

of



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

26-004/06

PATENTE DE INVENCION

06-89751

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "NUEVOS DERIVADOS DE PIRROLIDINA-3,4-DICARBOXAMIDA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 401/12; D61K 31/541; A61P 7/62.

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P.53.215

22. BOGOTÁ, D.C. - 7 SEI. 2006

(FORMA P 10)

SS

PETITORIO			
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO Rad: 06-084751-1-00001-0000 Fec: 2006-09-07 16:29:12 Dep: 2020 NUECREACIONES Tra: 11 PATENTERII Eve: 379 FASENACIONALI Act: 411 PRESENTACION Folios: 121	
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL 26/10/06			
① SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.			
② SOLICITANTE (71)	Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Dirección: Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basilea, Suiza Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza. Lugar de Constitución: Suiza. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: ANSELM, Lilli; GROEBKE ZBINDEN, Katrin; HAAP, Wolfgang; HIMBER, Jacques; STAHL, Christoph, Martin y THOMI, Stefan. Dirección: Max-Brombacher-Weg 8, 79589 Binzen; Laubibergerstrasse 61, 4410 Liestal; Fridolin-Engel-Strasse 51, 79540 Loerrach; 1, Chemin du Peternit, F- 68500 Guebwiller; Lerchenstrasse 28, 79104 Freiburg y Hammerstrasse 38, 4057 Basel. Nacionalidad o Domicilio: Alemania, Suiza y Francia.		
⑤ PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2005/002862</u> Fecha: <u>17/03/05</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2005/092881 A1</u> Fecha: <u>06/10/05</u>			
⑥ Título (54) "NUEVOS DERIVADOS DE PIRROLIDINA-3,4-DICARBOXAMIDA"			
⑦ Clasificación Internacional (51) <u>C07D 401/12; A61K 31/541; A61P 9/2</u>			
⑧ Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	EP	26/03/04	04101265.9
⑨ Comprobante de Pago No. <u>06-65.470</u> Fecha: <u>25-08-06</u>			

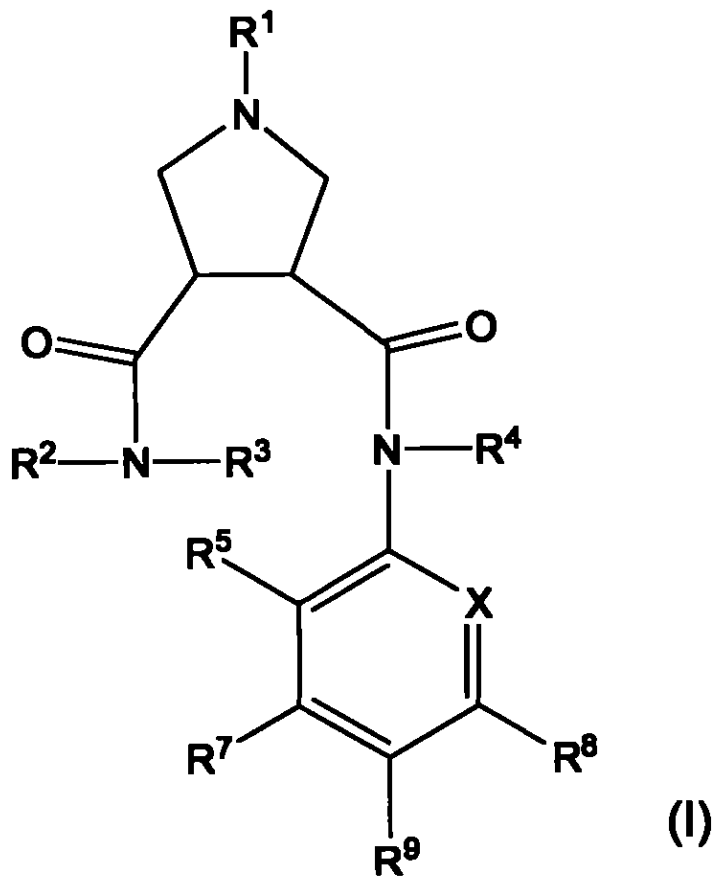
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ 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)
- ☒ Copia del reporte preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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.
- ☒ 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.890.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 65,478
FECHA : AGOSTO 25 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-089751-40000-0000
Fec: 2006-09-07 18:29:12 Dep 2020 INCREACIONES
Tra 11 PATENTEIIII
Evs 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION FOMOL 121

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37212194	25/02/2006	6,638,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1
		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED**A y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

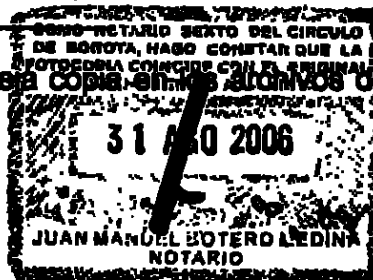
10. Firma

Fdo.: firma ilegible

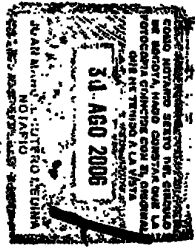
Ruedi Eggs

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uribechea
Maria Mercedes Uribechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651
Alfonso Urcochea
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 SET -3 P 12:12
UCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

5

Los abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; Instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 13th day of August 2008.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel {ss

Sulza
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Sulza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Sulza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Sulza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al fin de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en Sulza, Ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

On this 17th day of August ... 2004 , personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Sulza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997 , and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Notary Public (Notario Público).

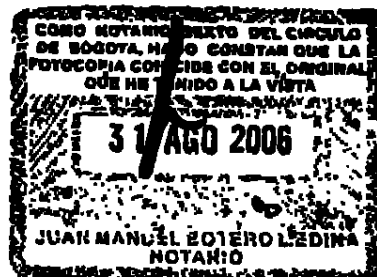
Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

D. P. Kuster
Notar



Allg. Prot. ... No. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Kuch*

3. in his/her function as *Att. Notar*

4. and certified by the seal of the *Canton*

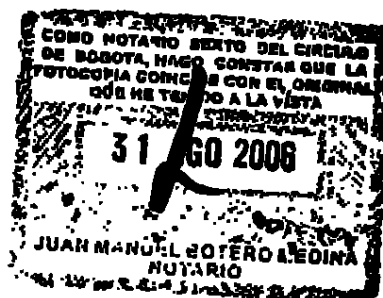
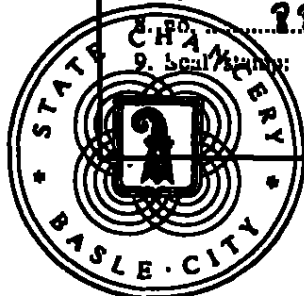
Certified 18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. *2835/13226*

9. Seal/Stamp: 10. Signature: *[Signature]*





Expediente No		06689751	No de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

contiene este FINAL.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22512	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP2005/002862	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 17/03/2005	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 26/03/2004
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 5 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Casilla No. 1.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla II).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla III).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ Ninguna de las figuras se publicará con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/002862

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07D401/12 C07D401/14 C07D417/12 C07D403/12 C07D207/16 A61K31/541 A61P7/02 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 C07D A61K A61P Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Interno, WPI Dato, PAJ, BEILSTEIN Dato, CHEM ABS Dato		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 03/045912 A (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC; BIGGE, CHRISTOPHER, FRANKLIN; DUDLEY, DANE) 5 de Junio de 2003 (2003-06-05) citado en la solicitud Resumen; reivindicaciones, ejemplos.	1-35
A	WO 02/22575 A GENENTECH, INC; PASTOR, RICHARD, M; ARTIS, DEAN, R; OLIVERA, ALAN, G) 21 de Marzo de 2002 (2002-03-21) Resumen; reivindicaciones; ejemplos.	1-35
A	AL-OBEIDI F ET AL: "INHIBIDORES DEL FACTOR XA" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 9, 1999, páginas 931-953, XP001000512 ISSN: 1354-3776 el documento completo -/-	1-35
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 15 de Julio de 2005		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 29/07/2005
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Weisbrod, T

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/002862

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	US 2003/139597 A1 (XUE CHU-BIAO ET AL) 24 de Julio de 2003 (2003-07-24) Resumen; reivindicaciones; párrafo '0421!, intermediario 59f; párrafo '0426!, intermediario 61c. -----	1-35

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/EP2005/002862**Cañilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)**

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque las reivindicaciones 31-33 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda se ha llevado a cabo y con base en los efectos supuestos de los compuestos.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Cañilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/002862

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 03045912	A	05-06-2003	AU	2002365313 A1	10-06-2003
			BR	0214519 A	13-10-2004
			CA	2468715 A1	05-06-2003
			CN	1582274 A	16-02-2005
			EP	1465864 A1	13-10-2004
			HR	20040470 A2	31-10-2004
			HU	0402529 A2	29-03-2005
			WO	03045912 A1	05-06-2003
			JP	2005515985 T	02-06-2005
			MX	PA04003606 A	27-07-2004
			US	2003162787 A1	28-08-2003
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	2003229133 A1	11-12-2003
			US	2002055469 A1	09-05-2002
US 2003139597	A1	24-07-2003	US	6429213 B1	06-08-2002
			AU	4692399 A	05-01-2000
			CA	2333554 A1	23-12-1999
			EP	1087937 A1	04-04-2001
			JP	2002518368 T	25-06-2002
			WO	9965867 A1	23-12-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference Case 22512	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2005/002862	International filing date (day/month/year) 17/03/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 26/03/2004
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/12 C07D401/14 C07D417/12 C07D403/12 C07D207/16
A61K31/541 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/045912 A (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC; BIGGE, CHRISTOPHER, FRANKLIN; DUDLEY, DANE) 5 June 2003 (2003-06-05) cited in the application Abstract; claims; examples.	1-35
A	WO 02/22575 A (GENENTECH, INC; PASTOR, RICHARD, M; ARTIS, DEAN, R; OLIVERA, ALAN, G) 21 March 2002 (2002-03-21) Abstract; claims; examples.	1-35
A	AL-OBEIDI F ET AL: "FACTOR XA INHIBITORS" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 9, 1999, pages 931-953, XP001000512 ISSN: 1354-3776 The whole document.	1-35
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 July 2005

Date of mailing of the international search report

29/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weisbrod, T

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2003/139597 A1 (XUE CHU-BIAO ET AL) 24 July 2003 (2003-07-24) Abstract; claims; paragraph '0422!, intermediate 59f; paragraph '0426!, intermediate 61c. -----	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/002862

16

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 31-33 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/002862

17

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03045912	A	05-06-2003	AU 2002365313 A1	10-06-2003
			BR 0214519 A	13-10-2004
			CA 2468715 A1	05-06-2003
			CN 1582274 A	16-02-2005
			EP 1465864 A1	13-10-2004
			HR 20040470 A2	31-10-2004
			HU 0402529 A2	29-03-2005
			WO 03045912 A1	05-06-2003
			JP 2005515985 T	02-06-2005
			MX PA04003606 A	27-07-2004
			US 2003162787 A1	28-08-2003
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 2003229133 A1	11-12-2003
			US 2002055469 A1	09-05-2002
US 2003139597	A1	24-07-2003	US 6429213 B1	06-08-2002
			AU 4692399 A	05-01-2000
			CA 2333554 A1	23-12-1999
			EP 1087937 A1	04-04-2001
			JP 2002518368 T	25-06-2002
			WO 9965867 A1	23-12-1999

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación

6 de Octubre de 2005 (06.10.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/092881 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes²: C07D 401/12, 401/14, 417/12, 403/12, 207/16, A61K 31/541, A61P 7/02

(74) Agente: HEIROTH, Ullrich; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2005/002862

(22) Fecha de Registro Internacional: 17 de Marzo de 2005 (17.03.2005)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

04101265.9

26 de Marzo de 2004 (26.03.2004)

EP

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): 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, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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, TO).

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

Publicado:

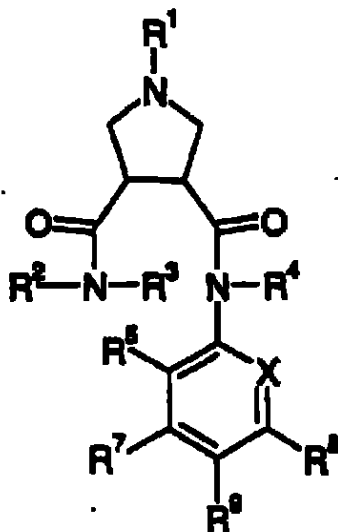
- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de rectificación de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición regular de la Gaceta PCT.

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente) ANSELM, LIIB [DE/DE]; Max Brombacher-Weg 8, 79589 Binzen (DE). GROEBKE ZBINDEN, Katrin; [CH/CH]; Wetsteinallee 64, CH-4058 Basel (CH). HAAP, Wolfgang [DE/DE]; Fridolin-Engel-Strasse 51, 79540 Lorrach (DE). HIMBER, Jacques [FR/FR]; 1, Chemin du Petitmit, F-68500 Guebwiller (FR). STAHL, Christoph, Martin [DE/DE]; Lerchenstrasse 28, 79104 Freiburg (DE). THOMI, Stefan [CH/CH]; Hammerstrasse 38, CH-4057 Basel (CH).

(54) Título: "NUEVOS DERIVADOS DE PIRROLIDINA-3,4-DICARBOXAMIDA"



(I)

(57) Resumen: La invención se refiere a nuevos derivados de pirrolidina-3,4-dicarboxamida de la fórmula (I); en la que de R¹ a R⁸ y X tienen los significados definidos en la descripción y en las reivindicaciones, así como las sales fisiológicamente aceptables de los mismos. Estos compuestos inhiben el factor de coagulación Xa y pueden utilizarse como medicamentos.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 October 2005 (06.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/092881 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/12,
401/14, 417/12, 403/12, 207/16, A61K 31/541, A61P 7/02

(74) Agent: HEIROTH, Ulrike; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/002862

(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, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 17 March 2005 (17.03.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04101265.9 26 March 2004 (26.03.2004) EP

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, IS, IT, LT, 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).

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFF-
MANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ANSELM, Lilli
[DE/DE]; Max-Brombacher-Weg 8, 79589 Binzen (DE).
GROEBKE ZBINDEN, Katrin [CH/CH]; Wettsteinallee
64, CH-4058 Basel (CH). HAAP, Wolfgang [DE/DE];
Fridolin-Engel-Strasse 51, 79540 Loerrach (DE). HIM-
BER, Jacques [FR/FR]; 1, Chemin du Paternit, F-68500
Guebwiller (FR). STAHL, Christoph, Martin [DE/DE];
Lorchenstrasse 28, 79104 Freiburg (DE). THOML, Stefan
[CH/CH]; Hammerstrasse 38, CH-4057 Basel (CH).

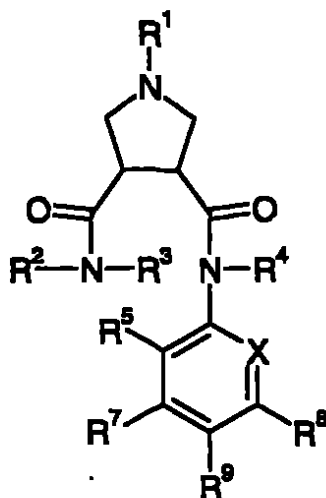
Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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: NOVEL PYRROLIDINE-3,4-DICARBOXAMIDE DERIVATIVES

(57) Abstract: The invention is concerned with novel pyrrolidine-
3,4-dicarboxamide derivatives of Formula (I); wherein R¹ to R⁹ and
X are as defined in the description and in the claims, as well as phys-
iologically acceptable salts thereof. These compounds inhibit the co-
agulation factor Xa and can be used as medicaments.

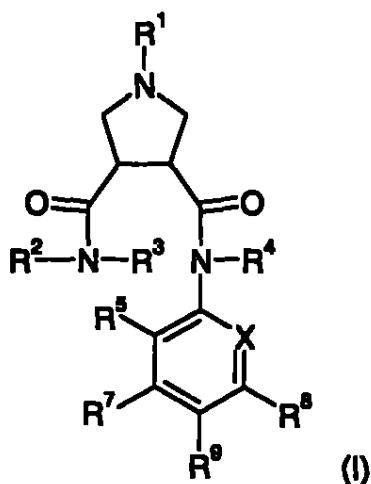


(I)

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL CON SU TRADUCCION**

Reivindicaciones:

1. Compuestos de la fórmula (I)



en la que

- 5 X es N o C-R⁶;
- R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, (cicloalquil C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₇, fluor-alquilo alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo alquilo C₁₋₇, CN-alquilo alquilo C₁₋₇, fluor-alquilo alquilo C₁₋₇ sustituido por hidroxialquinoilo C₂₋₇, R¹⁰C(O)-, R¹⁰OC(O)-, N(R¹¹, R¹²)C(O)-, R¹⁰OC(O)-alquilo C₁₋₇, N(R¹¹, R¹²)C(O)-alquilo C₁₋₇, R¹⁰-SO₂, R¹⁰-SO₂-alquilo C₁₋₇, N(R¹¹, R¹²)-SO₂, N(R¹¹, R¹²)-SO₂-alquilo C₁₋₇, aril-alquilo C₁₋₇, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-
- 10 (cicloalquil C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₇ o heterociclíalquilo C₁₋₇;
- R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- R³ es arilo, aril-alquilo C₁₋₇, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₇;
- 20 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o hidroxialquilo C₁₋₇;

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, fluor-alquilo C₁₋₇, fluor-alquiloxi C₁₋₇ o CN;

R⁹ es arilo, heterociclilo, heteroarilo o heterociclil-
5 C(O)-;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, (cicloalquil C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, fluor-alquilo C₁₋₇, (alquilo C₁₋₇)-SO₂-alquilo C₁₋₇, arilo, aril-alquilo C₁₋₇, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₇ o
10 heterociclilo;

R¹¹ y R¹² con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, fluor-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, (cicloalquil C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₇, arilo, aril-alquilo C₁₋₇, heteroarilo
15 y heteroaril-alquilo C₁₋₇; o R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por el piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo o azetidínilo, dicho anillo heterocíclico
20 puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₇, halógeno o hidroxí;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en la que

el término "arilo" se refiere al grupo fenilo o naftilo, que

25 puede estar opcionalmente sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquénilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, dioxoalquileno C₁₋₇, halógeno, hidroxí, CN, CF₃, NH₂, N(H, alquilo

- C₁₋₇), N(alquilo C₁₋₇)₂, aminocarbonilo, carboxi, NO₂, alcoxi C₁₋₇, tio-alcoxi C₁₋₇, (alquilo C₁₋₇)-sufonilo, aminosulfonilo, (alquil C₁₋₇)-carbonilo, (alquil C₁₋₇)-carboniloxi, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alquil C₁₋₇)-carbonil-NH, fluor-alquilo C₁₋₇,
 5 fluor-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, carboxi-alcoxi C₁₋₇, carbamoil-alcoxi C₁₋₇, hidroxialcoxi C₁₋₇, NH₂-alcoxi C₁₋₇, N(H, alquil C₁₋₇)-alcoxi C₁₋₇, N(alquil C₁₋₇)₂-alcoxi C₁₋₇, benciloxi-alcoxi C₁₋₇, amino-sulfonilo sustituido por mono- o di-(alquilo C₁₋₇) y alquilo C₁₋₇ que puede estar
 10 opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxialcoxi, NH₂, N(H, alquilo C₁₋₇) o N(alquilo C₁₋₇)₂;
 el término "heterociclilo" denota heterociclos monocíclicos no aromáticos, que tienen de 4 a 6 eslabones en el anillo, que comprenden 1, 2 ó 3 heteroátomos elegidos entre nitró-
 15 geno, oxígeno, azufre, -SO- y -SO₂-, y un grupo heterocíclico puede tener un modelo de sustitución ya descrito con ocasión del término "arilo", y uno o dos átomos de carbono que son eslabones del anillo heterocíclico pueden sustituirse por un grupo carbonilo;
 20 el término "heteroarilo" significa un anillo monocíclico aromático de 5 ó 6 eslabones, o a un anillo bicíclico de 9 ó 10 eslabones, que puede tener 1, 2, 3 ó 4 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo heteroarilo puede tener un modelo de sustitución ya descrito con ocasión
 25 del término "arilo", y uno o dos átomos de carbono que son eslabones del anillo heteroarilo pueden sustituirse por un grupo carbonilo;

el término "amino monosustituido por alquilo C₁₋₇" y "amino disustituido por alquilo C₁₋₇" significa -NHR y -NRR', respectivamente, en los que R y R' con independencia entre sí son alquilo C₁₋₇.

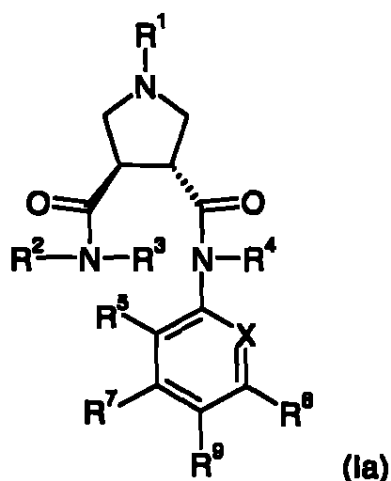
- 5 2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, (cicloalquil C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₇, fluor-alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, CN-alquilo C₁₋₇, fluor-alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por hidroxialquilo C₁₋₇, alquilo C₂₋₇, R¹⁰C(O)-, R¹⁰OC(O)-, N(R¹¹, R¹²)C(O)-, R¹⁰OC(O)-alquilo C₁₋₇, N(R¹¹, R¹²)C(O)-alquilo C₁₋₇, R¹⁰-SO₂, R¹⁰-SO₂-alquilo C₁₋₇, N(R¹¹, R¹²)-SO₂, N(R¹¹, R¹²)-SO₂-alquilo C₁₋₇, aril-alquilo C₁₋₇, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₇; R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, (cicloalquil C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, fluor-
- 10 alquilo C₁₋₇, (alquil C₁₋₇)-SO₂-alquilo C₁₋₇, arilo, aril-alquilo C₁₋₇, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₇; y el término "arilo" se refiere al grupo fenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el
- 15 grupo formado por alqueno C₂₋₇, alqueno C₂₋₇, dioxoalqueno C₁₋₇, halógeno, hidroxialquilo C₁₋₇, CN, CF₃, NH₂, N(H, alquilo C₁₋₇), N(alquilo C₁₋₇)₂, aminocarbonilo, carboxialquilo C₁₋₇, alcoxialquilo C₁₋₇, tioalcoxialquilo C₁₋₇, (alquilo C₁₋₇)-sulfonilo, aminosulfonilo, (alquil C₁₋₇)-carbonilo, (alquil C₁₋₇)-carboniloxi, (alcoxialquilo C₁₋₇)-carbonilo, (alquil C₁₋₇)-carbonil-NH, fluor-alquilo C₁₋₇, fluoralcoxialquilo C₁₋₇, (alcoxialquilo C₁₋₇)-carbonilalcoxialquilo C₁₋₇, carboxialcoxialquilo C₁₋₇, carbamoilalcoxialquilo C₁₋₇, hidroxialcoxialquilo C₁₋₇, NH₂-alcoxialquilo C₁₋₇, N(H, alquil C₁₋₇)-alcoxialquilo C₁₋₇, N(alquil C₁₋₇)₂-
- 20 alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, dioxoalqueno C₁₋₇, halógeno, hidroxialquilo C₁₋₇, CN, CF₃, NH₂, N(H, alquilo C₁₋₇), N(alquilo C₁₋₇)₂, aminocarbonilo, carboxialquilo C₁₋₇, alcoxialquilo C₁₋₇, tioalcoxialquilo C₁₋₇, (alquilo C₁₋₇)-sulfonilo, aminosulfonilo, (alquil C₁₋₇)-carbonilo, (alquil C₁₋₇)-carboniloxi, (alcoxialquilo C₁₋₇)-carbonilo, (alquil C₁₋₇)-carbonil-NH, fluor-alquilo C₁₋₇, fluoralcoxialquilo C₁₋₇, (alcoxialquilo C₁₋₇)-carbonilalcoxialquilo C₁₋₇, carboxialcoxialquilo C₁₋₇, carbamoilalcoxialquilo C₁₋₇, hidroxialcoxialquilo C₁₋₇, NH₂-alcoxialquilo C₁₋₇, N(H, alquil C₁₋₇)-alcoxialquilo C₁₋₇, N(alquil C₁₋₇)₂-
- 25 alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, dioxoalqueno C₁₋₇, halógeno, hidroxialquilo C₁₋₇, CN, CF₃, NH₂, N(H, alquilo C₁₋₇), N(alquilo C₁₋₇)₂, aminocarbonilo, carboxialquilo C₁₋₇, alcoxialquilo C₁₋₇, tioalcoxialquilo C₁₋₇, (alquilo C₁₋₇)-sulfonilo, aminosulfonilo, (alquil C₁₋₇)-carbonilo, (alquil C₁₋₇)-carboniloxi, (alcoxialquilo C₁₋₇)-carbonilo, (alquil C₁₋₇)-carbonil-NH, fluor-alquilo C₁₋₇, fluoralcoxialquilo C₁₋₇, (alcoxialquilo C₁₋₇)-carbonilalcoxialquilo C₁₋₇, carboxialcoxialquilo C₁₋₇, carbamoilalcoxialquilo C₁₋₇, hidroxialcoxialquilo C₁₋₇, NH₂-alcoxialquilo C₁₋₇, N(H, alquil C₁₋₇)-alcoxialquilo C₁₋₇, N(alquil C₁₋₇)₂-

alcoxi C_{1-7} , benciloxi-alcoxi C_{1-7} y alquilo C_{1-7} que puede estar opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, NH_2 , $N(H, \text{alquilo } C_{1-7})$ o $N(\text{alquilo } C_{1-7})_2$;

el término "heterociclilo" denota heterociclos monocíclicos no aromáticos, que tienen de 4 a 6 eslabones en el anillo, que comprenden 1, 2 ó 3 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo heterocíclico puede tener un modelo de sustitución ya descrito con ocasión del término "arilo";

el término "heteroarilo" significa un anillo monocíclico aromático de 5 ó 6 eslabones, o a un anillo bicíclico de 9 ó 10 eslabones, que puede tener 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo heteroarilo puede tener un modelo de sustitución ya descrito con ocasión del término "arilo".

3. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados por la fórmula (Ia)



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y X tienen los significados definidos en la reivindicación 1 ó 2,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en los que R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , fluor-alquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , CN-alquilo C_{1-7} ,
5 HC(O)-, alquilo C_{1-7} -C(O)-, alcoxi C_{1-7} -C(O)-, alcoxi C_{1-7} -C(O)-alquilo C_{1-7} , NH_2 -C(O)-alquilo C_{1-7} , (alquilo C_{1-7})-NH-C(O)-alquilo C_{1-7} , NH_2 -SO₂, alquilo C_{1-7} -SO₂, fluor-alquilo C_{1-7} -SO₂, N(alquilo C_{1-7})₂-SO₂ o pirrolidino-C(O)-.

5. Compuestos según una cualquiera de las reivindi-
10 caciones 1 - 4, en los que R^1 es alquilo C_{1-7} , fluor-alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} -SO₂, fluor-alquilo C_{1-7} -SO₂, N(alquilo C_{1-7})₂-SO₂, alcoxi C_{1-7} -C(O)- o HC(O)-.

6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en los que R^1 es 2,2-difluor-etilo, etanosulfonilo, metanosulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo,
15 2,2,2-trifluor-etilsulfonilo, isopropilo, N(CH₃)₂-SO₂, etoxycarbonilo o formilo.

7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en los que R^2 es hidrógeno.

