

Verbindungen der Formel I



worin

- W N, CR³, oder ein sp³ hybridisiertes C-Atom,
 E zusammen mit W einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 0 bis 3 N-, 0 bis 2 O- und/oder 0 bis 2 S-Atomen, der eine Doppelbindung enthalten kann,
 D einen ein- oder zweikernigen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³ oder CON(R³)₂ substituierten aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,
 G -[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nNR³-, -[C(R⁴)₂]_nO-, -[C(R⁴)₂]_nS- oder -[C(R⁴)=C(R⁴)]_n-,
 X -[C(R⁴)₂]_nCONR³[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nNR³CO[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nNR³[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nO[C(R⁴)₂]_n-, -[C(R⁴)₂]_nCO[C(R⁴)₂]_n- oder -[C(R⁴)₂]_nCOO[C(R⁴)₂]_n-,
 Y Alkylen, Cycloalkylen, Het-dyl oder Ar-dyl,
 T einen ein- oder zweikernigen gesättigten oder ungesättigten Carbo- oder Heterocyclus mit 0 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch =O, =S, =NR³, =N-CN, =N-NO₂, =NOR³, =NCOR³, =NCOOR³, =NOCOR³ substituiert ist und ferner ein-, zwei- oder dreifach durch R³, Hal, A, -[C(R⁴)₂]_n-Ar, -[C(R⁴)₂]_n-Het, -[C(R⁴)₂]_n-Cycloalkyl, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³CON(R³)₂, NR³SO₂A, COR³, SO₂NR³ und/oder S(O)_nA substituiert sein kann,

R¹ und R² die in Patentanspruch 1 angegebene

Bedeutung

haben,

sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen und zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/002350

245
294

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0164642 A	07-09-2001	AU 4535301 A	12-09-2001
		AU 5078301 A	12-09-2001
		AU 7486700 A	17-04-2001
		BR 0014076 A	15-10-2002
		CA 2385592 A1	22-03-2001
		CA 2401778 A1	07-09-2001
		CN 1391555 T	15-01-2003
		CZ 20020961 A3	14-08-2002
		EP 1216228 A2	26-06-2002
		EP 1259485 A2	27-11-2002
		HU 0203289 A2	28-01-2003
		JP 2003509406 T	11-03-2003
		NO 20021229 A	21-05-2002
		WO 0119788 A2	22-03-2001
		WO 0164642 A2	07-09-2001
		WO 0164643 A2	07-09-2001
		US 2003162690 A1	28-08-2003
		US 2004097561 A1	20-05-2004
		US 2002002183 A1	03-01-2002
WO 0071516 A	30-11-2000	AU 5283600 A	12-12-2000
		AU 5284000 A	12-12-2000
		CA 2371904 A1	30-11-2000
		CA 2374788 A1	30-11-2000
		EP 1185511 A2	13-03-2002
		EP 1185512 A2	13-03-2002
		JP 2003500390 T	07-01-2003
		JP 2003500391 T	07-01-2003
		WO 0071515 A2	30-11-2000
		WO 0071516 A2	30-11-2000
		US 6673817 B1	06-01-2004
WO 0222575 A	21-03-2002	AU 8881901 A	26-03-2002
		CA 2421548 A1	21-03-2002
		EP 1317429 A1	11-06-2003
		JP 2004509104 T	25-03-2004
		WO 0222575 A1	21-03-2002
		US 2002055469 A1	09-05-2002
WO 02074735 A	26-09-2002	DE 10113402 A1	26-09-2002
		CA 2441427 A1	26-09-2002
		WO 02074735 A2	26-09-2002
		EP 1385818 A2	04-02-2004
		HU 0303512 A2	28-01-2004
		US 2004097550 A1	20-05-2004
WO 0214308 A	21-02-2002	AU 8287101 A	25-02-2002
		EP 1311501 A1	21-05-2003
		WO 0214308 A1	21-02-2002
		US 2004010017 A1	15-01-2004
WO 02057236 A	25-07-2002	DE 10102322 A1	25-07-2002
		BR 0116804 A	17-02-2004
		CA 2434937 A1	25-07-2002
		CZ 20032151 A3	12-11-2003
		WO 02057236 A1	25-07-2002
		EP 1351938 A1	15-10-2003
		SK 10142003 A3	03-02-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen

PCT/EP2004/002350

295
295

Im Recherchenbericht eingeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02057236 A		US 2004087582 A1	06-05-2004
US 5691356 A	25-11-1997	KEINE	
WO 0248099 A	20-06-2002	DE 10063008 A1	20-06-2002
		AU 2188102 A	24-06-2002
		BR 0116115 A	23-12-2003
		CA 2431766 A1	20-06-2002
		CN 1481358 T	10-03-2004
		CZ 20031773 A3	12-11-2003
		WO 0248099 A1	20-06-2002
		EP 1341755 A1	10-09-2003
		HU 0303296 A2	28-01-2004
		JP 2004515538 T	27-05-2004
		NO 20032695 A	13-06-2003
		SK 8292003 A3	07-10-2003
		US 2004038858 A1	26-02-2004
WO 9523609 A	08-09-1995	AT 250028 T	15-10-2003
		AU 684918 B2	08-01-1998
		AU 1975295 A	18-09-1995
		BR 9506979 A	18-11-1997
		CA 2183464 A1	09-08-1995
		CN 1147205 A , B	09-04-1997
		CZ 9602584 A3	11-06-1997
		DE 69531753 D1	23-10-2003
		DE 69531753 T2	21-10-2004
		DK 672658 T3	12-01-2004
		EP 1361212 A1	12-11-2003
		EP 0672658 A1	20-09-1995
		ES 2206479 T3	16-05-2004
		FI 963451 A	03-09-1996
		HU 76330 A2	28-08-1997
		IL 112795 A	28-01-2001
		JP 9509937 T	07-10-1997
		NO 963684 A	28-10-1996
		NZ 282588 A	19-12-1997
		PL 320637 A1	13-10-1997
		PT 672658 T	27-02-2004
		RU 2148585 C1	10-05-2000
		SI 672658 T1	29-02-2004
		TW 401403 B	11-08-2000
		WO 9523609 A1	08-09-1995
		US 5705487 A	06-01-1998
		US 5726159 A	10-03-1998
		US 5707966 A	13-01-1998
		ZA 9501617 A	27-02-1997
WO 0039118 A	06-07-2000	AT 272633 T	15-08-2004
		AU 2055500 A	31-07-2000
		CA 2361149 A1	06-07-2000
		DE 69919212 D1	09-09-2004
		EP 1140903 A1	10-10-2001
		JP 2002533454 T	08-10-2002
		WO 0039118 A1	06-07-2000
		US 2004029874 A1	12-02-2004
		US 6635657 B1	21-10-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/002350

296
297

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 02083624	A	24-10-2002	BR	0208957 A	22-06-2004
			CA	2444031 A1	24-10-2002
			CZ	20032831 A3	17-03-2004
			EP	1381590 A1	21-01-2004
			NO	20034612 A	08-12-2003
			NZ	529551 A	19-12-2003
			SK	12882003 A3	08-06-2004
			WO	02083624 A1	24-10-2002
			US	2004097547 A1	20-05-2004
			US	2004106794 A1	03-06-2004
			US	2004147559 A1	29-07-2004
GB 1503244	A	08-03-1978	JP	51095134 A	20-08-1976
			JP	52042877 A	04-04-1977
			JP	52042893 A	04-04-1977
			CA	1076114 A1	22-04-1980
			CH	624272 A5	31-07-1981
			DE	2604989 A1	19-08-1976
			FR	2300083 A1	03-09-1976
			NL	7601296 A	12-08-1976
WO 03045912	A	05-06-2003	BR	0214519 A	13-10-2004
			CA	2468715 A1	05-06-2003
			EP	1465864 A1	13-10-2004
			WO	03045912 A1	05-06-2003
			US	2003162787 A1	28-08-2003
WO 03050088	A	19-06-2003	EP	1456175 A1	15-09-2004
			WO	03050088 A1	19-06-2003

Extracts Published
Folio 296



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Bogotá, Colombia

297

Expediente No		No de Follo
Item	No de unidades	
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	
Observaciones: arte final		

320
290

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05099907 00000000 Folios: 200
Fecha (MM): 2005-10-03 16:57:45
Trámite : 011 PCT-PATENT 376 FASE NACT 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 74.089
FECHA : SEPTIEMBRE 26 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31556014	26/09/2005	24,755,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Qdo 09266-841-011-8

384
299

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05099907 00000000 Folios: 200
Fecha (AMB): 2005-10-03 16:57:45
Tramite : 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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:

[Signature]
20051003

Fecha:

300 302

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO

REFERENCIA	Radicación No.	5 99907
	Solicitud internacional	EP2004/002350
	Fecha inicio fase nacional	03/11/2005
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	13593

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:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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 No.10 de 2001.

Clara de Jaime
CLARA DE JAIMES
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 Dic. 2005
adpa11