20 8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en los que R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por 1 - 3 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, NH_2 , alcoxi C_{1-7} y fluor-alcoxi C_{1-7} o R^3 es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno o R^3 es piridinilo opcionalmente sustituido por halógeno o R^3 es indolilo.
25

9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en los que R^3 es fenilo sustituido por halógeno o R^3 es piridinilo sustituido por halógeno.

10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en los que R^3 es 4-cloro-fenilo o 5-cloropiridin-2-ilo.

11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, en los que R^4 es hidrógeno.

12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, en los que X es C- R^6 y R^6 tiene los significados definidos en la reivindicación 1.

13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, en los que X es C- R^6 y R^5 , R^6 , R^7 y R^8 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno.

14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13, en los que X es C- R^6 , R^6 es halógeno, R^5 , R^7 y R^8 son hidrógeno.

15. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en los que X es C- R^6 , R^6 es flúor, R^5 , R^7 y R^8 son hidrógeno.

16. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 15, en los que R^9 es arilo, heterociclilo o heteroarilo.

17. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16, en los que R^9 es heteroarilo.

18. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 17, en los que R^9 se elige entre el grupo formado por furilo, piridilo, piridazinilo, oxo-piridazinilo, pirimidinilo, 2-oxo-piridinilo, 2-oxo-pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazo-

lilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo e indazolilo.

19. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 18, en los que R⁹ es 2-oxo-2H-piridin-1-ilo.

20. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19, elegidos entre el grupo formado por

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-(2,2-difluor-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-sulfamoil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-sulfamoil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-etanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-isopropil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonyl-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 10 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metilcarbamoilmetil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- (3R,4R)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de
- 15 metilo,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido trans-(3RS,4RS)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 20 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(3-metoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonyl-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 25 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[4-(3-metoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-acetil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-

- il)-fenil]-amida) del ácido trans-(3RS,4RS)-1-cianometil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[(2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil)-amida) del ácido trans-(3RS,4RS)-1-carbamoylmetil-
- 5 pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[(2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil)-amida) del ácido trans-(3RS,4RS)-1-(3,3,3-tri-fluor-propil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[(2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil)-amida) del ácido (3R,4R)-1-formil-pirrolidina-3,4-
- 10 dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-3-fluor-fenil)-amida] 4-[(2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil)-amida) del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonyl-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 15 3-[(4-cloro-2-fluor-fenil)-amida] 4-[(2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil)-amida) del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonyl-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- trans-(3RS,4RS)-{3-(4-cloro-fenilcarbamoyl)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-pirrolidin-1-il)-acetato
- 20 de etilo,
- 3-[(3-fluor-4-metoxi-fenil)-amida] 4-[(2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil)-amida) del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonyl-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil)-amida] 4-[(1H-
- 25 indol-5-il)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonyl-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(2-amino-4-cloro-fenil)-amida] 4-[(2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil)-amida) del ácido (3R,4R)-1-metanosulfo-

- 100 -

- nil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
3-{{2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil}-amida} 4-{{4-metoxi-fenil}-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 5 3-{{4-cloro-fenil}-amida} 4-{{3-fluor-4-morfolin-4-il-fenil}-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-{{4-cloro-fenil}-amida} 4-{{2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil}-amida} del ácido (3S,4S)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 10 3-{{3-cloro-4-metoxi-fenil}-amida} 4-{{2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil}-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-{{4-cloro-fenil}-metil-amida} 4-{{2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil}-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 15 3-{{2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil}-amida} 4-{{1H-indazol-5-il)-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 20 3-{{4-cloro-fenil}-amida} 4-{{3-fluor-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-hidroxi-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-{{4-cloro-fenil}-amida} 4-{{3-fluor-4-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil}-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 25 3-{{4-cloro-fenil}-amida} 4-{{3-fluor-2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-amida} del ácido (3R,4R)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

- 3-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) 4-[(4-metoxi-fenil)-metil-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-(4-cloro-bencilamida) 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) 4-[(4-trifluormetoxi-fenil)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-(2,2,2-trifluor-etano-sulfonil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-dimetilsulfamoil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- (3R,4R)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de etilo,
- (3R,4R)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de propilo,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-(pirrolidina-1-carbonil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-([2,6-difluor-4-(2-oxo-2H-piri-

- din-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(6-oxo-6H-piridazin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida}, del ácido (3R,4R)-1-propanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico y
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(2-fluor-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

21. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 20, elegidos entre el grupo formado por:

- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(2,2-difluor-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-etanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-isopropil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-formil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 10 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(2,2,2-trifluor-etanosulfonil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 15 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-dimetilsulfamoil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- (3R,4R)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de etilo y
- 20 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-propanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 25 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

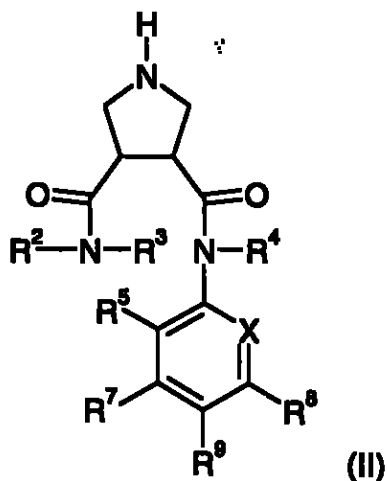
22. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, dicho compuesto es la 3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida}

del ácido (3R,4R)-1-(2,2-difluoretil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico.

23. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, dicho compuesto es la 3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-isopropil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico.

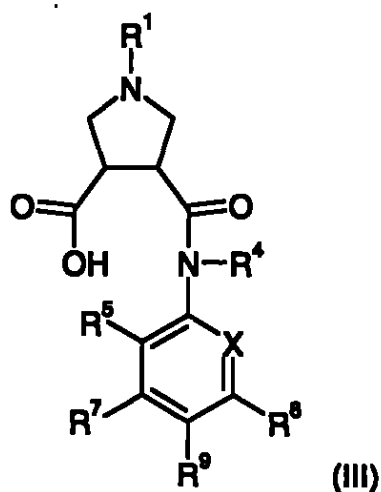
24. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula (I) ya definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23, dicho compuesto consiste en:

10 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



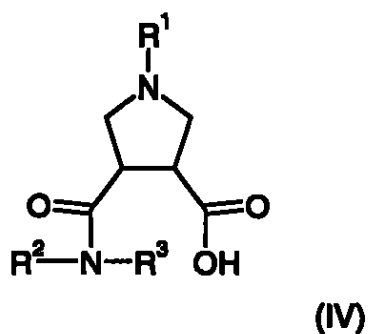
con un compuesto LG-R¹ o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III)

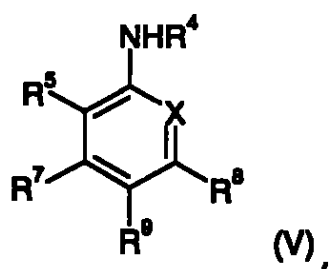


con un compuesto NHR^2R^3 o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)

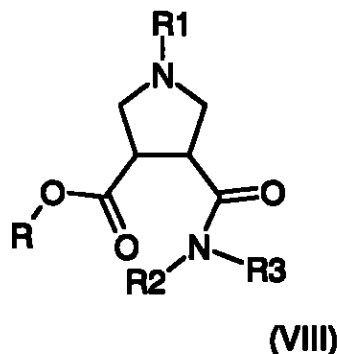
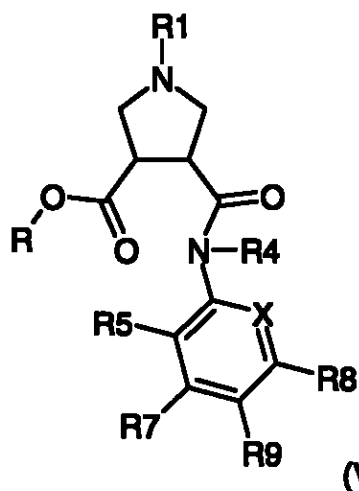


5 con un compuesto de la fórmula (V)



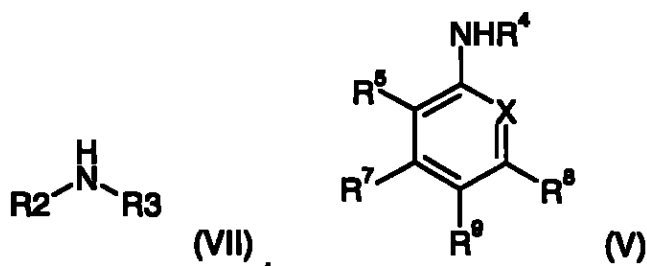
en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 y X tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1-23 y LG es un grupo saliente.

25. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula (I) ya definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23, dicho proceso consiste en:
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) o (VIII)



5

con un compuesto de la fórmula (VII) o (V), respectivamente:



en las que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ y X tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23, LG es un grupo saliente y R es alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀ o (cicloalquil C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₇.

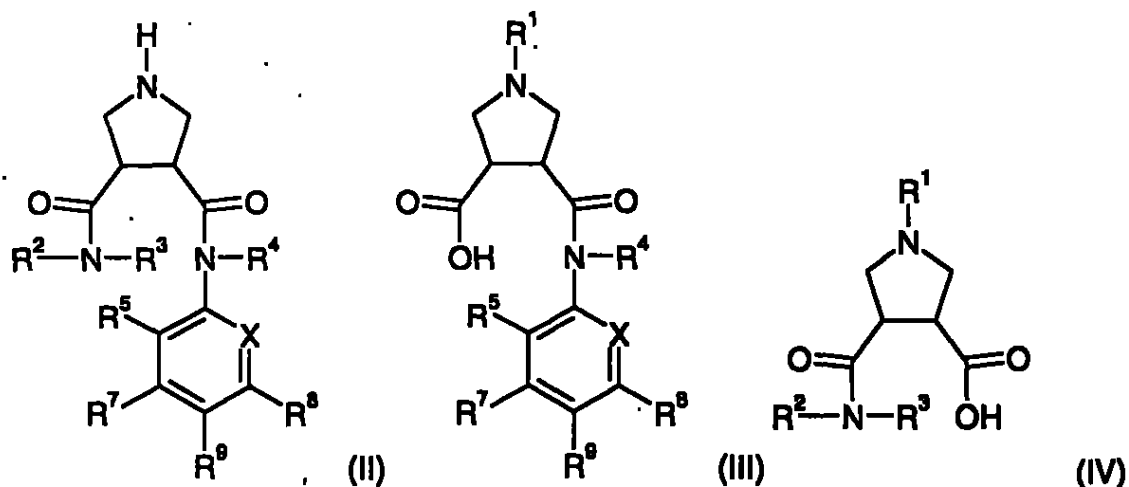
10

26. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23, cuando se obtienen según una cualquiera de las reivindicaciones 24 y 25.

15

27. Compuestos de la fórmula (II), (III) o (IV)

- 107 -



en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ y X tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23.

5 28. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23 y un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

29. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23 para ser utilizados como sustancias activas
10 terapéuticas.

30. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23 para el uso como sustancias activas terapéuticas destinadas al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con el factor de coagulación Xa.

15 31. Un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades asociadas con el factor de coagulación Xa, en particular para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos trombóticos, trombosis arterial, trombosis venosa, trombosis de venas profundas, enfermedad oclusiva de arterias periféricas, angina de pecho
20

inestable, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, embolia pulmonar, apoplejía debida a la fibrilación atrial, enfermedades inflamatorias, arteriosclerosis, taponamiento vascular agudo asociado a una terapia trombolítica o
5 restenosis, y/o tumores, dicho método consiste en administrar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23 a un ser humano o a un animal.

32. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23 para el tratamiento terapéutico
10 y/o profiláctico de enfermedades asociadas con el factor de coagulación Xa.

33. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23 para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos trombóticos, trombosis
15 arterial, trombosis venosa, trombosis de venas profundas, enfermedad oclusiva de arterias periféricas, angina de pecho inestable, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, embolia pulmonar, apoplejía debida a la fibrilación atrial, enfermedades inflamatorias, arteriosclerosis,
20 taponamiento vascular agudo asociado a una terapia trombolítica o restenosis, y/o tumores.

34. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico
25 de enfermedades asociadas con el factor de coagulación Xa.

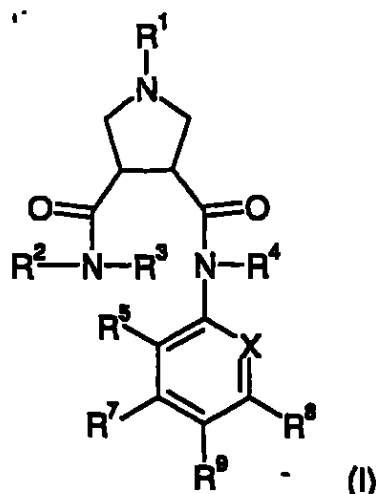
35. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico

de trastornos trombóticos, trombosis arterial, trombosis venosa, trombosis de venas profundas, enfermedad oclusiva de arterias periféricas, angina de pecho inestable, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, embolia pulmonar, 5 apoplejía debida a la fibrilación atrial, enfermedades inflamatorias, arteriosclerosis, taponamiento vascular agudo asociado a una terapia trombolítica o restenosis, y/o tumores.

36. La invención tal como se ha descrito anteriormente.

Claims:

1. Compounds of formula (I)



X is N or C-R⁶;

5 R¹ is hydrogen, C₁₋₇ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl-C₁₋₇ alkyl, fluoro-C₁₋₇ alkyl, hydroxy-C₁₋₇ alkyl, CN-C₁₋₇ alkyl, hydroxy substituted fluoro-C₁₋₇ alkyl, C₂₋₇ alkynyl, R¹⁰C(O)-, R¹⁰OC(O)-, N(R¹¹,R¹²)C(O)-, R¹⁰OC(O)-C₁₋₇ alkyl, N(R¹¹,R¹²)C(O)-C₁₋₇ alkyl, R¹⁰-SO₂, R¹⁰-SO₂-C₁₋₇ alkyl, N(R¹¹,R¹²)-SO₂, N(R¹¹,R¹²)-SO₂-C₁₋₇ alkyl, aryl-C₁₋₇ alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁₋₇ alkyl, C₁₋₇ alkoxy-C₁₋₇ alkyl, C₁₋₇ alkoxycarbonyl-C₃₋₁₀ cycloalkyl-C₁₋₇ alkyl or heterocyclyl-C₁₋₇ alkyl ;

R² is hydrogen or C₁₋₇ alkyl;

R³ is aryl, aryl-C₁₋₇ alkyl, heteroaryl or heteroaryl-C₁₋₇ alkyl;

R⁴ is hydrogen, C₁₋₇ alkyl or hydroxy;

15 R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ independently from each other are selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C₁₋₇ alkyl, C₁₋₇ alkoxy, fluoro-C₁₋₇ alkyl, fluoro-C₁₋₇ alkyloxy or CN;

R⁹ is aryl, heterocyclyl, heteroaryl or heterocyclyl-C(O)-;

20 R¹⁰ is hydrogen, C₁₋₇ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl-C₁₋₇ alkyl, hydroxy-C₁₋₇ alkyl, fluoro-C₁₋₇ alkyl, C₁₋₇ alkyl-SO₂-C₁₋₇ alkyl, aryl, aryl-C₁₋₇ alkyl, heteroaryl, heteroaryl-C₁₋₇ alkyl or heterocyclyl;

R^{11} and R^{12} independently from each other are selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-7} alkyl, hydroxy- C_{1-7} alkyl, fluoro- C_{1-7} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-7} alkyl, aryl, aryl- C_{1-7} alkyl, heteroaryl and heteroaryl- C_{1-7} alkyl; or R^{11} and R^{12} , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a heterocyclic ring selected from the group consisting of piperidiny, piperaziny, morpholiny, pyrrolidiny, pyrroliny or azetidiny, which heterocyclic ring can optionally be substituted with C_{1-7} alkyl, halogen or hydroxy;

and pharmaceutically acceptable salts thereof;

wherein

the term, "aryl" means phenyl or naphthyl group, which can optionally be substituted by 1 to 5 substituents independently selected from the group consisting of C_{2-7} alkenyl, C_{2-7} alkynyl, dioxo- C_{1-7} alkylene, halogen, hydroxy, CN, CF_3 , NH_2 , $N(H, C_{1-7} \text{ alkyl})$, $N(C_{1-7} \text{ alkyl})_2$, aminocarbonyl, carboxy, NO_2 , C_{1-7} alkoxy, thio- C_{1-7} alkoxy, C_{1-7} alkylsufonyl, aminosulfonyl, C_{1-7} alkylcarbonyl, C_{1-7} alkylcarbonyloxy, C_{1-7} alkoxy-carbonyl, C_{1-7} alkyl-carbonyl- NH , fluoro- C_{1-7} alkyl, fluoro- C_{1-7} alkoxy, C_{1-7} alkoxy-carbonyl- C_{1-7} alkoxy, carboxy- C_{1-7} alkoxy, carbamoyl- C_{1-7} alkoxy, hydroxy- C_{1-7} alkoxy, NH_2 - C_{1-7} alkoxy, $N(H, C_{1-7} \text{ alkyl})$ - C_{1-7} alkoxy, $N(C_{1-7} \text{ alkyl})_2$ - C_{1-7} alkoxy, benzyloxy- C_{1-7} alkoxy, mono- or di- C_{1-7} alkyl substituted amino-sulfonyl and C_{1-7} alkyl which can optionally be substituted with halogen, hydroxy, NH_2 , $N(H, C_{1-7} \text{ alkyl})$ or $N(C_{1-7} \text{ alkyl})_2$;

the term, "heterocyclyl" means non-aromatic monocyclic heterocycles with 4 or 6 ring members, which comprise 1, 2 or 3 hetero atoms selected from nitrogen, oxygen, sulfur, $-SO-$ and $-SO_2-$, and a heterocyclyl group may have a substitution pattern as described in connection with the term "aryl", and one or two ring member carbon atoms of a heterocyclyl group may be replaced with a carbonyl group;

the term, "heteroaryl" means an aromatic 5 to 6 membered monocyclic ring or 9 to 10 membered bicyclic ring which can comprise 1, 2, 3 or 4 atoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur, and a heteroaryl group may have a substitution pattern as described in connection with the term "aryl", and one or two ring member carbon atoms of a heteroaryl group may be replaced with a carbonyl group;

the term "mono-C₁₋₇ alkyl substituted amino" and "di-C₁₋₇ alkyl substituted amino" means -NHR and -NRR' respectively, wherein R and R' independent from each other are C₁₋₇ alkyl.

2. Compounds according to claim 1, wherein

5 R¹ is hydrogen, C₁₋₇ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl-C₁₋₇ alkyl, fluoro-C₁₋₇ alkyl, hydroxy-C₁₋₇ alkyl, CN-C₁₋₇ alkyl, hydroxy substituted fluoro-C₁₋₇ alkyl, C₂₋₇ alkynyl, R¹⁰C(O)-, R¹⁰OC(O)-, N(R¹¹, R¹²)C(O)-, R¹⁰OC(O)-C₁₋₇ alkyl, N(R¹¹, R¹²)C(O)-C₁₋₇ alkyl, R¹⁰-SO₂, R¹⁰-SO₂-C₁₋₇ alkyl, N(R¹¹, R¹²)-SO₂, N(R¹¹, R¹²)-SO₂-C₁₋₇ alkyl, aryl-C₁₋₇ alkyl, heteroaryl or
10 heteroaryl-C₁₋₇ alkyl;

R¹⁰ is hydrogen, C₁₋₇ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl-C₁₋₇ alkyl, hydroxy-C₁₋₇ alkyl, fluoro-C₁₋₇ alkyl, C₁₋₇ alkyl-SO₂-C₁₋₇ alkyl, aryl, aryl-C₁₋₇ alkyl, heteroaryl or heteroaryl-C₁₋₇ alkyl; and

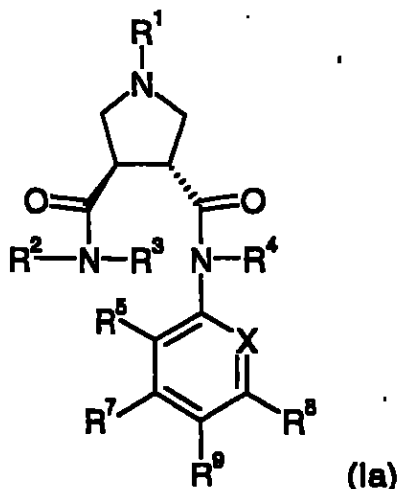
15 the term, "aryl" means phenyl or naphthyl group, which can optionally be substituted by 1 to 5 substituents independently selected from the group consisting of C₂₋₇ alkenyl, C₂₋₇ alkynyl, dioxo-C₁₋₇ alkylene, halogen, hydroxy, CN, CF₃, NH₂, N(H, C₁₋₇ alkyl), N(C₁₋₇ alkyl)₂, aminocarbonyl, carboxy, NO₂, C₁₋₇ alkoxy, thio-C₁₋₇ alkoxy, C₁₋₇ alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C₁₋₇ alkylcarbonyl, C₁₋₇ alkylcarbonyloxy, C₁₋₇ alkoxycarbonyl, C₁₋₇ alkyl-
20 carbonyl-NH, fluoro-C₁₋₇ alkyl, fluoro-C₁₋₇ alkoxy, C₁₋₇ alkoxy-carbonyl-C₁₋₇ alkoxy, carboxy-C₁₋₇ alkoxy, carbamoyl-C₁₋₇ alkoxy, hydroxy-C₁₋₇ alkoxy, NH₂-C₁₋₇ alkoxy, N(H, C₁₋₇ alkyl)-C₁₋₇ alkoxy, N(C₁₋₇ alkyl)₂-C₁₋₇ alkoxy, benzyloxy-C₁₋₇ alkoxy and C₁₋₇ alkyl which can optionally be substituted with halogen, hydroxy, NH₂, N(H, C₁₋₇ alkyl) or N(C₁₋₇ alkyl)₂;

25 the term, "heterocyclyl" means non-aromatic monocyclic heterocycles with 4 or 6 ring members, which comprise 1, 2 or 3 hetero atoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur, and a heterocyclyl group may have a substitution pattern as described in connection with the term "aryl";

30 the term, "heteroaryl" means an aromatic 5 to 6 membered monocyclic ring or 9 to 10 membered bicyclic ring which can comprise 1, 2 or 3 atoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur, and a heteroaryl group may have a substitution pattern as described in connection with the term "aryl".

3. Compounds according to any one of claims 1 and 2, characterised by formula (Ia)

- 63 -



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 and X are as defined in claim 1 or 2, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

4. Compounds according to any one of claims 1 - 3, wherein R^1 is
 5 hydrogen, C_{1-7} alkyl, fluoro- C_{1-7} alkyl, hydroxy- C_{1-7} alkyl, CN- C_{1-7} alkyl, HC(O)-, C_{1-7} alkyl-C(O)-, C_{1-7} alkoxy-C(O)-, C_{1-7} alkoxy-C(O)- C_{1-7} alkyl, NH_2 -C(O)- C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkyl- NH -C(O)- C_{1-7} alkyl, NH_2 -SO₂, C_{1-7} alkyl-SO₂, fluoro- C_{1-7} alkyl-SO₂, $N(C_{1-7} \text{ alkyl})_2$ -SO₂ or pyrrolidino-C(O)-.

5. Compounds according to any one of claims 1 - 4, wherein R^1 is C_{1-7}
 10 alkyl, fluoro- C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkyl-SO₂, fluoro- C_{1-7} alkyl-SO₂, $N(C_{1-7} \text{ alkyl})_2$ -SO₂, C_{1-7} alkoxy-C(O)- or HC(O)-.

6. Compounds according to any one of claims 1 - 5, wherein R^1 is 2,2-difluoro-ethyl, ethanesulfonyl, methanesulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, 2,2,2-trifluoro-ethylsulfonyl, isopropyl, $N(CH_3)_2$ -SO₂, ethoxy-carbonyl or formyl.

7. Compounds according to any one of claims 1 - 6, wherein R^2 is
 15 hydrogen.

8. Compounds according to any one of claims 1 - 7, wherein R^3 is
 phenyl optionally substituted with 1 to 3 substituents selected from the group
 consisting of halogen, NH_2 , C_{1-7} alkoxy and fluoro- C_{1-7} alkoxy, or R^3 is benzyl
 20 optionally substituted with halogen, or R^3 is pyridinyl optionally substituted with
 halogen, or R^3 is indolyl.

9. Compounds according to any one of claims 1 - 8, wherein R^3 is
 phenyl substituted with halogen or R^3 is pyridinyl substituted with halogen.

10. Compounds according to any one of claims 1 – 9, wherein R³ is 4-chloro-phenyl or 5-chloro-pyridin-2-yl.
11. Compounds according to any one of claims 1 – 10, wherein R⁴ is hydrogen.
12. Compounds according to any one of claims 1 – 11, wherein X is C-R⁶ and R⁶ is as defined in claim 1.
13. Compounds according to any one of claims 1 – 12, wherein X is C-R⁶ and R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ independently from each other are selected from the group consisting of hydrogen and halogen.
14. Compounds according to any one of claims 1 – 13, wherein X is C-R⁶, R⁶ is halogen, R⁵, R⁷ and R⁸ are hydrogen.
15. Compounds according to any one of claims 1 – 14, wherein X is C-R⁶, R⁶ is fluorine, R⁵, R⁷ and R⁸ are hydrogen.
16. Compounds according to any one of claims 1 – 15, wherein R⁹ is aryl, heterocyclyl or heteroaryl.
17. Compounds according to any one of claims 1 – 16, wherein R⁹ is heteroaryl.
18. Compounds according to any one of claims 1 – 17, wherein R⁹ is selected from the group consisting of furyl, pyridyl, pyridazinyl, oxo-pyridazinyl, pyrimidinyl, 2-oxo-pyridinyl, 2-oxo-pyrimidinyl, pyrazinyl, thienyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, benzoimidazolyl, indolyl and indazolyl.
19. Compounds according to any one of claims 1 – 18, wherein R⁹ is 2-oxo-2H-pyridin-1-yl.
20. Compounds according to any one of claims 1 – 19, selected from the group consisting of
 (3R,4R)-1-(2,2,2-Trifluoro-ethyl)-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide},
 (3R,4R)-1-(2,2-Difluoro-ethyl)-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide},
 (3R,4R)-1-Sulfamoyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide},

- (3R,4R)-1-Sulfamoyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
- (3R,4R)-1-Ethanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
- 5 (3R,4R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
- (3R,4R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
- (3R,4R)-1-Isopropyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
- 10 (3R,4R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(5-chloro-pyridin-2-yl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
- (3R,4R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(5-chloro-pyridin-2-yl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
- 15 (3R,4R)-1-Methylcarbamoylmethyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
- (3R,4R)-3-(4-Chloro-phenylcarbamoyl)-4-[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid methyl ester,
- (3R,4R)-1-(2-Hydroxy-ethyl)-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
- 20 trans-(3RS,4RS)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
- (3R,4R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(3-methoxy-2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
- 25 (3R,4R)-1-Acetyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[4-(3-methoxy-2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
- trans-(3RS,4RS)-1-Cyanomethyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
- 30 trans-(3RS,4RS)-1-Carbamoylmethyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
- trans-(3RS,4RS)-1-(3,3,3-Trifluoro-propyl)-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
- 35 (3R,4R)-1-Formyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
- (3R,4R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-3-fluoro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],

- (3R,4R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
 trans-(3RS,4RS)-{3-(4-Chloro-phenylcarbamoyl)-4-[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidin-1-yl}-acetic acid ethyl ester,
- 5 (3R,4R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(3-fluoro-4-methoxy-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
 (3R,4R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide] 4-[(1H-indol-5-yl)-amide],
 (3R,4R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(2-amino-4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
- 10 (3R,4R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide] 4-[(4-methoxy-phenyl)-amide],
 (3R,4R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide],
- 15 (3S,4S)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
 (3R,4R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(3-chloro-4-methoxy-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
 (3R,4R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-methyl-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
- 20 (3R,4R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide] 4-[(1H-indazol-5-yl)-amide],
 (3R,4R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[(3-fluoro-4-[1,2,4]triazol-1-yl-phenyl)-hydroxy-amide],
 (3R,4R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[3-fluoro-4-(2-methyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-amide],
- 25 (3R,4R)-Pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[(3-fluoro-2'-methylsulfanyl-biphenyl-4-yl)-amide],
 (3R,4R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide] 4-[(4-methoxy-phenyl)-methyl-amide],
- 30 (3R,4R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-(4-chloro-benzylamide) 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
 (3R,4R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide] 4-[(4-trifluoromethoxy-phenyl)-amide],
- 35 (3R,4R)-1-(Propane-2-sulfonyl)-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
 (3R,4R)-1-(2,2,2-Trifluoro-ethanesulfonyl)-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-

amide],
 (3R,4R)-1-Dimethylsulfamoyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
 (3R,4R)-3-(4-Chloro-phenylcarbamoyl)-4-[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid ethyl ester,
 (3R,4R)-3-(4-Chloro-phenylcarbamoyl)-4-[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid propyl ester,
 (3R,4R)-1-(Pyrrolidine-1-carbonyl)-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
 (3R,4R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2,6-difluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
 (3R,4R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(6-oxo-6H-pyridazin-1-yl)-phenyl]-amide],
 (3R,4R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-amide],
 (3R,4R)-1-Propanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide], and
 (3R,4R)-1-(2-Fluoro-ethyl)-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

21. Compounds according to any of claims 1 - 20, selected from the group consisting of
 (3R,4R)-1-(2,2-Difluoro-ethyl)-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
 (3R,4R)-1-Ethanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
 (3R,4R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
 (3R,4R)-1-Isopropyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
 (3R,4R)-1-Methanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(5-chloro-pyridin-2-yl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
 (3R,4R)-1-Formyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
 (3R,4R)-1-(Propane-2-sulfonyl)-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
 (3R,4R)-1-(2,2,2-Trifluoro-ethanesulfonyl)-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-

amide},

(3R,4R)-1-Dimethylsulfamoyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide},

(3R,4R)-3-(4-Chloro-phenylcarbamoyl)-4-[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid ethyl ester, and

i) (3R,4R)-1-Propanesulfonyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(4-chloro-phenyl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide},
and pharmaceutically acceptable salts thereof.

22. Compounds according to any one of claims 1-19, which is

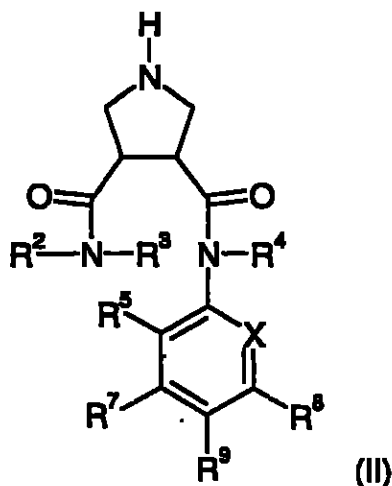
(3R,4R)-1-(2,2-Difluoroethyl)-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(5-chloro-pyridin-2-yl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide}.

23. Compounds according to any one of claims 1-19, which is

(3R,4R)-1-Isopropyl-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(5-chloro-pyridin-2-yl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide}.

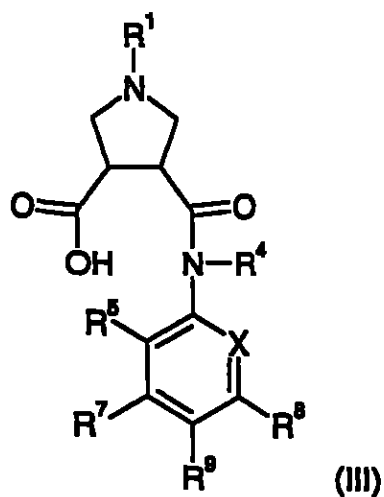
24. A process for the manufacture of compounds of formula (I) as defined in any one of claims 1 – 23, which process comprises

a) reacting a compound of formula (II)



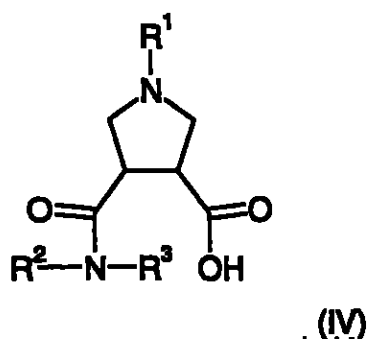
with a compound LG-R¹, or

b) reacting a compound of formula (III)

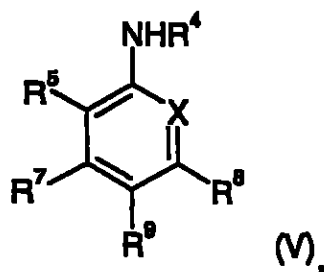


with a compound NHR^2R^3 or

c) reacting a compound of formula (IV)

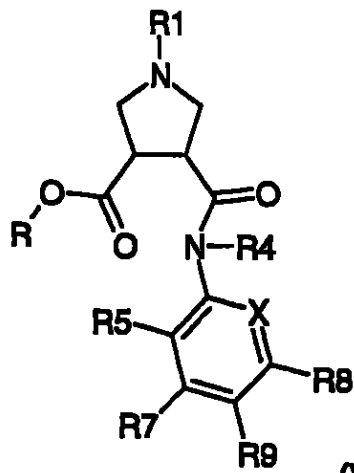


5 with a compound of formula (V)

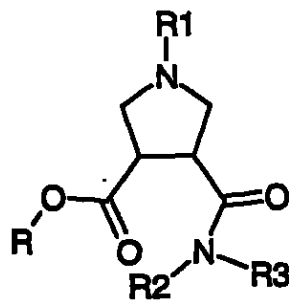


wherein $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9$, and X have the significances given in any one of claims 1 – 23 and LG is a leaving group.

25. A process for the manufacture of compounds of formula (I) as
 10 defined in any one of claims 1 – 23, which process comprises
 reacting a compound of formula (VI) or (VIII)

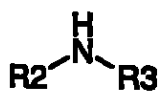


(VI)

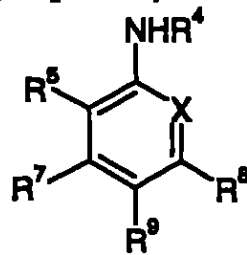


(VIII)

with a compound of formula (VII) or (V), respectively:



(VII),



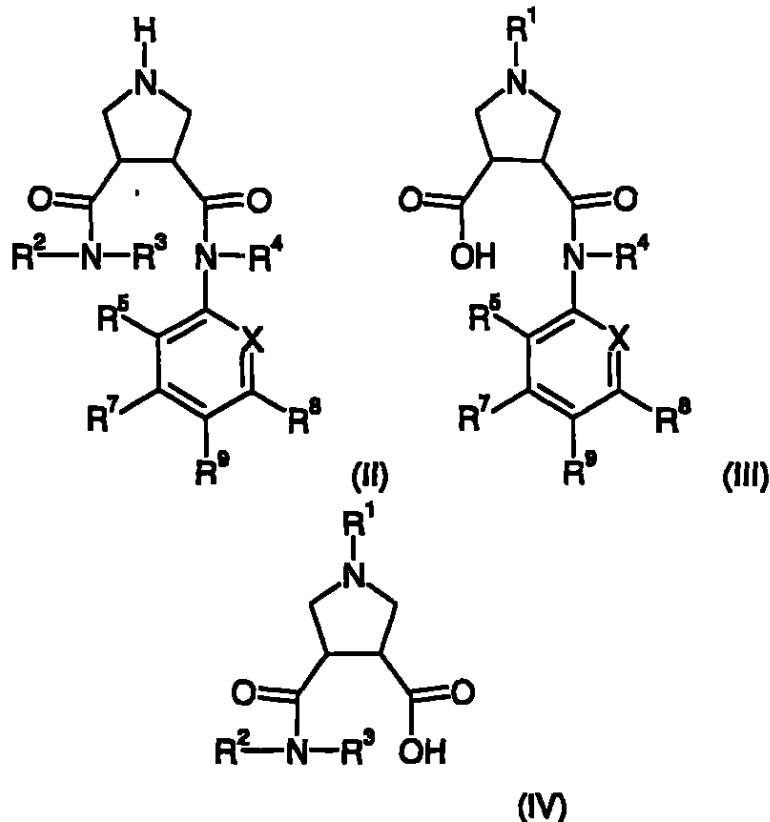
(V)

wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , and X have the significances given in any one of claims 1 - 23, LG is a leaving group and R is C_{1-7} alkyl, C_{3-10} cycloalkyl or C_{3-10} cycloalkyl- C_{1-7} alkyl.

26. Compounds according to any one of claims 1 - 23, when manufactured by a process according to any one of claims 24 and 25.

27. Compounds of formula (II), (III) or (IV)

- 71 -



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 and X have the significances given in any one of claims 1 - 23.

28. Pharmaceutical compositions comprising a compound according to any one of claims 1 - 23 and a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.

29. Compounds according to any one of claims 1 - 23 for use as therapeutic active substances.

30. Compounds according to any one of claims 1 - 23 for use as therapeutic active substances for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are associated with the coagulation factor Xa.

31. A method for the therapeutic and/or prophylactic treatment of diseases which are associated with the coagulation factor Xa, particularly for the therapeutic and/or prophylactic treatment of thrombotic disorders, arterial thrombosis, venous thrombosis, deep vein thrombosis, peripheral arterial occlusive disease, unstable angina pectoris, myocardial infarction, coronary artery disease, pulmonary embolism, stroke due to atrial fibrillation, inflammation, arteriosclerosis, acute vessel closure associated with thrombolytic therapy or restenosis, and/or tumour, which method comprises administering a compound according to any one of claims 1 - 23 to a human being or animal.

32. The use of compounds according to any one of claims 1 - 23 for the therapeutic and/or prophylactic treatment of diseases which are associated with the coagulation factor Xa.

5 33. The use of compounds according to any one of claims 1 - 23 for the therapeutic and/or prophylactic treatment of thrombotic disorders, arterial thrombosis, venous thrombosis, deep vein thrombosis, peripheral arterial occlusive disease, unstable angina pectoris, myocardial infarction, coronary artery disease, pulmonary embolism, stroke due to atrial fibrillation, inflammation, arteriosclerosis, acute vessel closure associated with thrombolytic therapy or
10 restenosis, and/or tumour.

34. The use of compounds according to any one of claims 1 - 23 for the preparation of medicaments for the therapeutic and/or prophylactic treatment of diseases which are associated with the coagulation factor Xa.

15 35. The use of compounds according to any one of claims 1 - 23 for the preparation of medicaments for the therapeutic and/or prophylactic treatment of thrombotic disorders, arterial thrombosis, venous thrombosis, deep vein thrombosis, peripheral arterial occlusive disease, unstable angina pectoris, myocardial infarction, coronary artery disease, pulmonary embolism, stroke due to atrial fibrillation, inflammation, arteriosclerosis, acute vessel closure associated with
20 thrombolytic therapy or restenosis, and/or tumour.

36. The invention as hereinbefore defined.

PCT

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22512	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/002862	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 17.03.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 26.03.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D401/12, C07D401/14, C07D417/12, C07D403/12, C07D207/16, A61K31/541, A61P7/02		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 8 hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).		
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases del Reporte ☐ Casilla No. II Prioridad ☒ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial. ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☒ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 13.09.2005	Fecha de terminación de este reporte 17.02.2006	
Nombre y dirección de correo de la Autoridad de examen preliminar internacional European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 cpmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Weisbrod, T Teléfono No. +49 89 2399-	

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/002862

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte se basa en (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte):

Descripción, Páginas

1-59 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-36 como se presentaron originalmente

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ listado de secuencia (especificar)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (especificar)
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el Ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/002862**Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial**

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional☒ las reivindicaciones Nos. 31-33, 36

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 31-33 se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):
ver hoja separada☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos.36 son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):
ver hoja separada☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 36☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

☐ no ha sido suministrada☐ no cumple con la normala forma legible en computador ☐ no ha sido suministrada☐ no cumple con la norma☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.☐ Ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

PCT/EP2005/002862

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación**Novedad (N)****Sí: Reivindicaciones 1-35****No: Reivindicaciones****Nivel inventivo (IS)****Sí: Reivindicaciones 1-35****No: Reivindicaciones****Aplicabilidad industrial (IA)****Sí: Reivindicaciones 1-32, 34, 35****No: Reivindicaciones****2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):****ver hoja separada**

Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Se hicieron las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción y dibujos o sobre la cuestión de si las reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción:

ver hoja separada

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional No.

PCT/EP2005/002862

Re ítem I

Bases de la Opinión

La solicitud está dirigida a

- (i) pirrolidin-3,4-dicarboxamidas (I) (reivindicaciones 1-23 y 26),
- (ii) procesos para su preparación (reivindicaciones 24-25),
- (iii) pirrolidin-3,4-dicarboxamidas (II) así como 4-carboxi-pirrolidin-4-carboxamidas (III) y (IV) (reivindicación 27),
- (iv) composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos (I) (reivindicación 28),
- (v) el primer uso médico de los compuestos (I) (reivindicaciones 29-30)
- (vi) los métodos terapéuticos (reivindicaciones 31-33)
- (vii) el segundo uso médico de los compuestos (I) (reivindicaciones 34-35), y
- (viii) "la invención como se ha descrito hasta ahora" (reivindicación 36).

Re ítem III

No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial

1 Las reivindicaciones 31-33 se relacionan con la materia objeto considerada por esta Autoridad como cubierta por las provisiones de la Regla 67.1(iv) PCT. En consecuencia, no se formulará opinión con respecto a la aplicabilidad Industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

2 La Reivindicación 36 no es clara en tal medida (Artículo 6 PCT) en que la reivindicación no ha sido buscada. Así, no se realizará Examen Preliminar Internacional con respecto a la novedad y nivel inventivo para la materia objeto que no está cubierta por el reporte de búsqueda (cf. Regla 66.1(e) PCT).

Re ítem V

Declaración razonada bajo la Regla 66.2(a)(II) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad Industrial; citas y explicaciones que soportan tal declaración

1 Se hace referencia a los siguientes documentos:

**· REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/002862

- D1: WO 03/045912 A, Junio 5 de 2003; citado en la solicitud;
D2: WO 02/22575 A, Marzo 21 de 2002.
D3: AL-OBEIDI F. *ET AL. OPINION EXPERTA SOBRE PATENTES TERAPEUTICAS* 1999, 9, 931-953
D4: US 2003/139597 A1, Julio 24 de 2003

2 Novedad

D1 revela inter alia pirrolidin-1,2-dicarboxamidas como inhibidores del factor Xa. Los presentes compuestos (I) y (II) son novedosos sobre los compuestos de D1, porque representan 3,4-dicarboxamidas en lugar de 1,2-dicarboxamidas. D2 y D3 se relacionan con inhibidores del Factor Xa adicionales; las pirrolidin-3,4-dicarboxamidas, sin embargo, no están reveladas en D2 y D3. Adicionalmente, los presentes compuestos (II) y (IV) no se revelan en D1 a D3. Así, la materia reivindicada es novedosa vis-à-vis D1 a D3.

D4 se relaciona con inhibidores de metaloproteasa. En este contexto, el documento revela dos Intermedarios (párrafos [0421] y [0426], compuestos 59f y 61 c) que están estructuralmente relacionados con los compuestos (III) presentes, pero difieren de los compuestos (III) con respecto al grupo correspondiente con el presente grupo R⁸.

En vista de D1 a D4, la solicitud cumple con el criterio de novedad.

3 Nivel Inventivo

3.1 La solicitud describe la síntesis de ciertos compuestos (I) y muestra que tales compuestos actúan como inhibidores del factor Xa (la solicitud, página 27).

3.2 D1 se considera como el estado de la técnica más relevante porque ya revela pirrolidin-1,2-dicarboxamidas como inhibidores del factor Xa de los cuales los presentes compuestos (I) difieren en que son pirrolidin-3,4-dicarboxamidas. Partiendo de D1, el problema que subyace la solicitud se puede ver en la provisión de Inhibidores del factor Xa adicionales. De acuerdo con D1, los grupos carboxamida de sus inhibidores del factor Xa están siempre en las posiciones 1 y 2. D2 y D3 se relacionan con inhibidores del

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/002862

factor Xa adicionales, y los compuestos de D3 muestran una variabilidad estructural amplia. Sin embargo, ninguno de los documentos citados da pistas o sugiere inequívocamente que las presentes pirrolidin-3,4-dicarboxamidas también pueden poseer la actividad deseada. Por esta razón, los presentes compuestos (I), intermediarios (II) a (IV) para su preparación, y la materia objeto que se refiere a los compuestos (I) parece involucrar un nivel inventivo. Por lo tanto, las presentes reivindicaciones 1-35 parecen cumplir el criterio de nivel inventivo.

4 Aplicabilidad Industrial

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 31-33 acerca de la pregunta si son aplicables industrialmente, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes de PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero pueden permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Re Item VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud Internacional

La solicitud no cumple con el Artículo 6 PCT por las siguientes razones.

- 1 Las Reivindicaciones 1 y 27 están redactadas como reivindicaciones independientes separadas, aunque los compuestos (II) de la reivindicación 27 parecen estar comprendidos dentro de los compuestos (I) de acuerdo con la reivindicación 1.
- 2 Las Reivindicaciones 31, 32 y 34 serán objetadas bajo el Artículo 6 PCT, porque la aplicación terapéutica está definida funcionalmente por un mecanismo de acción que no permite ninguna aplicación práctica en la forma de un tratamiento real definido de una condición patológica. La objeción puede superarse introduciendo en las reivindicaciones una lista de condiciones patológicas citadas en la solicitud, o mostrando qué medios están disponibles que pudieran permitir al experto reconocer que condiciones adicionales caerían dentro de la definición funcional.
- 3 La expresión "particularmente" usada en la reivindicación 31 no tiene efecto limitante en el alcance de

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/002862

la reivindicación. Las características siguientes a esta expresión son por lo tanto superfluas, produciendo así una falta de concisión de la reivindicación.

- 4 La reivindicación 36 será objetada bajo el Artículo 6 en combinación con la Regla 6.2(a) PCT por referirse a la descripción. Independiente de esto, no es evidente que pueda caer bajo el alcance de esta reivindicación que no está ya definida en las reivindicaciones 1-35.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

562

Applicant's or agent's file reference Case 22512		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEAA16
International application No. PCT/EP2005/002862		International filing date (day/month/year) 17.03.2005	Priority date (day/month/year) 26.03.2004	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D401/12, C07D401/14, C07D417/12, C07D403/12, C07D207/16, A61K31/541, A61P7/02				
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the International application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the International application ☒ Box No. VIII Certain observations on the International application				
Date of submission of the demand 13.09.2005		Date of completion of this report 17.02.2006		
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4485		Authorized Officer Weisbrod, T Telephone No. +49 89 2399- 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/002862

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ International search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-59 as originally filed

Claims, Numbers

1-36 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2005/002862

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 31-33,36

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 31-33 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 36 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 36

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/002862

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-35
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-35
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-32,34,35
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/002862

Re Item I

Basis of the opinion

The application is directed to

- (i) pyrrolidine-3,4-dicarboxamides (I) (claims 1-23 and 26),
- (ii) processes for their preparation (claims 24-25),
- (iii) pyrrolidine-3,4-dicarboxamides (II) as well as 4-carboxy-pyrrolidine-4-carboxamides (III) and (IV) (claim 27),
- (iv) pharmaceutical compositions comprising compounds (I) (claim 28),
- (v) the first medical use of compounds (I) (claims 29-30),
- (vi) therapeutic methods (claims 31-33),
- (vii) the second medical use of compounds (I) (claims 34-35), and
- (viii) "the invention as hereinbefore described" (claim 36).

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

- 1 Claims 31-33 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).
- 2 Claim 36 is unclear to such an extent (Article 6 PCT) that the claim has not been searched. No International Preliminary Examination will thus be carried out with regard to novelty and inventive step for subject-matter which is not covered by the search report (cf. Rule 66.1(e) PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 1 Reference is made to the following documents.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/002862

- D1: WO 03/045912 A, 5 June 2003; cited in the application.
D2: WO 02/22575 A, 21 March 2002.
D3: AL-OBEIDI F. *ET AL. EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS* 1999, 9, 931-953.
D4: US 2003/139597 A1, 24 July 2003.

2 Novelty

D1 discloses inter alia pyrrolidine-1,2-dicarboxamides as factor Xa inhibitors. The present compounds (I) and (II) are novel over the compounds of D1, because they represent 3,4- rather than 1,2-dicarboxamides. D2 and D3 relate to further factor Xa inhibitors; pyrrolidine-3,4-dicarboxamides are, however, not disclosed in D2 and D3. Furthermore, the present compounds (III) and (IV) are not disclosed in D1 to D3. Hence, the claimed matter is novel vis-à-vis D1 to D3.

D4 relates to metalloprotease inhibitors. In this context, the document discloses two intermediates (paragraphs [0421] and [0426], compounds 59f and 61c) which are structurally related to the present compounds (III) but differ from the compounds (III) with regard to the group corresponding with the present group R⁹.

In view of D1 to D4 the application complies with the criterion of novelty.

3 Inventive Step

- 3.1 The application describes the synthesis of certain compounds (I) and shows that such compounds act as factor Xa inhibitors (the application, page 27).
- 3.2 D1 is considered as most relevant state of the art, because it discloses already pyrrolidine-1,2-dicarboxamides as factor Xa inhibitors from which the present compounds (I) differ in being pyrrolidine-3,4-dicarboxamides. Starting from D1 the problem underlying the application may be seen in the provision of further factor Xa inhibitors. According to D1 the carboxamide groups of its factor Xa inhibitors are always in the positions 1 and 2. D2 and D3 relate to further factor Xa inhibitors, and the compounds of D3 show a wide structural variability. However, none of the cited

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/002862

documents hints or suggests unequivocally that the present pyrrolidine-3,4-dicarboxamides may also possess the desired activity. For that reason, the present compounds (I), intermediates (II) to (IV) for their preparation, and subject-matter referring to compounds (I) appear to involve an inventive step. Hence, the present claims 1-35 appear to meet the criterion of inventive step.

4 Industrial Applicability

For the assessment of the present claims 31-33 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The application does not comply with Article 6 PCT for the following reasons.

- 1 Claims 1 and 27 are drafted as separate independent claims, although the compounds (II) of claim 27 seem to be comprised within the compounds (I) according to claim 1.
- 2 Claims 31, 32, and 34 are to be objected under Article 6 PCT, because the therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition. The objection could be overcome by either introducing in the claims a list of pathological conditions cited in the application, or by showing that means are available which would allow the skilled person to recognise which additional conditions would fall within the functional definition.
- 3 The expression "particularly" used in claim 31 has no limiting effect on the scope of

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/002862

the claim. The features following this expression are therefore superfluous, thereby resulting in a lack of conciseness of the claim.

- 4 Claim 36 is to be objected under Article 6 in combination with Rule 6.2(a) PCT for referring to the description. Independent from this it is not evident what might fall under the scope of this claim which is not already defined in claims 1-35.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

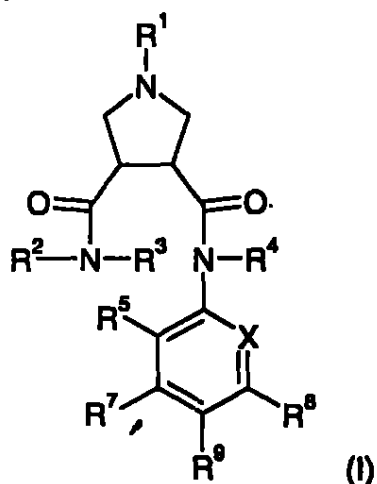
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

- 1 -

"NUEVOS DERIVADOS DE PIRROLIDINA-3,4-DICARBOXAMIDA"**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

La invención se refiere a nuevos derivados de pirrolidina-3,4-dicarboxamida de la fórmula (I)

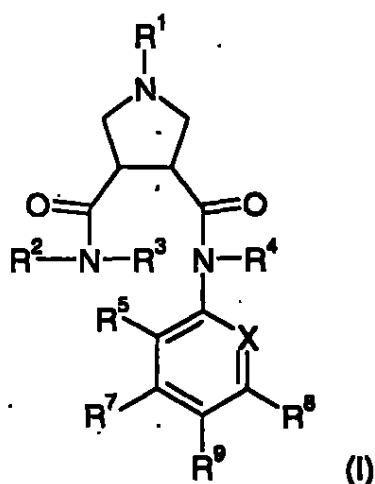


5 en la que de R¹ a R⁹ y X tienen los significados definidos en la descripción y en las reivindicaciones, así como las sales fisiológicamente aceptables de los mismos. Estos compuestos inhiben el factor de coagulación Xa y pueden utilizarse como medicamentos.

- 2 -

"NUEVOS DERIVADOS DE PIRROLIDINA-3,4-DICARBOXAMIDA"

La invención se refiere a nuevos derivados de pirrolidina-3,4-dicarboxamida de la fórmula (I)



en la que

- 5 X es N o C-R⁶;
- R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, ciclo-
- alquil-alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, hidro-
- xi-alquilo inferior, CN-alquilo inferior, fluor-alquilo
- 10 inferior sustituido por hidroxí, alquinilo inferior,
- R¹⁰C(O)-, R¹⁰OC(O)-, N(R¹¹,R¹²)C(O)-, R¹⁰OC(O)-alquilo in-
- ferior, N(R¹¹,R¹³)C(O)-alquilo inferior, R¹⁰-SO₂, R¹⁰-SO₂-
- alquilo inferior, N(R¹¹,R¹³)-SO₂, N(R¹¹,R¹²)-SO₂-alquilo
- inferior, aril-alquilo inferior, heteroarilo, hetero-
- aril-alquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo infe-
- 15 rior, alcoxi inferior-carbonil-cicloalquil-alquilo infe-
- rior o heterociclil-alquilo inferior;
- R² es hidrógeno o alquilo inferior;
- R³ es arilo, aril-alquilo inferior, heteroarilo o hetero-
- aril-alquilo inferior;
- 20 R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior o hidroxí;

- 3 -

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alquiloxi inferior o CN;

5 R⁹ es arilo, heterociclilo, heteroarilo o heterociclil-C(O)-;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alquilo inferior-SO₂-alquilo inferior, 10 arilo, aril-alquilo inferior, heteroarilo, heteroaril-alquilo inferior o heterociclilo;

R¹¹ y R¹² con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, fluor-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, 15 heteroarilo y heteroaril-alquilo inferior; o R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por el piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 20 pirrolidinilo, pirrolinilo o azetidinilo, dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido por alquilo inferior, halógeno o hidroxialquilo inferior;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención se refiere además a un proceso para la 25 obtención de los compuestos anteriores, a preparados farmacéuticos que contengan dichos compuestos así como al uso de estos compuestos para la fabricación de los preparados farmacéuticos.

- 4 -

Los compuestos de la fórmula (I) son principios activos que inhiben y inhibit al factor de coagulación Xa. Por consiguiente, estos compuestos intervienen en la coagulación de la sangre. Inhiben por tanto la formación de coágulos y
5 pueden utilizarse para el tratamiento y/o prevención de trastornos trombóticos, entre otros de la trombosis arterial o venosa, trombosis de venas profundas, enfermedad oclusiva de arterias periféricas (PAOD), angina de pecho inestable, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, embolia
10 pulmonar, apoplejía (trombosis cerebral) debida a la fibrilación atrial, enfermedades inflamatorias y arteriosclerosis. Despliegan una acción potencialmente beneficiosa en el tratamiento de taponamientos vasculares agudos asociados con la terapia trombolítica y restenosis, por ejemplo después de
15 una angioplastia coronaria transluminal (PTCA) o de injerto de "bypass" de las arterias coronarias o periféricas y en mantener abierto el acceso vascular en pacientes de hemodiálisis de larga duración. Los inhibidores del factor Xa de esta invención pueden formar parte de una terapia de
20 combinación con un anticoagulante que tenga un modo de acción diferente o con un inhibidor de agregación plaquetaria o con un agente trombolítico. Estos compuestos tienen además efecto contra las células tumorales y previenen las metástasis. Por lo tanto pueden ser útiles cuando se utilizan como agentes
25 antitumorales.

Ya se han sugerido con anterioridad otros inhibidores del factor Xa, que no guardan una relación estructural con los compuestos de la presente invención, para inhibir la

- 5 -

formación coágulos y para el tratamiento de enfermedades afines (WO 03/045912). Sin embargo, sigue habiendo necesidad de nuevos inhibidores del factor Xa que posean mejores propiedades farmacológicas, por ejemplo una mejor selectividad
5 con respecto al factor de coagulación Xa.

La presente invención proporciona los nuevos compuestos de la fórmula (I) que son inhibidores del factor Xa. Los compuestos de la presente invención inhiben de forma inesperada al factor de coagulación Xa y poseen además pro-
10 piedades farmacológicas mejoradas se si comparan con otros compuestos ya conocidos de la técnica.

A menos que se indique lo contrario, se establecen las siguientes definiciones para ilustrar y definir el significado y el alcance de los distintos términos empleados para
15 describir la presente invención.

En esta especificación, el término "inferior" se emplea para significa un grupo que contiene de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo
20 o yodo, siendo preferidos el flúor, cloro y bromo.

El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere aun resto hidrocarburo alifático saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis
25 átomos de carbono, con mayor preferencia de uno a diez átomos de carbono. Los grupos alquilo inferior que se describen a continuación son también grupos alquilo preferidos.

- 6 -

El término "alquilo inferior", solo o en combinación con otros grupos, se refiere aun resto alquilo monovalente, de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ejemplifica además con restos del tipo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo. Los grupos alquilo inferior pueden estar opcionalmente sustituidos, por ejemplo por hidroxilo o CN. Dichos grupos alquilo inferior sustituidos se denominan "hidroxilo-alquilo inferior" y "CN-alquilo inferior", respectivamente. Otros sustituyentes opcionales posibles son por ejemplo halógeno. Son preferidos los grupos alquilo inferior sin sustituir.

El término "fluor-alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo inferior que están mono- o multisustituidos por flúor. Son ejemplos de grupos fluor-alquilo inferior los siguientes: CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CF_3CH_2 , $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$ y $\text{CF}_2\text{H}-\text{CF}_2$.

El término "cicloalquilo" se refiere a un resto carbocíclico monovalente que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, con preferencia de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "alcoxi" se refiere al grupo $\text{R}'-\text{O}-$, en el que R' es un alquilo. El término "alcoxi inferior" se refiere al grupo $\text{R}'-\text{O}-$, en el que R' es un alquilo inferior.

El término "tio-alcoxi" se refiere al grupo $\text{R}'-\text{S}-$, en el que R' es un alquilo. El término "tio-alcoxi inferior" se refiere al grupo $\text{R}'-\text{S}-$, en el que R' es un alquilo inferior.

- 7 -

El término "fluor-alcoxi inferior" se refiere al grupo $R''-O-$, en el que R'' es fluor-alquilo inferior. Son ejemplos de grupos fluor-alcoxi inferior los siguientes: CFH_2-O , CF_2H-O , CF_3-O , CF_3CH_2-O , $CF_3(CH_2)_2-O$, $(CF_3)_2CH-O$ y CF_2H-CF_2-O .

5 El término "alquenilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que posee un enlace olefínico y de 2 a 20 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 16, con mayor preferencia de 2 a 10. Los grupos alquenilo inferior que se describen a
10 continuación son grupos alquenilo preferidos. El término "alquenilo inferior" se refiere a un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que posee un enlace olefínico y de 2 a 7 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 4, por ejemplo el 2-propenilo.

15 El término "alquinilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que posee un triple enlace y hasta 20 átomos de carbono, con preferencia hasta 16 átomos de carbono. El término "alquinilo inferior" se refiere a un resto
20 hidrocarburo de cadena lineal o ramificada provisto de un triple enlace y de 2 a 7 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 4, por ejemplo el 2-propinilo. Los grupos alquinilo inferior pueden estar sustituidos, por ejemplo por hidroxilo.

El término "alquilenilo" se refiere a un resto hidrocarburo alifático saturado divalente, de cadena lineal o ramifi-
25 cada, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 16 átomos de carbono, con mayor preferencia hasta 10 átomos de carbono. Los grupos alquilenilo inferior que se

- 8 -

describen a continuación son grupos alquileo preferidos. El término "alquileo inferior" se refiere a un resto hidrocarburo alifático saturado divalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 6 ó de 3 a 6 átomos de carbono. Son preferidos los grupos alquileo de cadena lineal o los grupos alquileo inferior.

El término "arilo" se refiere al grupo fenilo o naftilo, con preferencia al grupo fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido de 1 a 5 veces, con preferencia de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alqueno inferior, alquino inferior, dioxo-alquileo inferior (que forma por ejemplo un resto benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, CN, CF₃, NH₂, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)₂, aminocarbonilo, carboxilo, NO₂, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilo inferior-sulfonilo, aminosulfonilo, alquilo inferior-carbonilo, alquilo inferior-carboniloxi, alcoxi inferior-carbonilo, alquilo inferior-carbonil-NH, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonil-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamilo-alcoxi inferior, hidroxilo-alcoxi inferior, NH₂-alcoxi inferior, N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, N(alquilo inferior)₂-alcoxi inferior, benciloxi-alcoxi inferior, amino-sulfonilo sustituido por mono- o di-alquilo inferior y alquilo inferior que puede estar opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, NH₂, N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂, elegido con preferencia entre el grupo formado por alqueno

- 9 -

inferior, alquinilo inferior, dioxo-alquileo inferior (que forma por ejemplo un grupo benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, CN, CF₃, NH₂, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)₂, aminocarbonilo, carboxi, NO₂, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilo inferior-sufonilo, aminosulfonilo, alquilo inferior-carbonilo, alquilo inferior-carboniloxi, alcoxi inferior-carbonilo, alquilo inferior-carbonil-NH, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonil-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoil-alcoxi inferior, hidroxilo-alcoxi inferior, NH₂-alcoxi inferior, N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, N(alquilo inferior)₂-alcoxi inferior, benciloxi-alcoxi inferior y alquilo inferior que puede estar opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo; NH₂, N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂.

Los sustituyentes preferidos son halógeno, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior y amino.

El término "heterociclilo" empleado en esta descripción denota heterociclos monocíclicos no aromáticos, que tienen de 4 a 6 eslabones en el anillo, que comprenden 1, 2 ó 3 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Un heteroátomo puede ser también -SO- o -SO₂-. Son ejemplos de heterociclos idóneos el pirrolidinilo, oxopirrolidinilo, isoxazolidinilo, isoxazolinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, 2-oxo-piperidinilo, 3-oxo-morfolinilo, 2-oxo-piperazinilo, 2-oxo-oxazolidinilo, 2-oxo-azetidínilo, piperazinilo, morfolinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 4,5-dihidro-tiazolilo. Los heterociclos preferidos son el

- 10 -

morfolinilo, 3-oxo-morfolinilo, 2-oxo-piperazinilo y 2-oxo-piperidinilo. Un grupo heterociclico puede tener un modelo de sustitución, ya descrito anteriormente con ocasión del término "arilo". Uno o dos átomos de carbono que sean
5 eslabones de un grupo heterociclico pueden sustituirse por un grupo carbonilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico aromático de 5 ó 6 eslabones, o a un anillo bicíclico de 9 ó 10 eslabones, que puede tener 1, 2, 3 ó 4 átomos, con
10 preferencia 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, por ejemplo el furilo, piridilo, piridazinilo, oxo-piridazinilo, pirimidinilo, 2-oxo-piridinilo, 2-oxo-pirimidinilo pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo,
15 tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo o indazolilo. Los grupos heteroarilo preferidos son el 2-oxo-piridinilo, 2-oxo-pirimidinilo, piridinilo e indolilo. Un grupo heteroarilo puede tener un modelo de sustitución ya descrito anteriormente con ocasión
20 del término "arilo". Los sustituyentes preferidos son halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior y CN. Uno o dos átomos de carbono que sean eslabones del anillo del grupo heteroarilo pueden sustituirse por un grupo carbonilo.

El término "amino monosustituido por alquilo inferior" y "amino disustituido por alquilo inferior" significa -NHR y
25 -NRR', respectivamente, en los que R y R' con independencia entre sí son alquilo inferior.

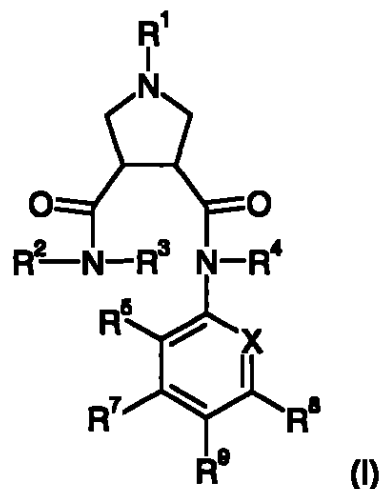
- 11 -

Los restos preferidos de los grupos químicos cuyas definiciones se han indicado antes son los que se ilustran específicamente en los ejemplos.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales de
5 adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables las sales de los compuestos de la fórmula (I) con ácidos inorgánicos fisiológicamente compatibles, por ejemplo el ácido clorhídrico, el o con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido metanosulfónico,
10 el ácido p-toluenosulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido trifluoracético, el ácido cítrico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido tartárico, el ácido succínico o el ácido salicílico. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a dichas sales. Además,
15 los compuestos de la fórmula (I) en los que se halla presente un grupo COOH pueden formar sales por reacción con bases. Son ejemplos de dichas sales las sales alcalinas, alcalinotérreas y amónicas, tales como la sal de Na, K, Ca y trimetilamonio. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere
20 también a dichas sales. Son preferidas las sales de adición de ácido descritas anteriormente.

En detalle, la presente invención se refiere un compuestos de la fórmula (I)

- 12 -



en la que

X es N o C-R⁶;

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, ciclo-
 5 alquil-alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, hidro-
 xi-alquilo inferior, CN-alquilo inferior, fluor-alquilo
 inferior sustituido por hidroxil, alquinilo inferior,
 R¹⁰C(O)-, R¹⁰OC(O)-, N(R¹¹,R¹²)C(O)-, R¹⁰OC(O)-alquilo
 inferior, N(R¹¹,R¹²)C(O)-alquilo inferior, R¹⁰-SO₂, R¹⁰-
 10 SO₂-alquilo inferior, N(R¹¹,R¹²)-SO₂, N(R¹¹,R¹²)-SO₂-
 alquilo inferior, aril-alquilo inferior, heteroarilo,
 heteroaril-alquilo inferior, (alcoxi inferior)-alquilo
 inferior, alcoxi inferior-carbonil-cicloalquil-alquilo
 inferior o heterociclíl-alquilo inferior;

15 R² es hidrógeno o alquilo inferior;

R³ es arilo, aril-alquilo inferior, heteroarilo o hetero-
 aril-alquilo inferior;

R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior o hidroxil;

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ con independencia entre sí se eligen entre el
 20 grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior,

- 13 -

alcoxi inferior, fluor-alquilo inferior, fluor-alquiloxi inferior o CN;

R^9 es arilo, heterociclilo, heteroarilo o heterociclíl-C(O)-;

5 R^{10} es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alquilo inferior-SO₂-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, heteroarilo, heteroaril-alquilo inferior o heterociclilo;

10 R^{11} y R^{12} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, fluor-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, heteroarilo y heteroaril-alquilo inferior; o R^{11} y R^{12} ,
 15 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo o azetidínilo, dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido por
 20 alquilo inferior, halógeno o hidroxialquilo inferior;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

R^1 es con preferencia hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, CN-alquilo inferior,
 25 fluor-alquilo inferior sustituido por hidroxialquilo inferior, $R^{10}C(O)-$, $R^{10}OC(O)-$, $N(R^{11}, R^{12})C(O)-$, $R^{10}OC(O)-$ alquilo inferior, $N(R^{11}, R^{12})C(O)-$ alquilo inferior, $R^{10}-SO_2$, $R^{10}-SO_2$ -alquilo inferior, $N(R^{11}, R^{12})-SO_2$, $N(R^{11}, R^{12})-SO_2$ -alquilo infe-

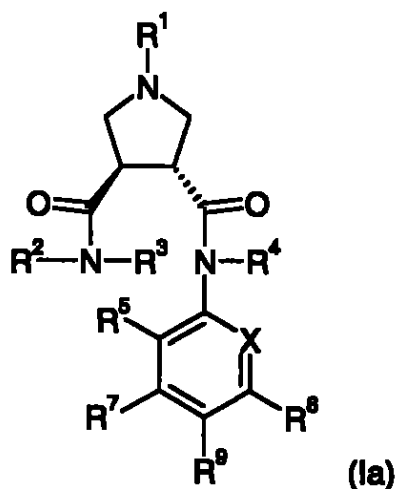
- 14 -

rior, aril-alquilo inferior, heteroarilo o heteroaril-alquilo inferior;

R^{10} es con preferencia hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alquilo inferior-SO₂-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, heteroarilo o heteroaril-alquilo inferior.

Los compuestos de la fórmula (I) son preferidos a título individual y sus sales fisiológicamente aceptables son preferidas a título individual, siendo especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (I) tienen por lo menos dos átomos de C asimétricos y por ello pueden existir en forma de mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereoisómeros o en forma de compuestos ópticamente puros. Son preferidos los compuestos que son derivados de ácidos 3R,4R-pirrolidina-3,4-dicarboxílicos. Una forma preferida de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) definida anteriormente, caracterizada por la fórmula (Ia)



- 15 -

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 y X tienen los significados definidos anteriormente, y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son compuestos preferidos de la fórmula (I) aquellos, en los que R^1 es hidrógeno, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, CN-alquilo inferior, HC(O)-, alquilo inferior-C(O)-, alcoxi inferior-C(O)-, alcoxi inferior-C(O)-alquilo inferior, NH_2 -C(O)-alquilo inferior, alquilo inferior-NH-C(O)-alquilo inferior, NH_2 -SO₂, alquilo inferior-SO₂, fluor-alquilo inferior-SO₂, N(alquilo inferior)₂-SO₂ o pirrolidino-C(O)-. Son más preferidos los compuestos definidos anteriormente, en los que R^1 es alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alquilo inferior-SO₂, fluor-alquilo inferior-SO₂, N(alquilo inferior)₂-SO₂, alcoxi inferior-C(O)- o HC(O)-, siendo especialmente preferidos los compuestos definidos anteriormente, en los que R^1 es 2,2-difluor-etilo, etanosulfonilo, metanosulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, 2,2,2-trifluor-etilsulfonilo, isopropilo, $N(CH_3)_2$ -SO₂, etoxi-carbonilo o formilo.

En otra forma preferida de ejecución de la presente invención, R^2 es hidrógeno. Son preferidos además los compuestos definidos anteriormente, en los que R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, NH_2 , alcoxi inferior y fluor-alcoxi inferior o R^3 es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno o R^3 es piridinilo opcionalmente sustituido por halógeno o R^3 es indolilo. Son especialmente preferidos aquellos compuestos, en los que R^3 es fenilo sustituido por

halógeno o R^3 es piridinilo sustituido por halógeno. Con preferencia especial, R^3 es 4-cloro-fenilo o 5-cloro-piridin-2-ilo.

En otra forma preferida de ejecución de la presente
5 invención, R^4 es hidrógeno. Otra forma preferida de ejecución de la presente invención se refiere un compuestos de la fórmula (I) definida anteriormente, en la que X es C- R^6 y R^6 tiene el significado definido anteriormente. X es con preferencia C- R^6 y R^5 , R^6 , R^7 y R^8 con independencia entre sí
10 se eligen entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno. Con mayor preferencia, X es C- R^6 , R^6 es halógeno, R^5 , R^7 y R^8 son hidrógeno. X es con preferencia especial C- R^6 , R^6 es flúor, R^5 , R^7 y R^8 son hidrógeno.

La invención abarca en especial aquellos compuestos de
15 la fórmula (I) descrita anteriormente, en la que R^9 es arilo, heterociclilo o heteroarilo. Son preferidos aquellos compuestos, en los que R^9 es heteroarilo. Un grupo heteroarilo preferido para R^9 es uno que se elige entre el grupo formado por furilo, piridilo, piridazinilo, oxo-piridazinilo,
20 pirimidinilo, 2-oxo-piridinilo, 2-oxo-pirimidinilo pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo y indazolilo. Es preferido en particular el 2-oxo-
25 2H-piridin-1-ilo.

Son compuestos especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I) descritos en los ejemplos en forma de

compuestos individuales así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) son aquellos que se eligen entre el grupo formado por:

- 5 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-(2,2-difluor-etil)-
- 10 pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-sulfamoil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-sulfamoil-pirrolidina-
- 15 3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-etanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 20 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-
- 25 3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-isopropil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

- 18 -

- 3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfo-
nil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-pi-
5 ridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-
pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-
il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metilcarbamoilmetil-
pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 10 (3R,4R)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-
piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de
metilo,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-
il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-(2-hidroxi-etil)-pi-
15 rrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-
il)-fenil]-amida] del ácido trans-(3RS,4RS)-1-metanosulfonil-
pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(3-metoxi-2-oxo-2H-
20 piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfo-
nil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[4-(3-metoxi-2-oxo-2H-piridin-1-
il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-acetil-pirrolidina-3,4-
dicarboxílico,
- 25 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-
il)-fenil]-amida] del ácido trans-(3RS,4RS)-1-cianometil-pi-
rrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-

- 19 -

- il)-fenil]-amida} del ácido trans-(3RS,4RS)-1-carbamoilmetil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido trans-(3RS,4RS)-1-(3,3,3-tri-
5 fluor-propil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-formil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-3-fluor-fenil)-amida] 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-pi-
10 ridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonyl-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-2-fluor-fenil)-amida] 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonyl-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 15 trans-(3RS,4RS)-{3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-il}-acetato de etilo,
- 3-[(3-fluor-4-metoxi-fenil)-amida] 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfo-
20 nil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) 4-[(1H-indol-5-il)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonyl-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(2-amino-4-cloro-fenil)-amida] 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonyl-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
25 nil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) 4-[(4-metoxi-fenil)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonyl-pi-

- 20 -

- rrolidina-3,4-dicarboxílico,
3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[(3-fluor-4-morfolin-4-il-fenil)-
amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-di-
carboxílico,
- 5 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[(2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-
il)-fenil)-amida] del ácido (3S,4S)-1-metanosulfonil-pirro-
lidina-3,4-dicarboxílico,
3-[(3-cloro-4-metoxi-fenil)-amida] 4-[(2-fluor-4-(2-oxo-2H-
piridin-1-il)-fenil)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfo-
10 nil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
3-[(4-cloro-fenil)-metil-amida] 4-[(2-fluor-4-(2-oxo-2H-pi-
ridin-1-il)-fenil)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-
pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
3-[(2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil)-amida] 4-[(1H-
15 indazol-5-il)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pi-
rrolidina-3,4-dicarboxílico,
3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[(3-fluor-4-[1,2,4]triazol-1-il-
fenil)-hidroxi-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pi-
rrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 20 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[(3-fluor-4-(2-metil-imidazol-1-
il)-fenil)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirro-
lidina-3,4-dicarboxílico,
3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[(3-fluor-2'-metilsulfanil-bife-
nil-4-il)-amida] del ácido (3R,4R)-pirrolidina-3,4-dicarbo-
25 xílico,
3-[(2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil)-amida] 4-[(4-me-
toxi-fenil)-metil-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-
pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

- 21 -

3-(4-cloro-bencilamida) 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} 4-[(4-trifluormetoxi-fenil)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

10 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(2,2,2-trifluor-etano-sulfonil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-dimetilsulfamoil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

15 (3R,4R)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de etilo,

(3R,4R)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de propilo,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(pirrolidina-1-carbonil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

25 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[2,6-difluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(6-oxo-6H-piridazin-

- 22 -

- 1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 5 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida}, del ácido (3R,4R)-1-propanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico y
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(2-fluor-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 10 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 15 (3R,4R)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo,
- 3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 20 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3S,4S)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[4-(2,5-dihidro-pirrol-1-carbonil)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 25 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[3-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-

- 23 -

- 3,4-dicarboxílico,
3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[3-(4-metil-piperazina-1-sul-
fonil)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-
pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 5 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[4-(morfolina-4-carbonil)-fe-
nil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-
3,4-dicarboxílico,
3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[4-(4-metil-piperazina-1-carbo-
nil)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirro-
10 lidina-3,4-dicarboxílico,
3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[4-(tiomorfolina-4-carbonil)-fe-
nil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-
3,4-dicarboxílico,
3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[4-(4-etil-piperazina-1-carbo-
15 nil)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirro-
lidina-3,4-dicarboxílico,
3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[4-(4,4-difluor-piperidina-1-
carbonil)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-
pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
20 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[4-(4-fluor-piperidina-1-carbo-
nil)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirro-
lidina-3,4-dicarboxílico,
3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[4-(1-oxi-piridin-2-il)-fenil]-
amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-
25 dicarboxílico,
3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-pi-
ridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(2,2-difluor-
etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

- 24 -

3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-isopropil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Son compuestos especialmente preferidos de la fórmula (I) los elegidos entre el grupo formado por:

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-(2,2-difluor-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

10 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-etanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

15 dina-3,4-dicarboxílico,
3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-isopropil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

20 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-formil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

25 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-(2,2,2-trifluor-etano-sulfonil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-dimetilsulfamoil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

(3R,4R)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de etilo y

10 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-propanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-(2,2-difluor-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-isopropil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

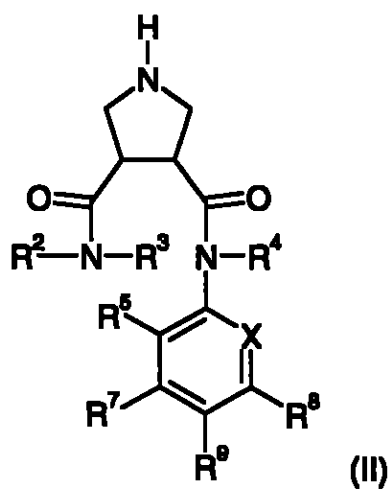
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Se observará que los compuestos de la fórmula general (I) de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para obtener derivados que son capaces de convertirse de nuevo "in vivo" en los compuestos originales.

La invención se refiere además a un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula (I) ya definidos antes, dicho proceso consiste en:

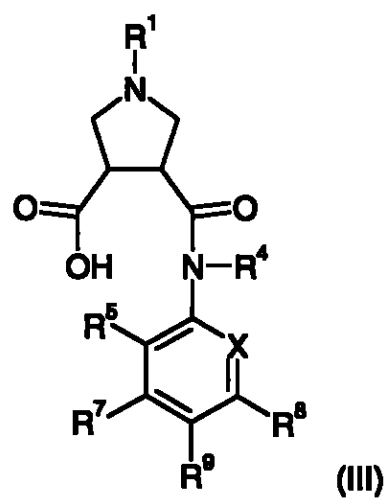
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)

- 26 -



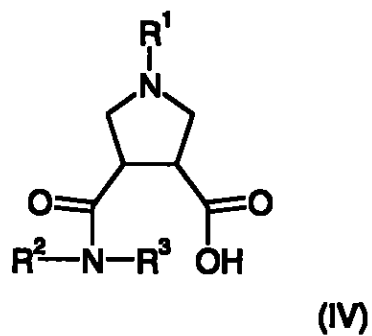
con un compuesto LG-R¹ o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III)



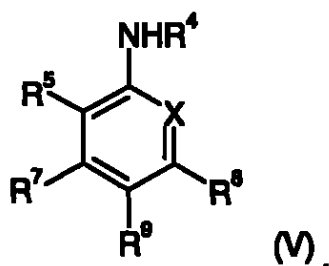
5 con un compuesto NHR²R³ o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)



con un compuesto de la fórmula (V)

- 27 -



en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 y X tienen los significados definidos anteriormente y LG es un grupo saliente.

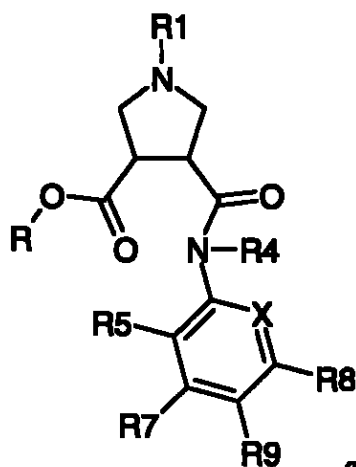
5 La reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto $LG-R^1$ se lleva a cabo de modo conveniente en un disolvente, por ejemplo diclorometano, THF, acetonitrilo, DMF, DMA, DMSO, NMP, etc. con bases del tipo DIEA, trietilamina, piridina, N-metilmorfolina, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 ,
 10 etc. Los grupos saliente idóneos son bien conocidos en la técnica, por ejemplo halogenuros, triflatos, para-nitrofenolatos o -mesilatos.

Las condiciones idóneas para la reacción de un compuesto de la fórmula (III) con un compuesto NHR^2R^3 o de un
 15 compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula (V) son perfectamente conocidas de los expertos en la materia. Dichas reacciones pueden llevarse a cabo en un disolvente por ejemplo del tipo diclorometano, DMF, acetonitrilo, THF, NMP, DMA, etc. y en presencia de un reactivo
 20 que active la adición de amida, por ejemplo el EDC, DIC, DCC, CDI, TBTU, HBTU, EEDQ, CIP, HOBT, HATU, PyBOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, TFFH, cloruro de isobutilcarbamoilo, etc. a una temperatura idónea que puede elegirse por ejemplo en el intervalo de $-10^\circ C$ a $120^\circ C$.

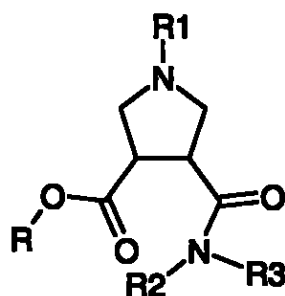
- 28 -

Además, la invención se refiere también a otro proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) ya definidos anteriormente, dicho proceso consiste en:

d) hace reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) o (VIII)



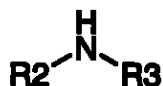
(VI)



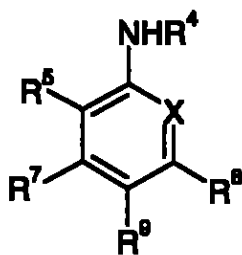
(VIII)

5

con un compuesto de la fórmula (VII) o (V), respectivamente:



(VII),



(V)

en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 y X tienen los significados definidos anteriormente, LG es un grupo saliente
10 y R es alquilo inferior, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo inferior.

Las condiciones idóneas para la reacción de un compuesto de la fórmula (VI) con un compuesto NHR^2R^3 son perfectamente conocidas de los expertos en la materia. Dichas
15 reacciones pueden llevarse a cabo en un disolvente por ejemplo del tipo DMF, acetonitrilo, THF, tolueno, heptano y en presencia de una base fuerte, del tipo trialquil-aluminio,

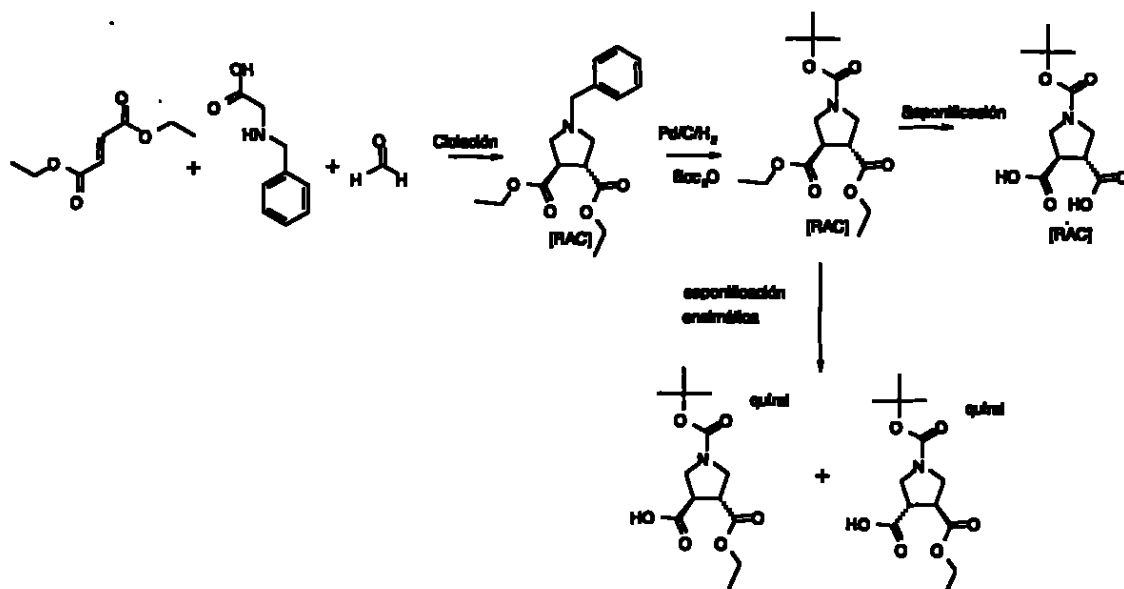
- 29 -

NaH, LiHMDS, KHMDS, a una temperatura idónea, que puede elegirse por ejemplo en el intervalo de -10°C a 120°C .

En todas las descripciones generales de reacción se puede evitar el proceso de saponificación. Las reacciones que
5 partiendo de un éster permiten obtener las amidas correspondientes son también posibles mediante la serie de reacciones de 2c) a 2f).

Procesos generales de síntesis

1. Síntesis del andamio de ácido pirrolidina-3,4- 10 dicarboxílico:



Procedimiento general:

Se condensa un derivado de glicina protegida sobre N, por ejemplo la N-bencil-glicina, con una fuente de
15 formaldehído, por ejemplo el paraformaldehído, en un disolvente idóneo, por ejemplo el benceno, tolueno, xileno, DMF, DMA, DMSO o acetonitrilo, a una temperatura elevada, comprendida entre 60 y 150°C para obtener la correspondiente

- 30 -

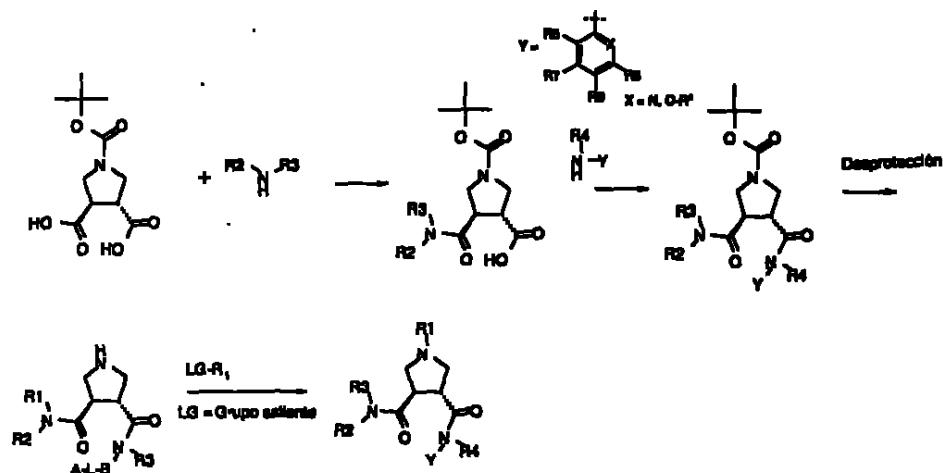
azometina-ilida. Se somete este compuesto a reacciones de cicloadición con un éster apropiado del ácido fumárico, por ejemplo el correspondiente éster de dietilo o éster de dimetilo, en un procedimiento de reactor único, obteniéndose la correspondiente mezcla racémica trans protegida sobre N de pirrolidina-3,4-dicarboxilatos. Se sustituye el grupo protector de N por el correspondiente grupo protector Boc o Z por eliminación del primer grupo protector, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica. Para ello se disuelve la pirrolidina protegida en un disolvente idóneo, por ejemplo metanol, etanol, THF o acetato de etilo, y después se añade a la mezcla un catalizador del tipo Pd/C (por ejemplo al 10%). A continuación se aplica una presión de hidrógeno para eliminar el primer grupo protector del N. Seguidamente se protege de nuevo la amina libre por adición de Boc₂O o Z-Cl, respectivamente.

La última etapa consiste en la saponificación completa del diéster del diácido en cuestión. Se disuelve el diéster de pirrolidina en un sistema apropiado de disolvente, por ejemplo el metanol, etanol, THF, 1,4-dioxano, agua o mezclas de los anteriores y se añade una base del tipo LiOH, NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃ o Cs₂CO₃. Puede efectuarse una monohidrólisis empleando enzimas enantioselectivas o bases quirales en disolventes idóneos, ya mencionados, o en sistemas acuosos tamponados.

2. Modificaciones del andami de pirrolidina:

a) Partiendo de ácidos N-Boc-pirrolidina-3,4-dicarboxílicos, se realiza la introducción de R²-NH-R³

- 31 -



Procedimiento general:

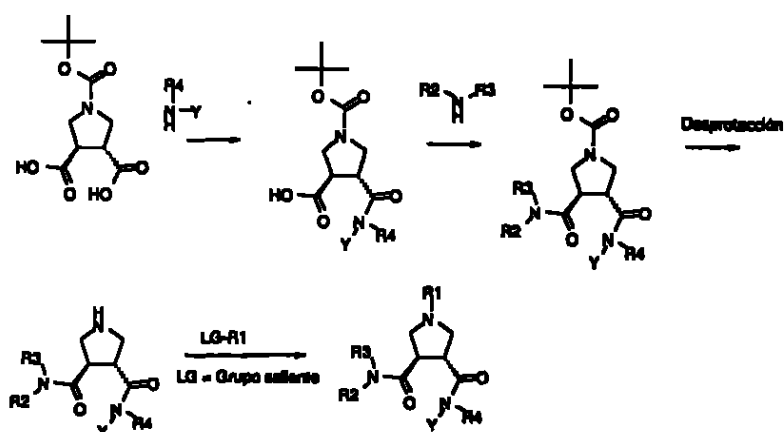
Se disuelve el ácido pirrolidina-3,4-dicarboxílico protegido sobre N en un disolvente idóneo, por ejemplo dicloro-
 5 metano, DMF, acetonitrilo, THF, NMP, DMA, etc. y se activa con un reactivo de adición de amida, del tipo EDC, DIC, DCC, CDI, TBTU, HBTU, EEDQ, CIP, HOBT, HATU, PyBOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, TFFH, etc. entre $-10^{\circ}C$ y $120^{\circ}C$. Por adición de una
 10 cantidad comprendida entre uno y dos equivalentes de la amina R^2-NH-R^3 se obtiene la correspondiente monoamida después de una reacción de 0,5-120 h a una temperatura de $-10^{\circ}C$ a $120^{\circ}C$. Repitiendo esta reacción utilizando los mismos reactivos de adición, ya mencionados, o transformando el ácido en el correspondiente cloruro o anhídrido, cloruro de tionilo,
 15 cloruro de isobutilcarbamoilo o reactivos similares, con el R^4-NH-Y se obtiene la diamida correspondiente.

Después de realizar la desprotección en condiciones estándar, por ejemplo mediante tratamiento con ácidos (por ejemplo. HCl, ácido trifluoracético, HBr en ácido acético
 20 glacial) o hidrogenación en caso del grupo protector Z, se

- 32 -

hace reaccionar la pirrolidina-1,3-dicarboxamida sin protección con reactivos idóneos para introducir el R^1 . Los reactivos idóneos $LG-R^1$ comprenden los halogenuros de alquilo (cloruros, bromuros, yoduros), triflatos, para-nitro-
 5 fenolatos, mesilatos, cloruros de ácido, cloruros de ácido sulfónico, cloruros de carbamoilo, sulfamidas, cloruros de sulfamidoilo, aldehídos, cetonas, etc. y puede efectuarse la reacción en disolventes del tipo diclorometano, THF, acetonitrilo, DMF, DMA, DMSO, NMP, etc. con bases del tipo DIEA,
 10 trietilamina, piridina, N-metilmorfolina, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , etc.

b) Partiendo de ácidos N-Boc-pirrolidina-3,4-dicarboxílicos, se realiza la introducción de R^4-NH-Y

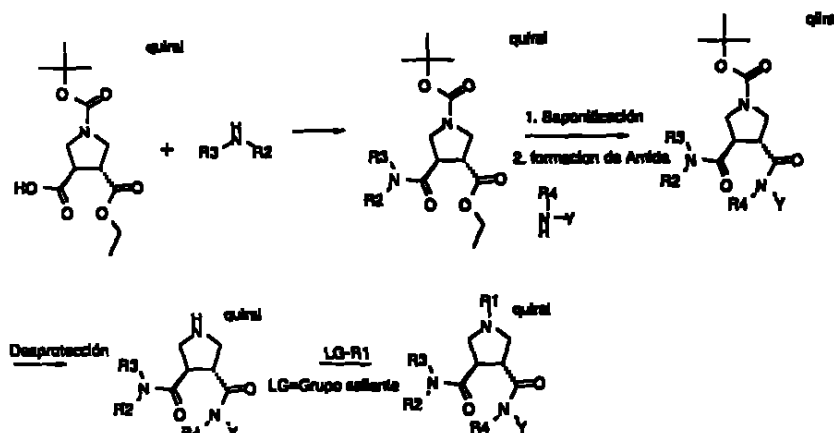


15 *Procedimiento general:*

De modo similar al apartado 2a) pero con un orden distinto en la serie de reacciones.

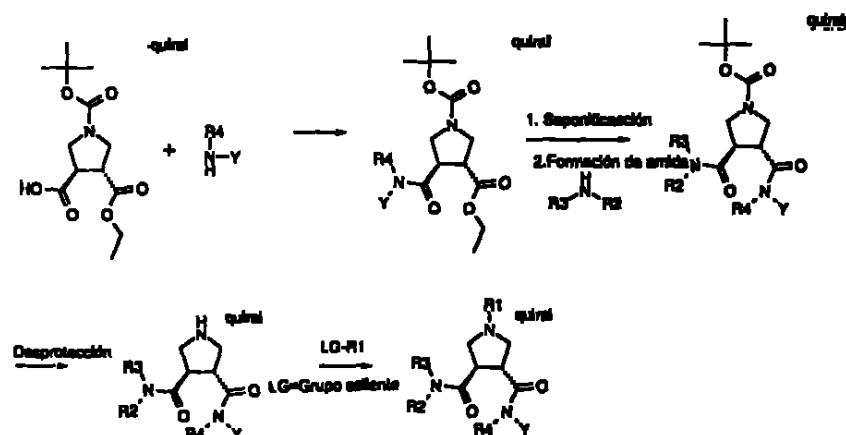
c) Partiendo del R,R-N-Boc-pirrolidina-3,4-dicarboxilato de 3-etilo, se realiza la introducción del R^2-NH-R^3

- 33 -

**Procedimiento general:**

De modo similar al apartado 2a) pero con un orden distinto en la ejecución de la serie de reacciones y saponificación en la etapa 2 del modo descrito en el procedimiento 1.

d) Partiendo del *R,R*-N-Boc-pirrolidina-3,4-dicarboxilato de 3-etilo, se efectúa la introducción de R^4-NH-Y



10

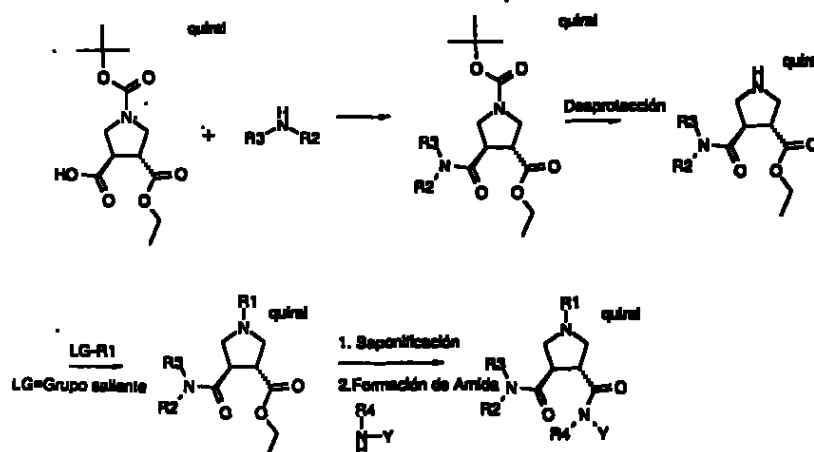
Procedimiento general:

De modo similar al descrito en el apartado 2c) pero con un orden distinto en la ejecución de la serie de reacciones.

e) Partiendo del *R,R*-N-Boc-pirrolidina-3,4-dicarboxi-

- 34 -

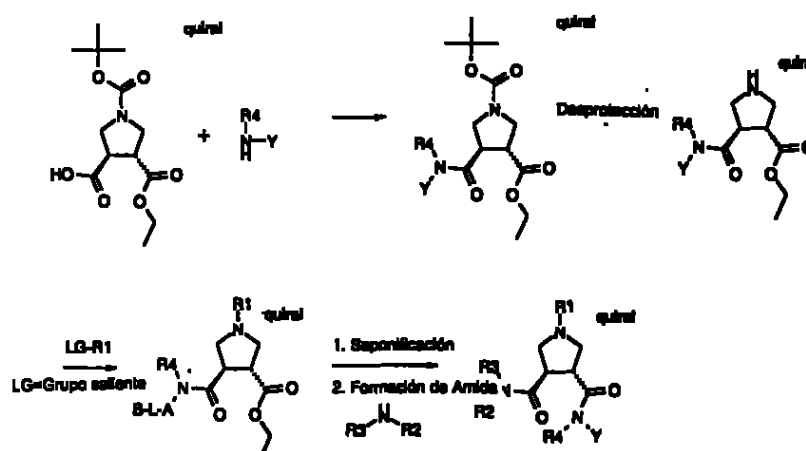
lato de 3-etilo, se efectúa la introducción de R^2 -NH- R^3 y R^1



Procedimiento general:

De modo similar al descrito en el apartado 2c) pero con un orden distinto en la ejecución de la serie de reacciones.

f) Partiendo del *R,R*-N-Boc-pirrolidina-3,4-dicarboxilato de 3-etilo, se introducen el R^4 -NH-Y y R^1



Procedimiento general:

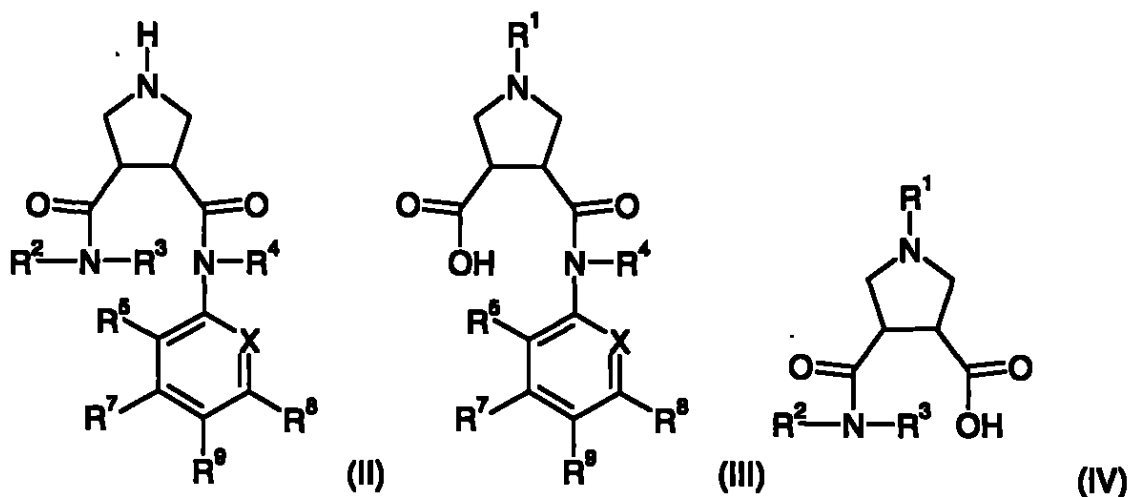
De modo similar al descrito en el apartado 2c) pero con un orden distinto en la ejecución de la serie de reacciones.

Pueden llevarse a cabo reacciones similares con los enantiómeros *S,S* correspondientes.

- 35 -

En el supuesto de que su obtención no se haya descrito en los ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) así como todos los productos intermedios pueden obtenerse con arreglo a métodos similares o con arreglo a los métodos descritos anteriormente. Los materiales de partida son productos comerciales o son compuestos ya conocidos de la técnica.

La invención se refiere además a compuestos de la fórmula (I) ya definidos anteriormente, cuando se obtienen por un procedimiento descrito anteriormente. En otra forma de ejecución, la invención se refiere a los compuestos intermedios, los compuestos de la fórmula (II), (III) o (IV):



en las que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ y X tienen los significados definidos anteriormente.

Tal como se ha descrito antes, los compuestos de la fórmula (I) son compuestos activos que inhiben al factor de coagulación Xa. Por consiguiente, estos compuestos influyen tanto en activación plaquetaria, inducida por este factor, como en la coagulación plasmática de la sangre. Inhiben además la formación de coágulos y pueden utilizarse para el

- 36 -

tratamiento y/o prevención de trastornos trombóticos, entre otros por ejemplo trombosis venosa y arterial, trombosis de venas profundas, enfermedad oclusiva de arterias periféricas (PAOD), angina de pecho inestable, infarto de miocardio, 5 enfermedad arterial coronaria, embolia pulmonar, apoplejía (trombosis cerebral) debida a la fibrilación atrial, enfermedades inflamatorias y arteriosclerosis. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse además para el tratamiento de taponamiento vascular agudo asociado con la 10 terapia trombolítica y restenosis, por ejemplo después de una angioplastia coronaria transluminal (PTCA) o de injerto de "bypass" de las arterias coronarias o periféricas y para mantener abierto el acceso vascular en pacientes de hemodiálisis de larga duración. Los inhibidores del factor Xa 15 de esta invención pueden formar parte de una terapia de combinación con un anticoagulante que tenga un modo de acción diferente o con un inhibidor de agregación plaquetaria o con un agente trombolítico. Estos compuestos tienen además efectos sobre células tumorales y previenen metástasis. 20 Pueden utilizarse, pues, como agentes antitumorales.

La indicación preferida es la prevención y/o tratamiento de trastornos trombóticos, en especial la trombosis arterial o la trombosis de venas profundas.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contengan un compuesto definido anteriormente y 25 un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

La invención comprende igualmente a los compuestos descritos anteriormente, destinado al uso de sustancias

- 37 -

terapéuticamente activas, en especial de sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con el factor de coagulación Xa, en especial sustancias terapéuticamente activas para el
5 tratamiento y/o profilaxis de trastornos trombóticos, trombosis arterial, trombosis venosa, trombosis de venas profundas, enfermedad oclusiva de arterias periféricas, angina de pecho inestable, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, embolia pulmonar, apoplejía debida a la
10 fibrilación atrial, enfermedades inflamatorias, arteriosclerosis, taponamiento vascular agudo asociado con una terapia trombolítica o restenosis y/o tumores.

En otra forma preferida de ejecución, la invención se refiere a un método para el tratamiento terapéutico y/o
15 profiláctico de enfermedades asociadas con el factor de coagulación Xa, en especial para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos trombóticos, trombosis arterial, trombosis venosa, trombosis de venas profundas, enfermedad oclusiva de arterias periféricas, angina de pecho
20 inestable, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, embolia pulmonar, apoplejía debida a la fibrilación atrial, enfermedades inflamatorias, arteriosclerosis, taponamiento vascular agudo asociado a una terapia trombolítica o restenosis y/o tumores, dicho método consiste en administrar
25 un compuesto definido anteriormente a una persona humana o a un animal.

La invención contempla además el uso de los compuestos definidos anteriormente para el tratamiento terapéutico y/o

- 38 -

profiláctico de enfermedades asociadas al factor de coagulación Xa, en particular para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos trombóticos, trombosis arterial, trombosis venosa, trombosis de venas profundas, enfermedad
5 oclusiva de arterias periféricas, angina de pecho inestable, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, embolia pulmonar, apoplejía debida a la fibrilación atrial, enfermedades inflamatorias, arteriosclerosis, taponamiento vascular agudo asociado a una terapia trombolítica o restenosis
10 y/o tumores.

La invención se refiere además al uso de los compuestos definidos anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades asociadas al factor de coagulación Xa, en
15 particular para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos trombóticos, trombosis arterial, trombosis venosa, trombosis de venas profundas, enfermedad oclusiva de arterias periféricas, angina de pecho inestable, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, embolia pulmonar,
20 apoplejía debida a la fibrilación atrial, enfermedades inflamatorias, arteriosclerosis, taponamiento vascular agudo asociado a una terapia trombolítica o restenosis y/o tumores. Dichos medicamentos contienen un compuesto descrito anteriormente.

25 La inhibición del factor de coagulación Xa con los compuestos de la presente invención puede demostrarse mediante un ensayo sobre sustrato peptídico cromogénico que se describe seguidamente.

- 39 -

La actividad del factor Xa se mide espectrofotométricamente en placas de microvaloración en un volumen final de 150 μ l aplicando las condiciones siguientes: se estudia la inhibición del factor Xa humano (Enzyme Research Laboratories) en una concentración enzimática de 3 nM utilizando el sustrato cromogénico S-2222 (Chromogenix AB, Mölndal, Suecia) en una concentración de 200 nM. La cinética de la reacción de la enzima y del sustrato es lineal tanto en lo que se refiere al tiempo como a la concentración de la enzima. Se disuelven los inhibidores en DMSO y se comprueban en diversas concentraciones hasta 100 μ M. Se diluyen los inhibidores empleando un tampón HNPT que contiene HEPES 100mM, NaCl 140 mM, PEG 6000 al 0,1% y Tween 80 al 0,02%, pH 7,8. El seguimiento de la eliminación del S-2222 por el factor Xa humano se realiza a 405 nm durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se determina la velocidad de la reacción mediante un aparato autolector (autoreader) a partir de la pendiente del ajuste de regresión lineal de 7 puntos temporales (1 minuto). La velocidad inicial de cada concentración de inhibidor se determina por la pendiente de por lo menos 4 puntos temporales en la fase lineal mediante un ajuste de regresión lineal (mOD/min²). Se calculan las constantes de disociación aparente K_i con arreglo a Cheng y Prusoff [Cheng, Y. C. y Prusoff, W. H., Relación entre la constante de inhibición (K_i) y la concentración del inhibidor que produce una inhibición del 50 por ciento (IC_{50}) de una reacción enzimática, *Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 3099-3108] sobre la base de la IC_{50} y de la K_m respectivas, determinadas

- 40 -

previamente ($K_i = IC_{50}/(1+S/K_m)$). La K_m del sustrato empleado se determina en condiciones de ensayo por lo menos con 5 concentraciones de sustrato, situadas entre 0,5 y 15 veces la K_m [Lottenberg R., Hall J.A., Blinder M., Binder E.P., Jackson C.M., La acción de la trombina en sustratos peptídicos de p-nitroanilida. Selectividad de sustrato y examen de la hidrólisis en diferentes condiciones de reacción. Biochim. Biophys Acta, 15 de feb. de 1983, 742(3), 539-57]. con arreglo a Eadie [Eadie G.S.. La inhibición de la colina-esterasa por acción de la fisostigmina y prostigmina, J. Biol. Chem. 1942, 146, 85-93.]. La K_m del S-2222 se sitúa en 613 μM .

La actividad de sustancias de peso molecular bajo puede caracterizarse, además, por el ensayo de coagulación llamado "tiempo de protrombina" (PT). Se preparan las sustancias en forma de solución 10 mM en DMSO y después se ajustan a la dilución deseada agregando la oportuna cantidad del mismo disolvente. A continuación se introducen en el recipiente de muestras específico del instrumento 0,25 ml de plasma humano (obtenido a partir de sangre total anticoagulada con 1/10 de volumen de citrato Na 108 mM). En cada caso se mezclan 5 μl de la serie de diluciones de la sustancia con el plasma introducido. Esta mezcla de plasma/inhibidor se incuba a 37°C durante 2 minutos. Seguidamente se pipetea al dispositivo semiautomático (ACL, Automated Coagulation Laboratory (Instrument Laboratory)) 50 μl de la mezcla de plasma/inhibidor al recipiente de medición. Se inicia la reacción de coagulación por adición de 0,1 ml de Dade Innovin (factor

hístico recombinante humano combinado con tampón cálcico y fosfolípidos sintéticos, Dade Behring Inc., n° de catálogo B4212-50). Se determina fotoópticamente en el ACL el tiempo de reticulación de la fibrina. Se determina la concentración
5 de inhibidor que provoca la duplicación del tiempo de coagulación, ajustando los datos a una regresión exponencial (XLfit).

Los compuestos de la presente invención pueden caracterizarse además por el tiempo de activación parcial de
10 tromboplastina (aPTT). Este ensayo de coagulación puede llevarse a cabo por ejemplo en un analizador automático de sistema de coagulación ACL 300 (Instrumentation Laboratory). Se preparan las sustancias en forma de una solución 10 mM en DMSO y después se diluyen hasta la concentración deseada
15 añadiendo la oportuna cantidad del mismo disolvente. Se efectúa el ensayo en un reactivo Dade® Actin® FS Activated PTT (fosfatidas de soja purificadas en ácido elágico $1,0 \times 10^{-4}$ M, estabilizantes y conservantes, Dade Behring Inc., n° de catálogo B4218-100). A continuación se pinchan partes
20 alícuotas de 0,25 ml de plasma humano (obtenidas de sangre total anticoagulada con un volumen 1/10 de citrato Na 108 mM) con 5 μ l del compuesto a ensayar por lo menos en 6 concentraciones. Se incuban 50 μ l de plasma a 4°C que contienen un volumen 1/50 de inhibidor en el disolvente junto
25 con 50 μ l de reactivo Dade® Actin® FS Activated PTT en agua a 37°C durante 3 min., después se añaden 50 μ l de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 25 mM en agua a 37°C. Se determina fotoópticamente con el ACL el tiempo de reticulación de la fibrina. Se determina la

- 42 -

concentración de inhibidor que provoca la duplicación del tiempo de coagulación APTT, ajustando para ello los datos a una regresión exponencial (XLfit).

Los valores K_i de los compuestos activos de la presente invención se sitúan con preferencia entre 0,001 to 50 μM , en especial entre 0,001 y 1 μM . Los valores PT se sitúan con preferencia entre 1 y 100 μM , en especial entre 1 y 10 μM . Los valores aPTT se sitúan con preferencia entre 1 y 100 μM , en especial entre 1 y 10 μM .

Ejemplo	K_i [μM] factor X_a
1	0,025
26	0,022

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas revestidas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones inyectables o de suspensiones o soluciones para infusión o por vía tópica, por ejemplo en forma de ungüentos, cremas o aceites. Es preferida la administración oral.

La fabricación de los preparados farmacéuticos puede efectuarse por métodos con los que cualquier experto en la

- 43 -

materia está ya familiarizado, que consisten en incorporar los compuestos descritos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma
5 de administración galénica junto con materiales excipientes idóneos, sólidos o líquidos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos usuales.

En calidad de materiales excipientes idóneos se
10 contemplan no solo los materiales excipientes inorgánico, sino también los materiales excipientes orgánicos. Por ejemplo, como materiales excipientes de tabletas, tabletas revestidas, grageas y cápsulas de gelatina dura se pueden utilizar la lactosa, el almidón de maíz o los derivados del
15 mismo, el talco, el ácido esteárico o sus sales. Los materiales excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (en función de la naturaleza del ingrediente activo puede que no sea
20 necesaria la adición de ningún excipiente a las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido, etcétera. Los materiales excipientes idóneos para las soluciones inyec-
25 tables son, por ejemplo, el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina y los aceites vegetales. Los materiales excipientes idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas,

- 44 -

los polioles semilíquidos y líquidos. Los materiales excipientes idóneos para preparados tópicos son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los
5 alcoholes grasos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

Como adyuvantes farmacéuticos se toman en consideración los estabilizantes, conservantes, humectantes y emulsionantes habituales, los agentes que mejoran la consistencia, los
10 agentes que mejoran el sabor, las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes y agentes enmascarantes y los antioxidantes.

La dosificación de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de amplios límites en función de la enfermedad
15 que se pretende controlar, de la edad y del estado de salud individual del paciente y del modo de administración y deberá ajustarse, obviamente, a las peculiaridades del paciente en cada caso particular. Para un paciente adulto se toma en consideración una dosis diaria de 1 a 1000 mg, en especial de
20 1 a 300 mg. En función de la gravedad de la enfermedad y del perfil farmacocinético preciso del compuesto, este podría administrarse en una o varias unidades de dosificación diarias, por ejemplo en 1-3 unidades.

De modo conveniente, los preparados farmacéuticos
25 contienen 1-500 mg, con preferencia 1-100 mg, de un compuesto de la fórmula I.

- 45 -

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención con mayor detalle. En modo alguno se pretende limitar con ellos el alcance de la invención.

Ejemplos

5 Ejemplo 1

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido trans-(3RS,4RS)-1-metano-sulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Con arreglo al método general 2a)

10 Etapa 1: trans-(3RS,4RS)-1-bencil-pirrolidina-3,4-dicarboxilato de dietilo 1a

Se disuelve el fumarato de dietilo (21,6 g; 0,126 moles) en tolueno (900 ml) y se calienta a 105 °C. Se añade en 4 porciones una mezcla de N-bencilglicina (25 g; 0,151 moles) y paraformaldehído (25,36 g; 0,844 moles) a la solución mantenida en reflujo. Una vez finalizada la adición se calienta la mezcla a 105°C durante 18 h. A continuación se concentra la mezcla hasta sequedad y se suspende el residuo en n-hexano. Se separa por filtración el material insoluble y se concentra la solución restante por evaporación a sequedad. Se utiliza el producto en bruto para la etapa siguiente sin más purificación. Rendimiento: 32,5 g (70,3 %), EM-ESI: m/z = 306 [M+H]⁺.

25 Etapa 2: trans-(3RS,4RS)-pirrolidina-1,3,4-tricarboxilato de tert-butilo y dietilo 1b

En atmósfera de argón se disuelven el compuesto 1a (32,5 g; 0,106 moles) y el dicarbonato de di-tert-butilo (24,4 g; 0,112 moles) en etanol (650 ml). A continuación se

- 46 -

añade paladio sobre carbón (al 10%; 3,4 g; 0,0034 moles) en atmósfera de argón y se sustituye la atmósfera de argón por una atmósfera de hidrógeno. Después de 2 h a 25°C se da por finalizada la hidrogenación y se separa por filtración el
5 paladio sobre carbón. Se concentra el líquido filtrado por evaporación a sequedad y se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice (700 g) empleando como eluyente una mezcla 2/1 de n-heptano/acetato de etilo. Rendimiento: 25,4 g (75,7 %), EM-ESI: $m/z = 316 [M+H]^+$.

10 Etapa 3: trans-(3RS,4RS)-pirrolidina-1,3,4-tricarboxilato de tert-butilo 1c

Se disuelve el compuesto 1b (1 g, 3,17 mmoles) en THF (8 ml) y se le añaden 80 ml de agua. Se sumerge la mezcla reaccionante en un baño de agua-hielo y se enfría a 0°C. A
15 esta mezcla reaccionante se le añaden 96 ml de NaOH 0,25 N en pequeñas porciones, con agitación, hasta que se detecta por cromatografía de capa fina que se ha consumido por completo el diéster de partida. Se agita la mezcla reaccionante a la misma temperatura durante un tiempo de 30 min a 1 h y se
20 acidifica con HCl 1 N a 0 °C, se satura con NaCl, se extrae cuatro veces con acetato de etilo (100 ml cada vez) y se seca con sulfato sódico. Se concentra la fase orgánica a sequedad y se seca con vacío. Rendimiento: 0,68 g (82,7%), EM-ESI: $m/z = 258 [M-H]^-$.

25 Etapa 4: trans-(3RS,4RS)-4-(4-clorofenilcarbamoil)-pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo 1d

Se suspende el compuesto 1c (2,25 g; 9 mmoles) en acetonitrilo (30 ml) y se le añade a 25°C la N,N-diisopropil-

- 47 -

etil-amina (3,03 ml; 17 mmoles). Pasados 20 min se obtiene una solución transparente y se le añaden el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida EDCI (2,0 g; 10 mmoles) y el 1-hidroxibenzotriazol HOBt (1,41 g; 10 mmoles).
5 Se agita a 25°C durante 30 min y se añade a la mezcla reaccionante la 4-cloroanilina (1,11 g; 9 mmoles). Se agita la mezcla a 25°C durante 18 h, se concentra por evaporación a sequedad y se disuelve el residuo en acetato de etilo (100 ml). Se lava la fase orgánica con HCl 0,1 N (2 x 100 ml),
10 agua y salmuera y se seca con Na₂SO₄. Se filtra la fase orgánica y se concentra el líquido filtrado a sequedad. Rendimiento: 1,08 g (33,7%), EM-ESI: m/z = 368 [M-H]⁻, modelo de Cl.

Etapas 5: 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona
15 En atmósfera de argón se disuelven la 4-bromo-2-fluoranolina (13,0 g; 68 mmoles), la 2-hidroxipiridina (9,11 g; 96 mmoles) y la 8-hidroxiquinolina (1,5 g; 10 mmoles) en DMSO (40 ml). A esta solución se le añaden el K₂CO₃ (10,4 g; 75 mmoles) y el CuI (1,95 g; 10 mmoles) y se agita vigorosa-
20 mente la suspensión resultante en atmósfera de argón a 150°C durante 18 h. Se concentra la mezcla a sequedad a presión reducida y se cromatografía el residuo final a través de gel de sílice (400 g) empleando como eluyente una mezcla de diclorometano/metanol. Se recristaliza el producto en bruto
25 resultante en éter de dietilo, obteniéndose un sólido de color blanco mate. Rendimiento: 2,80 g (20,0 %), EM-ESI: m/z = 205 [M+H]⁺.

- 48 -

Etapla 6: clorhidrato de la 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-
{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido
trans-(3RS,4RS)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico 1f

Se disuelve el compuesto 1d (0,8 g; 2 mmoles) en
5 cloruro de tionilo (3,93 ml; 54 mmoles), se agita a 25°C
durante 30 min y se añade con enfriamiento la 1-(4-amino-3-
fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona (compuesto 1e, 0,443 g; 2
mmoles). Se agita la mezcla a 25°C durante 18 h, se concentra
a sequedad y se recristaliza en éter de dietilo, obteniéndose
10 el compuesto 1f en forma de clorhidrato en forma de sólido
ligeramente marrón. Rendimiento: 0,872 g (81,8 %), EM-ESI:
m/z = 455 [M+H]⁺, modelo de Cl.

Etapla 7: 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-
oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido trans-(3RS,4RS)-
15 1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico 1g

Se disuelve el compuesto 1f (80,3 mg; 0,177 mmoles) en
acetonitrilo (3 ml) y se añade la N,N-diisopropil-etil-amina
(45,75 mg; 61,8 µl; 0,354 mmoles). Se añade el cloruro de
metanosulfonilo (40,6 mg; 0,354 mmoles) y se agita la mezcla
20 durante 18 h a 25 °C. Se concentra la mezcla reaccionante por
evaporación a sequedad y se purifica por cromatografía HPLC
preparativa. Rendimiento: 11,2 mg (11,9 %), EM-ESI: m/z = 533
[M+H]⁺, modelo de Cl.

Ejemplo 2

25 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piri-
din-1-il)-fenil]-amida} del ácido trans-(3RS,4RS)-1-formil-
pirrolidina-3,4-dicarboxílico

- 49 -

Se obtiene el compuesto del ejemplo 2 del modo descrito en el ejemplo 1, con la excepción de la etapa 7

Etapa 7: 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) del ácido trans-(3RS,4RS)-
5 1-formil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico 2

Se disuelve el compuesto 1f (80,3 mg; 0,177 mmoles) en acetonitrilo (3 ml) y se añade la *N,N*-diisopropil-etil-amina (22,9 mg; 30,9 μ l; 0,177 mmoles). Se añade el formiato de 4-nitrofenilo (29,6 mg; 0,177 mmoles) y se agita la mezcla a
10 25°C durante 18 h. Se concentra la mezcla reaccionante por evaporación a sequedad y se purifica por cromatografía HPLC preparativa. Rendimiento: 13,8 mg (16,1 %), EM-ESI: m/z = 483 [M+H]⁺, modelo de C1.

Ejemplo 3

15 trans-(3RS,4RS)-{3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-il}-acetato de etilo

Se obtiene el compuesto del ejemplo 3 del modo descrito en el ejemplo 1, con la excepción de la etapa 7

20 Etapa 7: trans-(3RS,4RS)-{3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-il}-acetato de etilo 3

Se suspende el compuesto 1f (80,3 mg; 0,177 mmoles) y K₂CO₃ (69,0 mg; 0,5 mmoles) en acetonitrilo (3 ml). A
25 continuación se añade el bromoacetato de etilo (32,5 mg; 0,195 mmoles) y se agita la mezcla a 25°C durante 18 h. Se concentra la mezcla reaccionante por evaporación a sequedad y

- 50 -

se purifica por cromatografía HPLC preparativa. Rendimiento: 18,8 mg (19,6 %), EM-ESI: $m/z = 541 [M+H]^+$, modelo de C1.

Ejemplo 4

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido trans-(3RS,4RS)-1-carbamoilmetil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 4 del modo descrito en el ejemplo 1, con la excepción de la etapa 7

Etapa 7: 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido trans-(3RS,4RS)-1-carbamoilmetil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico 4

Se suspenden el compuesto 1f (80,3 mg; 0,177 mmoles) y el K_2CO_3 (69,0 mg; 0,5 mmoles) en acetonitrilo (3 ml). A continuación se añade la 2-bromo-acetamida (27,0 mg; 0,195 mmoles) y se agita la mezcla a 25°C durante 18 . Se concentra la mezcla reaccionante por evaporación a sequedad y se purifica por cromatografía HPLC preparativa. Rendimiento: 10,8 mg (11,9 %), EM-ESI: $m/z = 512 [M+H]^+$, modelo de C1.

Ejemplo 5

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido trans-(3RS,4RS)-1-cianometil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 5 del modo descrito en el ejemplo 1, con la excepción de la etapa 7

Etapa 7: 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido trans-(3RS,4RS)-1-cianometil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico 5

- 51 -

Se suspenden el compuesto 1f (80,3 mg; 0,177 mmoles) y el K_2CO_3 (69,0 mg; 0,5 mmoles) en acetonitrilo (3 ml). A continuación se añade el 2-bromo-acetonitrilo (23,4 mg; 0,195 mmoles) y se agita la mezcla a 25°C durante 18 h. Se concentra la mezcla reaccionante por evaporación a sequedad y se purifica por cromatografía HPLC preparativa. Rendimiento: 10,4 mg (11,9 %), EM-ESI: $m/z = 494 [M+H]^+$, modelo de Cl.

Ejemplo 6

3-[(4-cloro-fenil)-amida]-4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido trans-(3RS,4RS)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 6 del modo descrito en el ejemplo 1, con la excepción de la etapa 7

Etapas 7: 3-[(4-cloro-fenil)-amida]-4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido trans-(3RS,4RS)-1-(3,3,3-trifluor-propil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico 6

Se suspenden el compuesto 1f (80,3 mg; 0,177 mmoles) y el K_2CO_3 (69,0 mg; 0,5 mmoles) en acetonitrilo (3 ml). A continuación se les añaden el 3-bromo-1,1,1-trifluorpropano (34,5 mg; 0,195 mmoles) y el Ag_2O (45,2 mg; 0,195 mmoles) y se agita la mezcla a 80°C durante 18 h. Se concentra la mezcla reaccionante por evaporación a sequedad y se purifica por cromatografía HPLC preparativa. Rendimiento: 19,7 mg (20,2 %), EM-ESI: $m/z = 551 [M+H]^+$, modelo de Cl.

Ejemplo 7

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

- 52 -

Con arreglo al general método 2c)

Etapas 1: (3R,4R)-pirrolidina-1,3,4-tricarboxilato de 1-tert-butilo y 3-etilo 7a

La monosaponificación estereoselectiva de la mezcla
5 racémica del compuesto 1b en el compuesto 7a y el correspondiente enantiómero S,S se describe en: R.M. Rodríguez Sarmiento, B. Wirz, H. Iding, *Tetrahedron Asymmetry* 14, 2003, 1547-1551.

Etapas 2a: (3R,4R)-4-(4-clorofenilcarbamoil)-pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo-3-etilo 7b
10

Se suspende el compuesto 7a (4,91 g; 17,1 mmoles) en acetonitrilo (25 ml) y se le añade a 0°C la N,N-diisopropil-etil-amina (3,58 ml; 20,5 mmoles). Se añade el fosfocloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinilo) BOP-Cl (5,22 g; 20,5 mmoles) en
15 forma de sólido, se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 min y se le añade la 4-cloroanilina (2,18 g; 17,1 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C durante 2 h, se concentra a sequedad y se disuelve en acetato de etilo (ml). Se lava la fase orgánica con HCl 0,1 N (2 x ml), con una solución acuosa
20 saturada de Na₂CO₃, agua y salmuera y se seca con Na₂SO₄. Se filtra la fase orgánica y se concentra el líquido filtrado a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice. Rendimiento: 4,7 g (69,3 %), EM-ESI: m/z = 395 [M-H]⁻, modelo de Cl.

25 Etapas 2b: (3R,4R)-4-(4-clorofenilcarbamoil)-pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo 7c

Se disuelve el éster obtenido en la etapa 2a (4,07 g; 10,3 mmoles) en una mezcla 1/1 de THF/agua (40 ml). Se añade

- 53 -

el LiOH monohidratado (0,947 g; 22,6 mmoles) a la mezcla y se logra la saponificación completa después de agitar a 25°C durante 18 h. Se acidifica la mezcla con una solución acuosa 1N de HCl y se diluye con acetato de etilo (100 ml). Se lava
5 la fase orgánica con salmuera (100 ml) y se seca con Na₂SO₄. Se filtra la fase orgánica y se concentra el líquido filtrado a sequedad. Rendimiento: 3,28 g (86,7 %), EM-ESI: m/z = 367 [M-H]⁻, modelo de Cl.

Etapa 3: clorhidrato de la 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-
10 {[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico 7d

Se disuelve el compuesto 7c (2,2 g; 5,96 mmoles) en cloruro de tionilo (10 ml) y se agita a 25°C durante 30 min. A continuación se añade la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-
15 piridin-2-ona (compuesto 1e; 1,22 g; 5,96 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentra la mezcla a sequedad y se recristaliza el producto en bruto en éter de dietilo varias veces, obteniéndose el compuesto 7d en forma de sólido ligeramente
20 marrón. Rendimiento: 2,92 g (99,7 %), EM-ESI: m/z = 455 [M+H]⁺, modelo de Cl.

Etapa 4: 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico 7e

25 Se disuelve el compuesto 7d (300 mg; 0,61 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) y se le añade la N,N-diisopropil-etilamina (210 µl; 1,22 mmoles). Se añade el cloruro de metanosulfonilo (140 mg; 1,22 mmoles) y se agita la mezcla a

- 54 -

25 °C durante 18 h. Se concentra la mezcla reaccionante por evaporación a sequedad y se purifica por HPLC preparativa. Rendimiento: 170 mg (5,22 %), EM-ESI: $m/z = 533$ $[M+H]^+$, modelo de Cl.

5 Ejemplo 8

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-etanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 8 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7. EM-ESI: $m/z = 547$ $[M+H]^+$, modelo de Cl.

Ejemplo 9

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-propanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 9 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7. EM-ESI: $m/z = 561$ $[M+H]^+$, modelo de Cl.

Ejemplo 10

20 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 10 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7. EM-ESI: $m/z = 561$ $[M+H]^+$, modelo de Cl.

Ejemplo 11

- 55 -

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(2,2,2-trifluor-etanosulfonil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 11 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7. EM-ESI: m/z = 601 [M+H]⁺, modelo de Cl.

Ejemplo 12

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-dimetilsulfamoil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 12 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7. EM-ESI: m/z = 562 [M+H]⁺, modelo de Cl.

Ejemplo 13

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-acetil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 13 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7. EM-ESI: m/z = 497 [M+H]⁺, modelo de Cl.

Ejemplo 14

(3R,4R)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto del ejemplo 14 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7. EM-ESI: m/z = 513 [M+H]⁺, modelo de Cl.

Ejemplo 15

- 56 -

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(2-fluor-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 15 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7 con la excepción de la etapa 4.

Etapas 4:

Se disuelve el compuesto 7d (100 mg; 0,2 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) y se le añade el K₂CO₃ (56 mg; 0,4 mmoles). Se añaden a la mezcla reaccionante el bromuro de 2-fluoretilo (59 mg; 0,41 mmoles) y el Ag₂O (47 mg; 0,2 mmoles). Se agita la mezcla a 80°C hasta que se constata la conversión completa en el compuesto del ejemplo 15. Se concentra la mezcla reaccionante por evaporación a sequedad y se purifica por HPLC preparativa. Rendimiento: 20 mg (18,9 %), EM-ESI: m/z = 501 [M+H]⁺, modelo de C1.

Ejemplo 16

(3R,4R)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de etilo

Se obtiene el compuesto del ejemplo 16 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7. EM-ESI: m/z = 527 [M+H]⁺, modelo de C1.

Ejemplo 17

(3R,4R)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de propilo

- 57 -

Se obtiene el compuesto del ejemplo 17 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7. EM-ESI: $m/z = 541$ $[M+H]^+$, modelo de Cl.

Ejemplo 18

5 (3R,4R)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de isopropilo

Se obtiene el compuesto del ejemplo 18 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7. EM-ESI: $m/z = 541$ $[M+H]^+$, modelo de Cl.

Ejemplo 19

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-(pirrolidina-1-carbonil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

15 Se obtiene el compuesto del ejemplo 19 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7. EM-ESI: $m/z = 552$ $[M+H]^+$, modelo de Cl.

Ejemplo 20

20 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3S,4S)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 20 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7 partiendo del enantiómero (3S, 4S). EM-ESI: $m/z = 533$ $[M+H]^+$, modelo de Cl.

25 Ejemplo 21

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-sulfamoil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

- 58 -

Se obtiene el compuesto del ejemplo 21 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7 con la excepción de la etapa 4.

Etapa 4:

5 Se disuelve el compuesto 7d (100 mg; 0,2 mmoles) en dimetiléter del dietilenglicol (1 ml). Se calienta la mezcla a 160 °C y se añade a la mezcla reaccionante por goteo en 5 min una solución de sulfamida (23 mg; 0,24 mmoles) en dimetiléter del dietilenglicol (1 ml). Se calienta la mezcla
10 reaccionante a 160 °C hasta que se observa la conversión total en el compuesto del ejemplo 21. Se concentra la mezcla reaccionante por evaporación a sequedad y se purifica por HPLC preparativa. Rendimiento: 4 mg (3,7 %), EM-ESI: m/z = 534 [M+H]⁺, modelo de Cl.

15 Ejemplo 22

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-formilpirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 22 con arreglo a
20 los métodos descritos en el ejemplo 7 con la excepción de la etapa 4.

Etapa 4:

Se disuelve el compuesto 7d (100 mg; 0,2 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) y se le añade la N,N-diisopropil-etil-
25 amina (30 µl; 0,2 mmoles). Se añade a la mezcla reaccionante el formiato de 4-nitrofenilo (34 mg; 0,2 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente hasta que se observa la conversión total en el compuesto del ejemplo 22. Se concentra

- 59 -

la mezcla reaccionante por evaporación a sequedad y se purifica por HPLC preparativa. Rendimiento: 40,4 mg (41,1 %), EM-ESI: $m/z = 483$ $[M+H]^+$, modelo de Cl.

Ejemplo 23

5 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 23 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7 con la excepción de la
10 etapa 4.

Etapas 4:

Se disuelve el compuesto 7d (80 mg; 0,16 mmoles) en diclorometano (2 ml) al tiempo que se le añade la N,N-diisopropil-etil-amina (60 μ l; 0,41 mmoles). Se añade a la
15 mezcla reaccionante el triflato de 2,2,2-trifluoretilo (57 mg; 0,24 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente hasta que se observa la conversión completa en el compuesto del ejemplo 23. Se concentra la mezcla reaccionante por evaporación a sequedad y se purifica por HPLC preparativa.
20 Rendimiento: 10,0 mg (11,4 %), EM-ESI: $m/z = 537$ $[M+H]^+$, modelo de Cl.

Ejemplo 24

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-(2,2-difluor-
25 etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 24 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7 con la excepción de la etapa 4.

- 60 -

Etapas 4:

Se disuelve el compuesto 7d (100 mg; 0,2 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) al tiempo que se le añade el K_2CO_3 (56 mg; 0,4 mmoles). Se añade a la mezcla reaccionante el bromuro de 2,2-difluoretilo (59 mg; 0,41 mmoles) y el Ag_2O (47 mg; 0,2 mmoles). Se agita la mezcla a 80°C hasta que se observa la conversión completa en el compuesto del ejemplo 23. Se concentra la mezcla reaccionante por evaporación a sequedad y se purifica por HPLC preparativa. Rendimiento: 20 mg (18,9 %), EM-ESI: $m/z = 519 [M+H]^+$, modelo de Cl.

Ejemplo 25

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 25 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 24. EM-ESI: $m/z = 500 [M+H]^+$, modelo de Cl.

Ejemplo 26

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metilcarbamoil-metil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 26 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 24. EM-ESI: $m/z = 526 [M+H]^+$, modelo de Cl.

Ejemplo 27

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-isopropil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

- 61 -

Se obtiene el compuesto del ejemplo 27 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 24 con la excepción de la etapa 4.

Etapa 4:

- 5 Se disuelve el compuesto 7d (100 mg; 0,2 mmoles) en una mezcla 9/1 de metanol/ácido acético (2 ml). Se añade acetona (24 mg; 0,41 mmoles) a la mezcla reaccionante y se agita a 25°C durante 30 min. A continuación se añade a la mezcla el NaBH₃CN (45 mg; 0,71 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante
10 durante 18 h a temperatura ambiente y se trata una vez más con acetona (24 mg; 0,41 mmoles) y NaBH₃CN (45 mg; 0,71 mmoles) y se agita a 80 °C durante 18 h. A continuación se concentra la mezcla a sequedad y se purifica por HPLC preparativa. Rendimiento: 3 mg (3 %), EM-ESI: m/z = 497
15 [M+H]⁺, modelo de Cl.

Ejemplo 28

3-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) 4-[(1H-indol-5-il)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

- 20 Con arreglo al método general 2d)

Etapa 1: (3R,4R)-pirrolidina-1,3,4-tricarboxilato de 1-tert-butilo-3-etilo 7a

- La monosaponificación estereoselectiva de la mezcla racémica del compuesto 1b en el compuesto 7a y el correspondiente enantiómero S,S se describe en: R.M. Rodríguez Sarmiento, B. Wirz, H. Iding, Tetrahedron Asymmetry 14, 2003, 1547-1551.
- 25

- 62 -

Etapa 2: (3R,4R)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo-3-etilo 28b

Se suspende el compuesto 7a (1,85 g; 6 mmoles) en
5 acetonitrilo (20 ml) y se añade a 25°C la N,N-diisopropil-etil-amina (1,65 ml; 10 mmoles). Se añade el BOP-Cl (2,46 g; 10 mmoles) en forma de sólido y después de agitar la mezcla reaccionante a 25°C durante 30 min se le añade la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona (1,45 g; 7 mmoles). Se agita
10 la mezcla durante 4 d a 25°C, se concentra a sequedad y se disuelve en acetato de etilo (200 ml). Se lava la fase orgánica con HCl 2 N (50 ml), con una solución acuosa de Na₂CO₃ al 10 %, agua y salmuera y se seca con Na₂SO₄. Se filtra la fase orgánica y se concentra el líquido filtrado a sequedad.
15 Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice. Rendimiento: 1,77 g (58,1 %), EM-ESI: m/z = 472 [M-H]⁻.

Etapa 3: clorhidrato del (3R,4R)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-3-carboxilato de
20 etilo 28c

Se disuelve el compuesto 28b (5,37 g; 11 mmoles) en HCl 6 N en isopropanol (42 ml) y se agita la mezcla durante 2 h a 25°C. Se concentra la mezcla a sequedad y se recrystaliza el producto en bruto en éter de dietilo varias veces, obteniéndose el compuesto 28c en forma de sólido de color blanco
25 mate. Rendimiento: 4,89 g (105,2%), EM-ESI: m/z = 374 [M+H]⁺.

- 63 -

Etapla 4: (3R,4R)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-1-metano-sulfonil-pirrolidina-3-carboxilato de etilo 28d

Se suspende el compuesto 28c (3,1 g; 8 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) al tiempo que se añade la N,N-diisopropil-etil-amina (3,24 ml; 19 mmoles). Se añade el cloruro de metanosulfonilo (1,3 g; 11 mmoles) y se agita la mezcla a 25°C durante 18 h. Se concentra la mezcla reaccionante por evaporación a sequedad y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice. Rendimiento: 3,5 g (102,5 %), EM-ESI: m/z = 450 [M-H]⁻

Etapla 5: ácido (3R,4R)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-1-metano-sulfonil-pirrolidina-3-carboxílico 28e

Se disuelve el compuesto 28d (3,7 g; 8 mmoles) en una mezcla 1/1 de 1,4-dioxano/agua (30 ml). Se añade a la mezcla el LiOH monohidratado (1,03 g; 25 mmoles) y logra la saponificación completa después de agitar a 25°C durante 24 h. Se concentra la mezcla a sequedad y se disuelve en acetato de etilo y se extrae el producto con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃. Se enfría la frase acuosa a 10 °C y se acidifica con una solución de HCl al 25% hasta pH = 1. Se extrae el producto varias veces con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con Na₂SO₄. Después de la filtración se concentra la fase orgánica a sequedad. Rendimiento: 1,57 g (45,2 %), EM-ESI: m/z = 422 [M-H]⁻.

- 64 -

Etapa 6: 3-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) 4-([1H-indol-5-il)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico 28f

Se suspende el compuesto 28e (100 mg; 0,236 mmoles) en
5 acetonitrilo (1 ml) y se le añade a 25°C la N,N-diisopropil-
etil-amina (60 µl; 0,354 mmoles). Se añade el BOP-Cl (90 mg;
0, 354 mmoles) en forma de sólido y después de agitar a 25°C
durante 30 min se añade a la mezcla reaccionante el 5-amino-
indol (34 mg; 0,286 mmoles). Se agita la mezcla durante 18 h
10 a 25°C, se concentra a sequedad y se purifica por cromato-
grafía a través de gel de sílice. Rendimiento: 88 mg (69,3
%), EM-ESI: m/z = 538 [M+H]⁺

Ejemplo 29

3-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) 4-
15 [(4-metoxi-fenil)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-
pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 29 con arreglo a
los métodos descritos en el ejemplo 28. EM-ESI: m/z = 529
[M+H]⁺

20 Ejemplo 30

3-[(3-cloro-4-metoxi-fenil)-amida] 4-([2-fluor-4-(2-
oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-meta-
nosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 30 con arreglo a
25 los métodos descritos en el ejemplo 28. EM-ESI: m/z = 563
[M+H]⁺, modelo de Cl.

Ejemplo 31

- 65 -

3-[(3-fluor-4-metoxi-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 31 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 28. EM-ESI: $m/z = 547$ $[M+H]^+$

Ejemplo 32

3-[(4-cloro-3-fluor-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 32 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 28. EM-ESI: $m/z = 551$ $[M+H]^+$, modelo de Cl.

Ejemplo 33

3-[(4-cloro-2-fluor-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 33 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 28. EM-ESI: $m/z = 551$ $[M+H]^+$, modelo de Cl.

Ejemplo 34

3-[(2-amino-4-cloro-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 34 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 28. EM-ESI: $m/z = 548$ $[M+H]^+$, modelo de Cl.

Ejemplo 35

- 66 -

3-[(4-cloro-fenil)-metil-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 35 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 28. EM-ESI: m/z = 547 [M+H]⁺ modelo de Cl.

Ejemplo 36

3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} 4-[(1H-indazol-5-il)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 36 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 28. EM-ESI: m/z = 539 [M+H]⁺

Ejemplo 37

3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 37 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 28 con la excepción de la etapa 6.

Etapas 6:

Se disuelve el compuesto 28e (35 mg; 0,083 mmoles) en atmósfera de argón en cloruro de tionilo (0,03 ml; 0,413 mmoles) para generar el correspondiente cloruro de ácido. Se agita la mezcla durante 30 min a 25 °C. Se disuelve la 2-amino-cloro-piridina en THF y se añade una suspensión de NaH en aceite (55%; 24 mg; 0,58 mmoles) con desprendimiento de hidrógeno. Se agita la mezcla durante 30 min a 25°C. Se añade

- 67 -

la correspondiente solución de cloruro de ácido a la mezcla reaccionante de la 2-amino-cloro-piridina desprotonada. Se reúnen las suspensiones, se agitan a 25°C durante 7 d. Se concentra la suspensión reaccionante a sequedad y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice. Rendimiento: 36 mg (81,5 %), EM-ESI: m/z = 534 [M+H]⁺, modelo de Cl.

Ejemplo 38

3-(4-cloro-bencilamida) 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 38 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 28. EM-ESI: m/z = 547 [M+H]⁺, modelo de Cl.

Ejemplo 39

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-([2-fluor-4-(3-metoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Con arreglo al método general 2e)

Etapas 1: (3R,4R)-pirrolidina-1,3,4-tricarboxilato de 1-tert-butilo-3-etilo 7a

La monosaponificación estereoselectiva de la mezcla racémica del compuesto 1b en el compuesto 7a y el correspondiente enantiómero S,S se describe en: R.M. Rodríguez Sarmiento, B. Wirz, H. Iding, Tetrahedron Asymmetry 14, 2003, 1547-1551.

Etapas 2a: (3R,4R)-4-(4-clorofenilcarbamoil)-pirrolidina-1,3-dicarboxilato de 1-tert-butilo-3-etilo 39 b

- 68 -

Se suspende el compuesto 7a (1 g; 3,48 mmoles) en acetonitrilo (7 ml) y se le añade a 25°C la N,N-diisopropil-etil-amina (1,22 ml; 6,96 mmoles). Se añade el BOP-Cl (1,772 g; 6,96 mmoles) en forma de sólido y después de agitar a 25°C durante 30 min se añade la 4-cloroanilina (0,444 g; 3,48 mmoles) a la mezcla reaccionante. Se agita la mezcla durante 18 h a 25°C, se concentra a sequedad y se disuelve el residuo en acetato de etilo (100 ml). Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (100 ml), HCl 2 N (50 ml), agua y salmuera y se seca con Na₂SO₄. Se filtra la fase orgánica y se concentra el líquido filtrado a sequedad. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice. Rendimiento: 0,5 g (36,2 %), EM-ESI: m/z = 395 [M-H]⁻, modelo de Cl.

15 Etapa 3: clorhidrato del (3R,4R)-4-(4-cloro-fenilcarbamoil)-pirrolidina-3-carboxilato de etilo 39c

Se disuelve el compuesto 39b (1,6 g; 4,03 mmoles) en HCl 6N en isopropanol (12,5 ml) y se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante por evaporación a sequedad y se recristaliza el producto en bruto dos veces en éter de dietilo, obteniéndose un sólido de color blanco mate. Rendimiento: 1,44 g (107,2 %), EM-ESI: m/z = 297 [M+H]⁺, modelo de Cl.

25 Etapa 4: (3R,4R)-4-(4-cloro-fenilcarbamoil)-1-metano-sulfonil-pirrolidina-3-carboxilato de etilo 39d

Se disuelve el compuesto 39c (1,44 g; 4,32 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) al tiempo que se añade la N,N-diisopropil-etil-amina (2200 µl; 12,96 mmoles). Se añade el cloruro

- 69 -

de metanosulfonilo (990 mg; 8,64 mmoles) y se agita la mezcla a 25°C durante 18 h. Se concentra la mezcla reaccionante por evaporación a sequedad y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice. Rendimiento: 0,895 g (55,3 %), EM-
5 ESI: $m/z = 375$ $[M+H]^+$, modelo de Cl.

Etapa 5: ácido (3R,4R)-4-(4-cloro-fenilcarbamoil)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3-carboxílico 39e

Se disuelve el compuesto 39d (0,9 g; 2,4 mmoles) en una mezcla 1/1 de 1,4-dioxano/agua (15 ml). Se añade el LiOH
10 monohidratado (0,302 g; 7,2 mmoles) en forma de sólido y se agita la mezcla a 25°C durante 18 h. Se concentra la mezcla a sequedad y se disuelve en acetato de etilo y se extrae el producto con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 . Se enfría la fase acuosa a 10 °C y se acidifica con una solución
15 acuosa de HCl al 25% hasta pH = 1. Se extrae el producto varias veces con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con Na_2SO_4 . Después de la filtración se concentra la fase orgánica a sequedad. Rendimiento: 0,7 g (84,1 %), EM-ESI: $m/z = 345$ $[M-$
20 $H]^+$, modelo de Cl.

Etapa 6: 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-3-metoxi-1H-piridín-2-ona 39f

Se obtiene el compuesto 40f del modo descrito para el compuesto 1e. EM-ESI: $m/z = 345$ $[M-H]^+$

25 Etapa 7: 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(3-metoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico 39g

- 70 -

Se suspende el compuesto 39e (80 mg; 0,23 mmoles) en acetonitrilo (1 ml) y se añade a 25°C la N,N-diisopropil-etil-amina (47 μ l; 0,277 mmoles). Se añade el BOP-Cl (70,5 mg; 0,277 mmoles) en forma de sólido y después de agitar a 25°C durante 30 min se añade la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-3-metoxi-1H-piridin-2-ona (53,9 mg; 0,23 mmoles) a la mezcla reaccionante. Se agita la mezcla durante 3 d a 25°C, se concentra a sequedad y se purifica por HPLC preparativa. Rendimiento: 1,9 mg (1,5 %), EM-ESI: m/z = 562 [M+H]⁺

10 Ejemplo 40

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-([2,6-difluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonyl-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtienen el compuesto del ejemplo 40 y la 1-(4-amino-3,5-difluor-fenil)-3-metoxi-1H-piridin-2-ona con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 39. EM-ESI: m/z = 550 [M+H]⁺

Ejemplo 41

20 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-([2-fluor-4-(6-oxo-6H-piridazin-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonyl-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtienen el compuesto del ejemplo 41 y la 2-(4-amino-3-fluor-fenil)-2H-piridazin-3-ona con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 39. EM-ESI: m/z = 533 [M+H]⁺

25 Ejemplo 42

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-([2-fluor-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonyl-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

- 71 -

Se obtienen el compuesto del ejemplo 42 y la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-piperidin-2-ona con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 39. EM-ESI: $m/z = 536 [M+H]^+$, modelo de Cl.

5 Ejemplo 43

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[(3-fluor-4-morfolin-4-il-fenil)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 43 con arreglo a
10 los métodos descritos en el ejemplo 39. La 3-fluor-4-morfolin-4-il-fenilamina es un producto comercial. EM-ESI: $m/z = 525 [M+H]^+$, modelo de Cl.

Ejemplo 44

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[(3-fluor-4-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico
15

El compuesto del ejemplo 44 y la 3-fluor-4-(2-metil-imidazol-1-il)-fenilamina (CAS 209960-27-0) se obtienen con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 39. EM-ESI: m/z
20 = 519 $[M+H]^+$, modelo de Cl.

Ejemplo 45

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[(3-fluor-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-hidroxi-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

25 El compuesto del ejemplo 45 se obtiene con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 39. La N-(3-fluor-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-hidroxilamina se obtiene con

- 72 -

arreglo a CAS: 181997-13-7. EM-ESI: $m/z = 523$ $[M+H]^+$, modelo de C1.

Ejemplo 46

3-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) 4-
5 [(4-metoxi-fenil)-metil-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosul-
fonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 46 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 28. EM-ESI: $m/z = 543$ $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 47

3-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) 4-
[(4-trifluormetoxi-fenil)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metano-
sulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 47 con arreglo a
15 los métodos descritos en el ejemplo 28. EM-ESI: $m/z = 583$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 48

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-([4-(2-oxo-2H-piridin-1-
il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirroli-
20 dina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 48 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 40. EM-ESI: $m/z = 514$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 49

25 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piri-
din-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-ciclopropilmetil-
pirrolidina-3,4-dicarboxílico

- 73 -

Se obtiene el compuesto del ejemplo 49 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 24. EM-ESI: $m/z = 508$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 50

5 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[(3-fluor-2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 50 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7 utilizando como amina
10 el compuesto CAS 209732-08-1. EM-ESI: $m/z = 562$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 51

3-[(2'-tert-butilsulfamoil-3-fluor-bifenil-4-il)-amida] 4-[(4-cloro-fenil)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

15 Se obtiene el compuesto del ejemplo 51 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7 empleando como amina el compuesto CAS 209919-51-7. EM-ESI: $m/z = 651$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 52

20 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-([5-(2-metanosulfonil-fenil)-piridin-2-il]-amida) del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 52 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7 empleando como amina el compuesto CAS 793650-93-8. EM-ESI: $m/z = 577$ $[M+H]^+$.

25 Ejemplo 53

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-([2-fluor-4-(3-metil-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

- 74 -

Se obtiene el compuesto del ejemplo 53 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7. EM-ESI: $m/z = 547$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 54

5 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[(3-fluor-2'-metanosulfo-
nil-bifenil-4-il)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonyl-
pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 54 por oxidación del compuesto del ejemplo 50.

10 Se disuelve el compuesto del ejemplo 50 (39,53 mg; 0,07 mmoles) en acetato de etilo (2 ml) a 25 °C. A esta solución se le añade lentamente el mCPBA (30,34 mg; 2,5 equivalentes) y se agita la mezcla a 25 °C durante 18 h. Purificación por HPLC prep. Rendimiento: 8,15 mg (19,6%).

15 EM-ESI: $m/z = 594$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 55

(3R,4R)-3-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

20 En atmósfera de argón se disuelve la 2-cloro-5-aminopiridina (3,258 g; 25 mmoles) en tolueno (100 ml). En 10 min se añade lentamente una solución de $AlMe_3$ en tolueno (2N, 12,8 ml). Se agita la mezcla a 25°C durante 1 h. Se añade el compuesto 28b (10 g, 21 mmoles) en una porción y se calienta
25 la mezcla reaccionante a ebullición con reflujo durante 2 h. Se enfría la suspensión amarilla resultante a 25 °C y se diluye con THF (35 ml). Para la hidrólisis se añade ácido acético (4,8 ml) y se agita la suspensión durante 18 h. Se

- 75 -

separa por filtración el precipitado formado, se lava con tolueno y TBME y se seca con vacío. Rendimiento: 8,46 g (72%). EM-ESI: $m/z = 556 [M+H]^+$

Ejemplo 56

5 3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-etanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 56 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7 a partir del compuesto
10 del ejemplo 55. EM-ESI: $m/z = 547 [M+H]^+$.

Ejemplo 57

3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(2,2-difluoretil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

15 Se obtiene el compuesto del ejemplo 57 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 24 con la excepción de la etapa 3 y la etapa 4:

Etapa 3: 3-[(5-cloropiridin-2-il)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-pi-
20 rrolidina-3,4-dicarboxílico (compuesto 57a)

Se suspende el compuesto del ejemplo 55 (8,4 g; 15 μ moles) en dioxano (50 ml) y se le añade HCl 4N en dioxano (50 ml). Después de agitar a 25 °C durante 50 min se da por finalizada la eliminación del grupo Boc. Se diluye la mezcla
25 THF y se neutraliza con una solución acuosa de Na_2CO_3 . Se extrae varias veces la base libre 3-[(5-cloropiridin-2-il)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico con una mez-

- 76 -

cla 1/1 en volumen de THF/diclorometano. Se lava la fase orgánica una solución acuosa saturada de NaCl, se seca con Na₂SO₄ y se concentra a sequedad, obteniéndose 4,1 g (59,5 %) del compuesto 57a. EM-ESI: m/z = 455 [M+H]⁺.

5 Etapa 4: 3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-{{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(2,2-difluoretil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se disuelve el compuesto 57a (0,41 g; 0,9 mmoles) en diclorometano (4 ml) y se añade DIEA (0,233 ml). A esta
10 mezcla se le añade en una porción una mezcla de trifluor-
metanosulfonato de 2,2-difluor-etilo (0,338 mg; 1,6 mmoles),
disuelto en 1 ml diclorometano. Se agita la mezcla a 25 °C
durante 72 h. Después se lava la fase orgánica con acetato
amónico acuosa y una solución de NaCl, se seca con Na₂SO₄ y
15 concentra a sequedad. Se purifica el producto en bruto por
cromatografía flash a través de SiO₂. Rendimiento: 0,299 g
(63,8 %). EM-ESI: m/z = 519 [M+H]⁺.

Ejemplo 58

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{{[4-(1,1-dioxo-[1,2]tiazio-
20 nan-2-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonyl-
pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 58 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7 empleando como amina el compuesto CAS 37441-49-9. EM-ESI: m/z = 555 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 59

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{{[4-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonyl-
pirrolidina-3,4-dicarboxílico

- 77 -

Se obtiene el compuesto del ejemplo 59 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7 empleando como amina el compuesto CAS 90556-91-5. EM-ESI: $m/z = 541$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 60

5 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-([2-metil-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 60 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7 empleando como amina la
10 1-(4-amino-3-metil-fenil)-1H-piridin-2-ona. EM-ESI: $m/z = 529$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 61

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-([2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-
15 pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 61 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7 empleando el compuesto CAS 742073-22-9. EM-ESI: $m/z = 539$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 62

20 3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-isopropil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 62 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 27. EM-ESI: $m/z = 498$
25 $[M+H]^+$.

Ejemplo 63

- 78 -

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(4-fluor-bencil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 63 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 27. EM-ESI: $m/z = 563$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 64

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[(2-oxo-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 64 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7 empleando como amina el compuesto CAS 536747-63-4. EM-ESI: $m/z = 516$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 65

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-piridin-2-ilmetil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 65 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 27. EM-ESI: $m/z = 546$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 66

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-piridin-3-ilmetil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 66 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 27. EM-ESI: $m/z = 546$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 67

- 79 -

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-piridin-4-ilmetil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 67 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 27. EM-ESI: m/z = 546 [M+H]⁺.

Ejemplo 68

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-(2-metoxi-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 68 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 24. EM-ESI: m/z = 513 [M+H]⁺.

Ejemplo 69

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-(2-fluor-1-metiletíl)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 69 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 27. EM-ESI: m/z = 515 [M+H]⁺.

Ejemplo 70

3-((3R,4R)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-il)-propionato de metilo

Se obtiene el compuesto del ejemplo 70 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 24. EM-ESI: m/z = 541 [M+H]⁺.

Ejemplo 71

- 80 -

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(3-fluor-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 71 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 24 empleando como agente alquilante el 3-bromometil-3-fluor-oxetano (compuesto 71 e).
EM-ESI: m/z = 543 [M+H]⁺.

Síntesis del 3-bromometil-3-fluor-oxetano:

a) 3-benciloxi-2-metileno-1-propanol 71a)

10 Se mantienen en ebullición a reflujo durante 24 h el 2-metileno-propano-1,3-diol (2,2 g; 24,96 mmoles) y el óxido de dibutil-estaño (6,85 g; 27,96 mmoles) en una mezcla 10/1 de cloroformo/metanol (100 ml) hasta obtener una solución transparente. Se elimina el disolvente a presión reducida,
15 obteniéndose el derivado estannoxano en forma de sólido blanco. Se añade el fluoruro de cesio (7,25 g; 47,7 mmoles) y se seca la mezcla con alto vacío. A esta mezcla reaccionante se le añaden la DMF (20 ml) y el bromuro de bencilo (3,27 ml; 27,5 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante
20 24 h. A continuación se calienta la mezcla reaccionante a 50 °C durante 1 h. Se enfría la mezcla a 25 °C y se diluye con acetato de etilo (100 ml) y agua (2 ml). Se agita vigorosamente la mezcla reaccionante durante 30 min y después se filtra a través de un lecho de Celite para recuperar el óxido
25 de dibutil-estaño. Se lava el líquido filtrado con agua y después con salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de gel de sílice,

- 81 -

empleando como eluyente una mezcla de acetato de etilo al 20 % en hexano, de este modo se obtienen 2,6 g (60%) del compuesto 71a) en forma de aceite.

RMN- H^1 ($CDCl_3$): $\square$ 7,36 - 7,28 (m, 5H), 5,20 (s, 1H),
5 5,15 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,10 (s, 2H).

b) 3-bromo-2-fluor-2-(benciloximetil)propan-1-ol 71b:

Se trata en porciones a $-10^\circ C$ una solución de 71a) (3,9 g; 21,91 mmoles) y un complejo de trietilamina-3HF (5,29 g; 5,35 ml; 32,86 mmoles) en diclorometano (100 ml) con NBS
10 (4,28 g; 24,1 mmoles) y se agita durante 17 h. A continuación se vierte la mezcla sobre agua-hielo (100 ml) y se neutraliza con una solución acuosa de amoníaco al 25%. Se separa la fase orgánica, se lava con HCl 0,1 N, después con una solución acuosa de $NaHCO_3$ al 5 %, se seca y se concentra a sequedad.
15 Se purifica el material en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (acetato de etilo al 15 % en hexano) obteniéndose 2,54 g (42%) de 71b.

RMN- H^1 ($CDCl_3$): $\square$ 7,37 - 7,30 (m, 5H), 4,58 (s, 2H),
3,89 - 3,63 (m, 6H). CG-EM: 276 (M^+).

20 c) 3-fluor-3-(benciloximetil)oxetano 71c:

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 72 h una mezcla de 71b (10 g; 36,10 mmoles) y carbonato potásico (29,9 g; 216,9 mmoles) en acetonitrilo seco (200 ml). A continuación se extrae la mezcla reaccionante con acetato de
25 etilo, se lava con salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en hexano), obteniéndose 2,12 g (30%) de 71c.

- 82 -

RMN- H^1 ($CDCl_3$): $\square$ 7,38 - 7,30 (m, 5H), 4,77 (dd, 2H), 4,58 (dd, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), GC-MS: 196 (M^+).

d) 3-fluor-3-(hidroximetil)oxetano 71 d:

En atmósfera de hidrógeno (40 psi) se agita durante 24 h una solución del 71c (1,1 g; 5,61 mmoles) en EtOH (10 ml) que contiene Pd/C (200 mg, del 10%) y ácido acético (1 ml). Se separa el catalizador por filtración y se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose el compuesto 71d (410 mg; 70%).

10 RMN- H^1 ($CDCl_3$): $\square$ 4,77 (dd, 2H), 4,57 (dd, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,93 (s, 1H).

e) 3-bromometil-3-fluor-oxetano 71e)

A una solución agitada del compuesto 71d (500 mg; 4,72 mmoles) y CBr_4 (1,95 g; 5,89 mmoles) en diclorometano (7 ml) se le añade en porciones a 0°C la trifenilfosfina (1,85 g; 7,07 mmoles). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante durante 2 h más, se diluye con pentano y se lava con una solución acuosa de $NaHCO_3$ al 5 % y salmuera y se seca con Na_2SO_4 . Se elimina el disolvente a presión
20 atmosférica, obteniéndose el compuesto 71e (406 mg, 51%).

RMN- H^1 ($CDCl_3$): $\square$ 4,79 (dd, 2H), 4,56 (dd, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,73 (s, 1H).

Ejemplo 72

25 2-((3R,4R)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-ilmetil)-ciclopropanocarboxilato de etilo

- 83 -

Se obtiene el compuesto del ejemplo 72 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 24. EM-ESI: $m/z = 581$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 73

5 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-tiofen-2-ilmetil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 73 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 27. EM-ESI: $m/z = 551$
10 $[M+H]^+$.

Ejemplo 74

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-tiofen-3-ilmetil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

15 Se obtiene el compuesto del ejemplo 74 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 27. EM-ESI: $m/z = 551$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 75

20 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-cianometil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 75 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 24. EM-ESI: $m/z = 494$ $[M+H]^+$.

25 Ejemplo 76

3-[(4-cloro-fenil)-metil-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-metil-amida] del ácido (3R,4R)-1-metil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

- 84 -

Se obtiene el compuesto del ejemplo 76 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 24. EM-ESI: $m/z = 494$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 77

5 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(2-tetrazol-1-il-acetil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 77 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 13. EM-ESI: $m/z = 565$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 78

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(2-1H-tetrazol-5-il-acetil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

15 Se obtiene el compuesto del ejemplo 78 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 13. EM-ESI: $m/z = 565$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 79

20 3-[(6-cloro-piridazin-3-il)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(2,2-difluor-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 79 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 57. EM-ESI: $m/z = 521$ $[M+H]^+$.

25 Ejemplo 80

3-[(5-cloro-pirimidin-2-il)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(2,2-difluor-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

- 85 -

Se obtiene el compuesto del ejemplo 80 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 57. EM-ESI: $m/z = 521$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 81

5 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-amida] 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-(2,2-difluor-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 81 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 57. EM-ESI: $m/z = 525$
10 $[M+H]^+$.

Ejemplo 82

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-([4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

15 Se obtiene el compuesto del ejemplo 82 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 7 empleando como amina el compuesto CAS 438056-69-0. EM-ESI: $m/z = 521$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 83

(3R,4R)-3-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-
20 (2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto del ejemplo 83 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 57 y 14. EM-ESI: $m/z = 514$ $[M+H]^+$.

25 Ejemplo 84

3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-trifluorometil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

- 86 -

Se obtiene el compuesto del ejemplo 84 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 57. EM-ESI: $m/z = 524$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 85

5 3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico

Se obtiene el compuesto del ejemplo 85 con arreglo a los métodos descritos en el ejemplo 57. EM-ESI: $m/z = 538$
10 $[M+H]^+$.

Ejemplo A

Pueden fabricarse tabletas recubiertas por una película, que contengan los ingredientes siguientes, por un método convencional:

Ingredientes

por tableta

núcleo:

compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
polivinilpirrolidona K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg

cubierta de tipo película:

hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg

- 87 -

óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con la celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el
5 granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime, obteniéndose núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se aplica sobre los núcleos una capa de laca compuesta por una solución/suspensión acuosa de los ingredientes recién mencionados para dicha película.

10 Ejemplo B

Se pueden fabricar cápsulas que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>por cápsula</u>
compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

15 Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en las cápsulas del tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
polietilenglicol 400	150,0 mg
ácido acético	hasta pH 5,0

- 88 -

agua para soluciones inyectables hasta 1,0 ml

Se disuelve el principio activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 por adición de ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad restante de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales empleando un utillaje idóneo y se esteriliza.

Ejemplo D

Pueden fabricarse cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional:

Contenido de la cápsula

compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
cera amarilla	8,0 mg
aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
aceites vegetales parcialm. hidrogenados	34,0 mg
aceite de soja	110,0 mg
peso del contenido de la cápsula	165,0 mg

cápsula de gelatina

gelatina	75,0 mg
glicerina del 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg

(materia seca)

dióxido de titanio	0,4 mg
óxido de hierro amarillo	1,1 mg

Se disuelve el principio activo en una mezcla fundida caliente de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en

- 89 -

cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda que llevan el contenido en su interior se tratan con arreglo a los procedimientos habituales.

5 Ejemplo E

Pueden fabricarse bolsitas que contengan los ingredientes siguientes por un método convencional:

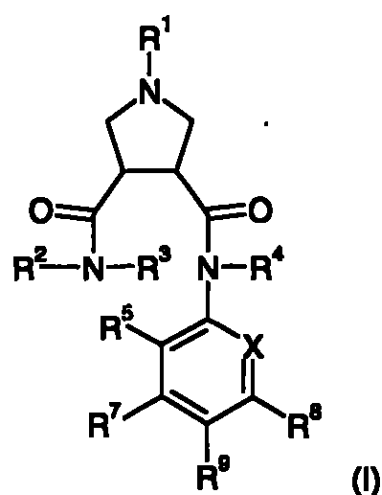
compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
lactosa, polvo fino	1015,0 mg
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetilcelulosa sódica	14,0 mg
polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
estearato magnésico	10,0 mg
aditivos de tipo aroma	1,0 mg

Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la
10 celulosa microcristalina y la carboximetilcelulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos de tipo aroma y se envasa en bolsitas.

- 90 -

Reivindicaciones:

1. Compuestos de la fórmula (I)



en la que

- 5 X es N o C-R⁶;
- R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, (cicloalquil C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₇, fluor-alquilo alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo alquilo C₁₋₇, CN-alquilo alquilo C₁₋₇, fluor-alquilo alquilo C₁₋₇ sustituido por hidroxialquilo alquilo C₁₋₇, R¹⁰C(O)-, R¹⁰OC(O)-, N(R¹¹,R¹²)C(O)-, R¹⁰OC(O)-alquilo C₁₋₇, N(R¹¹,R¹²)C(O)-alquilo C₁₋₇, R¹⁰-SO₂, R¹⁰-SO₂-alquilo C₁₋₇, N(R¹¹,R¹²)-SO₂, N(R¹¹,R¹²)-SO₂-alquilo C₁₋₇, aril-alquilo C₁₋₇, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-
- 10 (cicloalquil C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₇ o heterociclil-alquilo C₁₋₇;
- R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- R³ es arilo, aril-alquilo C₁₋₇, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₇;
- 20 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o hidroxialquilo C₁₋₇;

- 91 -

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, fluor-alquilo C₁₋₇, fluor-alquiloxi C₁₋₇ o CN; R⁹ es arilo, heterociclilo, heteroarilo o heterociclil-C(O)-;

5 R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, (cicloalquil C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, fluor-alquilo C₁₋₇, (alquilo C₁₋₇)-SO₂-alquilo C₁₋₇, arilo, aril-alquilo C₁₋₇, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₇ o

10 heterociclilo;

R¹¹ y R¹² con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, fluor-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, (cicloalquil C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₇, arilo, aril-alquilo C₁₋₇, heteroarilo

15 y heteroaril-alquilo C₁₋₇; o R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico elegido entre el grupo formado por el piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo o azetidinilo, dicho anillo heterocíclico

20 puede estar opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₇, halógeno o hidroxialquilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en la que

el término "arilo" se refiere al grupo fenilo o naftilo, que

25 puede estar opcionalmente sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, dioxoalquilenilo C₁₋₇, halógeno, hidroxialquilo, CN, CF₃, NH₂, N(H, alquilo

- 92 -

C₁₋₇), N(alquilo C₁₋₇)₂, aminocarbonilo, carboxi, NO₂, alcoxi C₁₋₇, tio-alcoxi C₁₋₇, (alquilo C₁₋₇)-sufonilo, aminosulfonilo, (alquil C₁₋₇)-carbonilo, (alquil C₁₋₇)-carboniloxi, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alquil C₁₋₇)-carbonil-NH, fluor-alquilo C₁₋₇,
5 fluor-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, carboxi-alcoxi C₁₋₇, carbamoil-alcoxi C₁₋₇, hidroxialcoxi C₁₋₇, NH₂-alcoxi C₁₋₇, N(H, alquil C₁₋₇)-alcoxi C₁₋₇, N(alquil C₁₋₇)₂-alcoxi C₁₋₇, benciloxi-alcoxi C₁₋₇, amino-sulfonilo sustituido por mono- o di-(alquilo C₁₋₇) y alquilo C₁₋₇ que puede estar
10 opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxialcoxi, NH₂, N(H, alquilo C₁₋₇) o N(alquilo C₁₋₇)₂;

el término "heterociclilo" denota heterociclos monocíclicos no aromáticos, que tienen de 4 a 6 eslabones en el anillo, que comprenden 1, 2 ó 3 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno, azufre, -SO- y -SO₂-, y un grupo heterocíclico
15 puede tener un modelo de sustitución ya descrito con ocasión del término "arilo", y uno o dos átomos de carbono que son eslabones del anillo heterocíclico pueden sustituirse por un grupo carbonilo;

20 el término "heteroarilo" significa un anillo monocíclico aromático de 5 ó 6 eslabones, o a un anillo bicíclico de 9 ó 10 eslabones, que puede tener 1, 2, 3 ó 4 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo heteroarilo puede tener un modelo de sustitución ya descrito con ocasión
25 del término "arilo", y uno o dos átomos de carbono que son eslabones del anillo heteroarilo pueden sustituirse por un grupo carbonilo;

el término "amino monosustituido por alquilo C₁₋₇" y "amino disustituido por alquilo C₁₋₇" significa -NHR y -NRR', respectivamente, en los que R y R' con independencia entre sí son alquilo C₁₋₇.

- 5 2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, (cicloalquil C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₇, fluor-alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, CN-alquilo C₁₋₇, fluor-alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por hidroxialquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, R¹⁰C(O)-, R¹⁰OC(O)-, N(R¹¹, R¹²)C(O)-, R¹⁰OC(O)-alquilo C₁₋₇, N(R¹¹, R¹²)C(O)-alquilo C₁₋₇, R¹⁰-SO₂, R¹⁰-SO₂-alquilo C₁₋₇, N(R¹¹, R¹²)-SO₂, N(R¹¹, R¹²)-SO₂-alquilo C₁₋₇, aril-alquilo C₁₋₇, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₇;
- 10 R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀, (cicloalquil C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₇, hidroxialquilo C₁₋₇, fluor-alquilo C₁₋₇, (alquil C₁₋₇)-SO₂-alquilo C₁₋₇, arilo, aril-alquilo C₁₋₇, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₇; y
- 15 el término "arilo" se refiere al grupo fenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el
- 20 grupo formado por alqueno C₂₋₇, alqueno C₂₋₇, dioxoalquileno C₁₋₇, halógeno, hidroxialquilo C₁₋₇, CN, CF₃, NH₂, N(H, alquilo C₁₋₇), N(alquilo C₁₋₇)₂, aminocarbonilo, carboxialquilo C₁₋₇, tioalcoxi C₁₋₇, (alquilo C₁₋₇)-sufonilo, aminosulfonilo, (alquil C₁₋₇)-carbonilo, (alquil C₁₋₇)-carboniloxi, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alquil C₁₋₇)-carbonil-NH, fluor-alquilo C₁₋₇, fluor-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, carboxialcoxi C₁₋₇, carbamoil-alcoxi C₁₋₇, hidroxialcoxi C₁₋₇, NH₂-alcoxi C₁₋₇, N(H, alquil C₁₋₇)-alcoxi C₁₋₇, N(alquil C₁₋₇)₂-
- 25

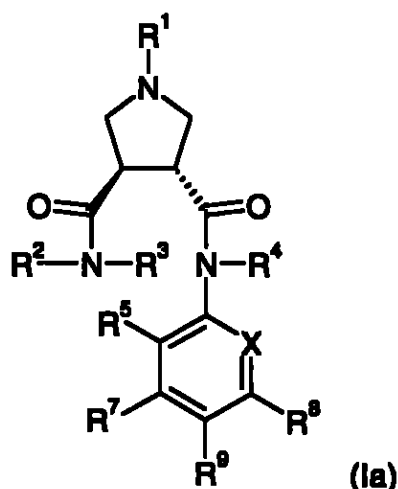
- 94 -

alcoxi C₁₋₇, benciloxi-alcoxi C₁₋₇ y alquilo C₁₋₇ que puede estar opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, NH₂, N(H, alquilo C₁₋₇) o N(alquilo C₁₋₇)₂;

el término "heterociclilo" denota heterociclos monocíclicos no aromáticos, que tienen de 4 a 6 eslabones en el anillo, que comprenden 1, 2 ó 3 heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo heterocíclico puede tener un modelo de sustitución ya descrito con ocasión del término "arilo";

el término "heteroarilo" significa un anillo monocíclico aromático de 5 ó 6 eslabones, o a un anillo bicíclico de 9 ó 10 eslabones, que puede tener 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo heteroarilo puede tener un modelo de sustitución ya descrito con ocasión del término "arilo".

3. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados por la fórmula (Ia)



en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ y X tienen los significados definidos en la reivindicación 1 ó 2,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en los que R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , fluor-alquilo C_{1-7} , hidroxialquilo C_{1-7} , CN-alquilo C_{1-7} ,
5 HC(O)-, alquilo C_{1-7} -C(O)-, alcoxi C_{1-7} -C(O)-, alcoxi C_{1-7} -C(O)-alquilo C_{1-7} , NH_2 -C(O)-alquilo C_{1-7} , (alquilo C_{1-7})-NH-C(O)-alquilo C_{1-7} , NH_2 -SO₂, alquilo C_{1-7} -SO₂, fluor-alquilo C_{1-7} -SO₂, N(alquilo C_{1-7})₂-SO₂ o pirrolidino-C(O)-.

5. Compuestos según una cualquiera de las reivindi-
10 caciones 1 - 4, en los que R^1 es alquilo C_{1-7} , fluor-alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} -SO₂, fluor-alquilo C_{1-7} -SO₂, N(alquilo C_{1-7})₂-SO₂, alcoxi C_{1-7} -C(O)- o HC(O)-.

6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en los que R^1 es 2,2-difluor-etilo, etanosulfonilo, metanosulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo,
15 2,2,2-trifluor-etilsulfonilo, isopropilo, N(CH₃)₂-SO₂, etoxycarbonilo o formilo.

7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en los que R^2 es hidrógeno.

20 8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en los que R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por 1 - 3 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, NH_2 , alcoxi C_{1-7} y fluor-alcoxi C_{1-7} o R^3 es bencilo opcionalmente sustituido por halógeno o R^3 es piridinilo opcionalmente sustituido por halógeno o R^3 es indolilo.
25

9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en los que R^3 es fenilo sustituido por halógeno o R^3 es piridinilo sustituido por halógeno.

- 96 -

10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en los que R^3 es 4-cloro-fenilo o 5-cloropiridin-2-ilo.

11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, en los que R^4 es hidrógeno.

12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, en los que X es C- R^6 y R^6 tiene los significados definidos en la reivindicación 1.

13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, en los que X es C- R^6 y R^5 , R^6 , R^7 y R^8 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno.

14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13, en los que X es C- R^6 , R^6 es halógeno, R^5 , R^7 y R^8 son hidrógeno.

15. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en los que X es C- R^6 , R^6 es flúor, R^5 , R^7 y R^8 son hidrógeno.

16. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 15, en los que R^9 es arilo, heterociclílo o heteroarilo.

17. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16, en los que R^9 es heteroarilo.

18. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 17, en los que R^9 se elige entre el grupo formado por furilo, piridilo, piridazinilo, oxo-piridazinilo, pirimidinilo, 2-oxo-piridinilo, 2-oxo-pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazo-

lilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo e indazolilo.

19. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 18, en los que R⁹ es 2-oxo-2H-piridin-1-ilo.

20. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19, elegidos entre el grupo formado por

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-(2,2,2-trifluor-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-(2,2-difluor-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-sulfamoil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-sulfamoil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-etanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

- 98 -

- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-isopropil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonyl-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonyl-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 10 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metilcarbamoilmetil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- (3R,4R)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de
- 15 metilo,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido trans-(3RS,4RS)-1-metanosulfonyl-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 20 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(3-metoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonyl-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 25 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[4-(3-metoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-acetil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-

- 99 -

- il)-fenil]-amida} del ácido trans-(3RS,4RS)-1-cianometil-pi-
rrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-
il)-fenil]-amida} del ácido trans-(3RS,4RS)-1-carbamoilmetil-
5 pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-
il)-fenil]-amida} del ácido trans-(3RS,4RS)-1-(3,3,3-tri-
fluor-propil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-
10 il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-formil-pirrolidina-3,4-
dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-3-fluor-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-pi-
ridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-
pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 15 3-[(4-cloro-2-fluor-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-pi-
ridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-
pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- trans-(3RS,4RS)-(3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-
oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-1-il)-acetato
20 de etilo,
- 3-[(3-fluor-4-metoxi-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-
piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfo-
nil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} 4-[(1H-
25 indol-5-il)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pi-
rrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(2-amino-4-cloro-fenil)-amida] 4-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-
piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfo-

- 100 -

- nil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) 4-[(4-metoxi-fenil)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 5 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[(3-fluor-4-morfolin-4-il-fenil)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3S,4S)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 10 lidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(3-cloro-4-metoxi-fenil)-amida] 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-metil-amida] 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 15 ridin-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) 4-[(1H-indazol-5-il)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 20 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[(3-fluor-4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-hidroxi-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[(3-fluor-4-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 25 lidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[(3-fluor-2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-amida] del ácido (3R,4R)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

- 101 -

- 3-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) 4-([4-metoxi-fenil)-metil-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-(4-cloro-bencilamida) 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) 4-([4-trifluormetoxi-fenil)-amida] del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 10 3-([4-cloro-fenil]-amida) 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-([4-cloro-fenil]-amida) 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-(2,2,2-trifluor-etano-sulfonil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 15 3-([4-cloro-fenil]-amida) 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-dimetilsulfamoil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- (3R,4R)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de etilo,
- 20 (3R,4R)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de propilo,
- 25 3-([4-cloro-fenil]-amida) 4-([2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida) del ácido (3R,4R)-1-(pirrolidina-1-carbonil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-([4-cloro-fenil]-amida) 4-([2,6-difluor-4-(2-oxo-2H-piri-

din-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(6-oxo-6H-piridazin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida}, del ácido (3R,4R)-1-propanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico y

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(2-fluor-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

21. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 20, elegidos entre el grupo formado por:

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(2,2-difluor-etil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-etanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,

- 103 -

- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-isopropil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-metanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-formil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 10 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-(2,2,2-trifluor-etano-sulfonil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 15 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-dimetilsulfamoil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- (3R,4R)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-1-carboxilato de etilo y
- 20 3-[(4-cloro-fenil)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R,4R)-1-propanosulfonil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico,
- 25 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

22. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, dicho compuesto es la 3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida}

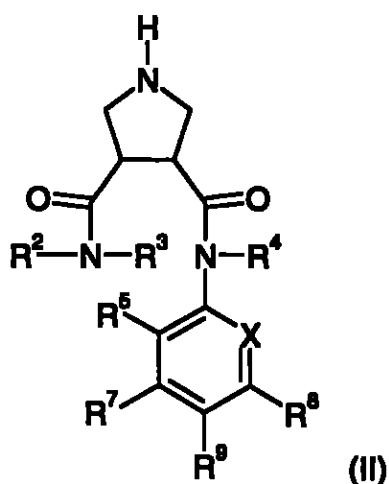
- 104 -

del ácido (3R,4R)-1-(2,2-difluoretil)-pirrolidina-3,4-dicarboxílico.

23. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, dicho compuesto es la 3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 4-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R,4R)-1-isopropil-pirrolidina-3,4-dicarboxílico.

24. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula (I) ya definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23, dicho compuesto consiste en:

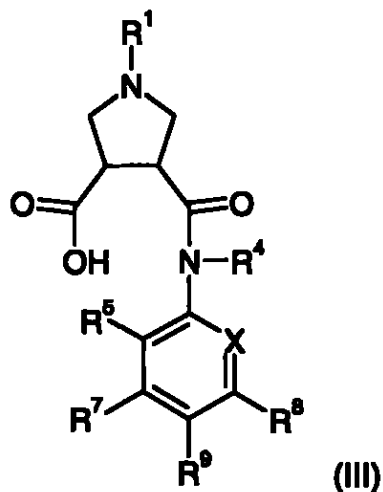
10 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



con un compuesto LG-R¹ o

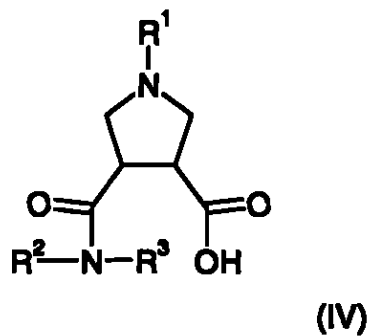
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III)

- 105 -

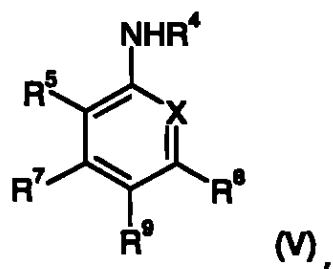


con un compuesto NHR^2R^3 o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)



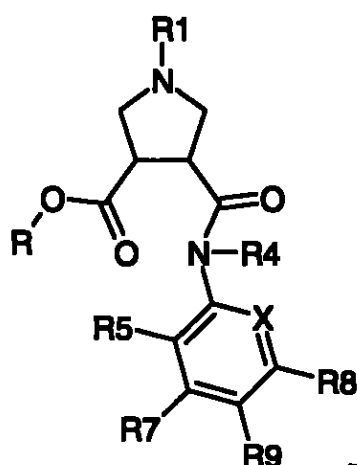
5 con un compuesto de la fórmula (V)



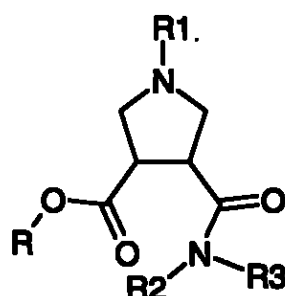
en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 y X tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1-23 y LG es un grupo saliente.

25. Un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula (I) ya definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23, dicho proceso consiste en:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI) o (VIII)



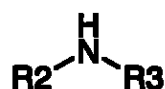
(VI)



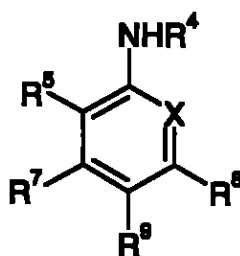
(VIII)

5

con un compuesto de la fórmula (VII) o (V), respectivamente:



(VII),



(V)

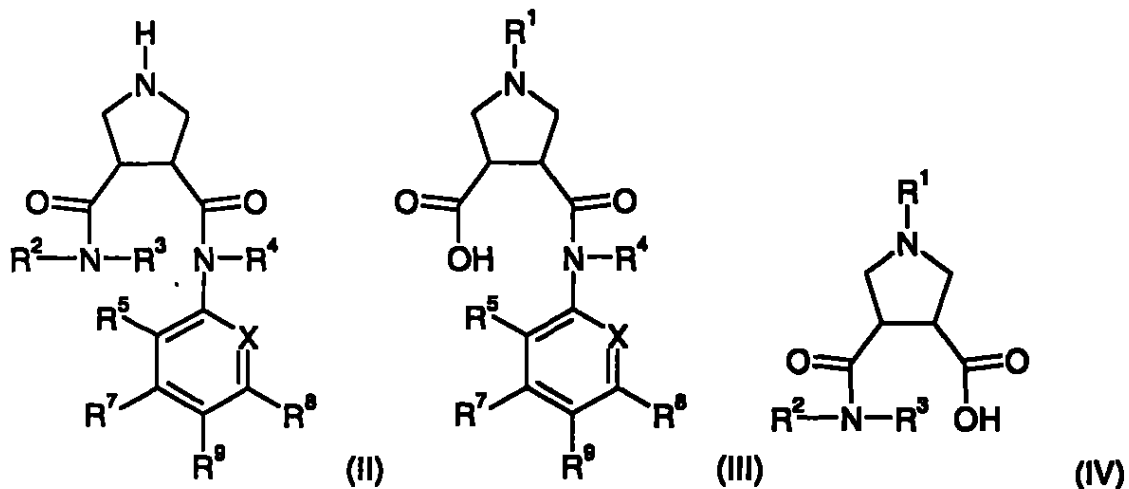
en las que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ y X tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23, LG es un grupo saliente y R es alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₁₀ o (cicloalquil C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₇.

10

26. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23, cuando se obtienen según una cualquiera de las reivindicaciones 24 y 25.

15

27. Compuestos de la fórmula (II), (III) o (IV)



en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹ y X tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23.

5 28. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23 y un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

29. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23 para ser utilizados como sustancias activas
10 terapéuticas.

30. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 23 para el uso como sustancias activas terapéuticas destinadas al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con el factor de coagulación Xa.

15 31. Un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades que están asociadas con el factor de coagulación Xa, que comprende los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23.

32. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 31, para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico

- 108 -

de trastornos trombóticos, trombosis arterial, trombosis venosa, trombosis de venas profundas, enfermedad oclusiva de arterias periféricas, angina de pecho inestable, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria, embolia pulmonar, 5 apoplejía debida a la fibrilación atrial, enfermedades inflamatorias, arteriosclerosis, taponamiento vascular agudo asociado a una terapia trombolítica o restenosis, y/o tumores.

TRADUCCIÓN OFICIAL
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

CONTRATO DE CESIÓN DE INVENCIÓN

Legalización de un contrato de cesión de la invención "NUEVOS DERIVADOS DE PIRROLIDINA-3,4-DICARBOXAMIDA" a F. HOFFMANN – LA ROCHE AG, documento escrito en inglés.

(firmas: varias)

Certificado Notarial y Apostilla de la CANCELLERÍA DE ESTADO DEL CANTÓN DE BASEL-ESTADO (F. HOFFMANN – LA ROCHE AG), documentos también escritos en inglés.

EJECUCIÓN
Certificado Verificado y Autenticado
en la ciudad de Basilea, Suiza
este día 18 de enero de 2005
(firma: Dr. Peter Kuster)
Abogado y Notario

Esta traducción se realizó a solicitud del interesado a los 2 días del mes de septiembre de 2008.

G. Alexander Forster
Gerhard Alexander Forster Moreno
C.C. No. 79.392.484 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán e Inglés

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
del 11 de mayo de 1995

-- 0 --

AUTENTICACIÓN OFICIAL

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

1. País: Suiza
Este documento público
2. está firmado por el Dr. (en derecho) P. Kuster
3. en su calidad de Notario Público

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
del 11 de mayo de 1995

18

4. se halla provisto con sello/timbre del notario en Basilea

Certificado

5. en Basilea

6. el 19 de enero de 2005

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad

8. bajo el número 728 / 1014

9. Sello/timbre

10. Firma

(fdo.) Ruedi Eggs

Con aposición del sello redondo oficial de la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad.

-- 0 --

Colombia

Declaración

Yo, el, suscrito Notario público de Basilea/Suiza, por este medio declaro que la copia adjunta titulada ' Cesión ' es una copia auténtica del documento original que me ha sido presentado por

F. Hoffmann-La Roche AG

de Basilea/Suiza.

Basilea/Suiza, este 18.01.2005 (diecioctavo día de enero de dos mil cinco)

GERHARD ALEXANDER
FORSTNER
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
40-40
COPIA FIRMA APOSIÇÃO
DOCUMENTO DESEMPENHO
LAS FIRMAS DE LOS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2005 SEP - 11 A 11:41
Canc 225
Jefe de LEGALIZACIONES
Cancillería de Estado

(fdo.) Dr. Peter Kuster, Notario, con aposición de su sello oficial redondo en
altorrelieve

Registrado en el protocolo de 2005 bajo el número 10

-- 0 --

Caso 22512

Cesión

NOSOTROS, los suscritos

Lilli Anselm, asistente química, una ciudadana alemana

Max-Brombacher-Weg 8

D-79589 Binzen, Alemania

Katrin Groebke Zbinden, química, una ciudadana suiza

Laubibergstrasse 61

CH-4410 Liestal, Suiza

Wolfgang Haap, químico, un ciudadano alemán

Fridolin-Engel-Strasse 51

D-79540 Loerrach, Alemania

Jacques Himber, biólogo, un ciudadano francés

1, Chemin du Peternit

F-68500 Guebwiller, Francia

Christoph Martin Stahl, químico, un ciudadano alemán

Lerchenstrasse 28

D-79104 Friburgo, Alemania

Stefan Thoml, técnico, un ciudadano suizo

Hammerstrasse 38

CH-4057 Basilea, Suiza

CEDENTES, declaramos por este medio que somos los inventores conjuntos de la invención titulada:

Nuevos derivados de pirrolidina-3,4-dicarboxamida

para la cual la primera solicitud fue radicada como sigue:

<u>País</u>	<u>Fecha de radicación</u>	<u>Número de serial</u>
22512EP	28.03.2004	04101265.9

y que, a cambio de una retribución buena y valorable, cuyo recibo y suficiencia se reconoce por este medio, NOSOTROS hemos vendido, cedido y traspasado

GERHARD ALEXANDER
FORCER MORENO
Productor e Interpretar Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996
186

todos los derechos y título sobre y de dicha invención y de dicha(s) solicitud(es)
en todos los países del mundo a la CESIONARIA:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basilea (Suiza)

La presente cesión es para, pero no está limitada a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajistán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Países Bajos, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sudáfrica, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Estados Unidos de América, Venezuela.

En virtud de esta cesión, dicha CESIONARIA tiene pleno derecho de solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios propósitos y cuenta **PATENTE DE PRIVILEGIO** en todo el mundo, especialmente en los países mencionados más arriba, y para reivindicar por ello el derecho de prioridad de la(s) primera(s) solicitudes radicada(s) en los países mencionados más arriba de acuerdo con las convenciones internacionales.

Firmada en Basilea, Suiza, el 29 de diciembre de 2004

(fdo.) ilegible	Lilli Anselm
(fdo.) ilegible	Katrin Groebke Zbinden
(fdo.) ilegible	Wolfgang Haap
(fdo.) ilegible	Jacques Himber
(fdo.) ilegible	Christoph Martin Stahl
(fdo.) ilegible	Stefan Thomi

Legalización

Certificamos por este medio que la firma de los mencionados más arriba

Lilli Anselm, asistente química

Katrin Groebke Zbinden, química

Wolfgang Haap, químico

Jacques Himber, biólogo

Christoph Martin Stahl, químico

Stefan Thomi, técnico

al servicio de F. Hoffmann-La Roche AG, a quienes conozco personalmente, es
auténtica.

**BERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO**
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996
AB

Basilea, Suiza, 13 de enero de 2005

No. 759

Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad

(fdo.) *ilegible*

Ruedi Egge

Con aposición del sello redondo oficial de la Cancillería de Estado del Cantón de
Basilea-Ciudad.

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996 *ABF*

Colombia

Case 22512

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

of Basle/Switzerland.

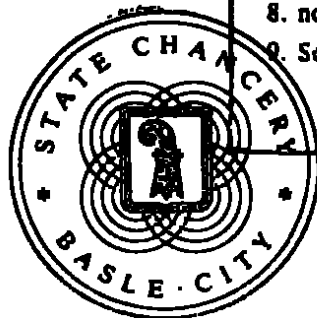
Basel/Switzerland

3.01.2005 (eighteenth day of January two thousand five)

D. P. Kuster
Notar

LOG. P. L. 35 No. 10

OFFICIAL AUTHENTICATION (Hague Convention of October 5 th , 1961)	
1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)	
This official document	
2. is signed by <i>D. P. Kuster</i>	
3. in his/her function as <i>Notar</i>	
4. and certified by the seal of the <i>Basel</i>	
Certified	
5. in Basel (Bâle)	6. on <i>19 Jan 2005</i>
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt	
8. no. <i>728/1214</i>	
9. Seal/stamp:	10. Signature: <i>[Signature]</i>
<i>Hüedi Eggs</i>	



Assignment

I/WE, the undersigned

Lilli Anselm, chemistry assistant, a German citizen
Max-Brombacher-Weg 8
D-79589 Binzen, Germany

Katrin Groebke Zbinden, chemist, a Swiss citizen
~~Wettsteinallee 64~~ Laupbergstrasse 61
~~CH-4058 Basel, Switzerland~~ CH-4410 Liestal, Switzerland

Wolfgang Haap, chemist, a German citizen
Fridolin-Engel-Strasse 51
D-79540 Loerrach, Germany

Jacques Himber, biologist, a French citizen
1 Chemin du Peternit
F-68500 Guebwiller, France

Christoph Martin Stahl, chemist, a German citizen
Lerchenstrasse 28
D-79104 Freiburg, Germany

Stefan Thomi, technician, a Swiss citizen
Hammerstrasse 38
CH-4057 Basel, Switzerland

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Novel pyrrolidine-3,4-dicarboxamide derivatives

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
22512 EP	26.03.2004	04101265.9

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 4
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ 35
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y 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 se 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 trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

Fdo 13
Firma Responsable

Fecha 7- Sep - 06

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 198

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	6 89751
	Solicitud internacional	EP2005/002862
	Fecha inicio fase nacional	26/10/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1586
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

19 OCT. 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

aalvarado