

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-055084- -00000-0000

Fecha: 2007-05-31 16:39:23 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 320



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X] ✓

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] ✓
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] ✓
- ♦ Descripción de la invención [X] ✓
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes [] ✗
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] ✓

COMPLETA [X]

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 []

Claudia M. Neria
Firma Responsable

Fecha _____

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

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-055084- -00000-0000

Fecha: 2007-05-31 16:39:23 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 320

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: 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 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: BOEHRINGER Markus; GROEBKE ZBINDEN Katrin; HAAP Wolfgang; HILPERT Hans; HIMBER, Jacques; HUMM Roland; IDING Hans; KNOPP Dietmar; PANDAY Narendra; RICKLIN Fabienne y STAHL, Christoph, Martin.

Dirección: Dachsweg 4, CH-4313 Moehlin; Laubibergstrasse 61, CH-4410 Liestal; Fridolin-Engel-Strasse 51, 79540 Loerrach; Gustav Bay-Strasse 34, CH-4142 Muenchenstein; 1, Chemin du Peternit, F-68500 Guebwiller; Lindenweg 32, 79424 Auggen; Augsterstrasse 5d, D-79618 Rheinfelden; Blaesiring 10, CH-4057 Basel; Passauerstrasse 35, D-81369 Muenchen; 6, impasse des Cerisiers, F-68490 Hombourg y Lerchenstrasse 28, 79104 Freiburg.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza, Alemania y Francia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/011430

Fecha: 25/10/05

Publicación Internacional No. WO 2006/048152 A3

Fecha: 11/05/06

⑥

Título (54) "NUEVOS DERIVADOS DE DICARBOXAMIDA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 213/64

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP
EP

(32) Fecha

03/11/04
12/01/05

(31) Número de Solicitud

04105465.1
05100132.9

⑨

Comprobante de Pago No. 07 - 31.517

Fecha: 18/04/07

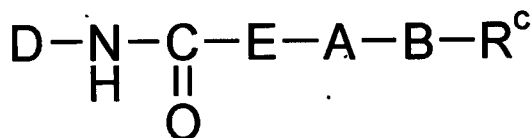
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión de los inventores
- ☐ 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 originalmente presentado en fase internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



(1)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: 

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 31,517
FECHA : ABRIL 18 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-055084- -00000-0000

Fecha: 2007-05-31 16:39:23 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 320

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
AREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	64016227	18/04/2007	9,038,200.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS 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** 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 está 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 LLORED A 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

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

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

COMO NOTARIO, SEATRO DEL CANTON
DE BASEL, HAGO CONSTAR QUE LA
COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

16 AB 2007

PAULO MENDOZA
NOTARIO

Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.

Traductora Juramentada

Resolución 10607/81 Minjusticia

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 Bogota, 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 *17th day of August 2008*
F. Hoffmann-La Roche AG

[Signature]
Fridolin Klausner
Attorney of procuration

[Signature]
Denise Strebel
Mandatory

6 ABR 2008

PAULO MENDEZ RAMA
NOTARIO

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
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 decididamente 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 Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie 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 Suiza, 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.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

{ss

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 Suiza, 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.

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

Dr. P. Kuster
Notar

17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. No. 20

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

COPIA AUTENTICA (E) DEL CIRCULO DE SUELO, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME TENIDO A LA VISTA

17 ABR 2007

PARLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. P. Kuster

3. in his/her function as Att. Moller

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified 18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle)

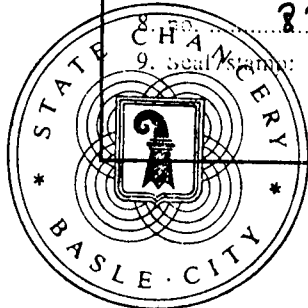
6. on

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

3835 / 10 226

9. Seal/Stamp:

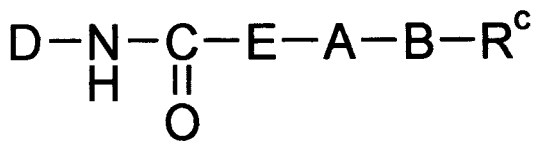
10. Signature: [Signature]



COPIA DEL DOCUMENTO ORIGINAL DEL SINGULO
DEL CANTON, PUES CONSTA QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE SE TIENE A LA VISTA

ABR 2007

ENDEZ BARAJAS
NOTARIO(E)



(I)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/011430

A. CLASIFICACION DE MATERIA

INV. C07D213/64 C07D401/12 C07D233/54 C07D213/75 C07D295/12
C07D279/02 C07D295/18 A61K31/4412 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)

C07D

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, Dato CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, A	WO 2005/092881 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; ANSELM, LILLI; GROEBKE ZBINDEN, KATRIN; HAAP,) 6 de Octubre de 2005 (2005-10-06) Reivindicaciones 1-35	1-71
Y	WO 2004/065369 A (MERCK PATENT GMBH; DORSCH, DIETER; CEZANNE, BERTRAM; MEDERSKI, WERNER;) 5 de Agosto de 2004 (2004-08-05) Reivindicaciones 1-24	1-71
Y	WO 2004/046138 A (MERCK PATENT GMBH; DORSCH, DIETER; CEZANNE, BERTRAM; MEDERSKI, WERNER;) 3 de Junio de 2004 (2004-06-03) Reivindicaciones 1-23	1-71
	----- -/-	

☒ 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

'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

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'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

'I' 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)

'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

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

19 de Julio de 2006

26/07/2006

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk

Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Kyriakakou, G

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/011430

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	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 reivindicaciones 1-15 -----	1-71

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/011430

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2005092881 A	06-10-2005	AR 048589 A1 US 2005215599 A1	10-05-2006 29-09-2005
WO 2004065369 A	05-08-2004	AU 2004205354 A1 BR 0406844 A CA 2514100 A1 CN 1741996 A DE 10302500 A1 EP 1585730 A1 MX PA05007715 A US 2006074072 A1	05-08-2004 13-12-2005 05-08-2004 01-03-2006 29-07-2004 19-10-2005 30-09-2005 06-04-2006
WO 2004046138 A	03-06-2004	AU 2003286145 A1 CA 2506716 A1 DE 10254336 A1 EP 1562939 A1 JP 2006512321 T US 2006052376 A1	15-06-2004 03-06-2004 03-06-2004 17-08-2005 13-04-2006 09-03-2006
WO 03045912 A	05-06-2003	AT 320414 T AU 2002365313 A1 BR 0214519 A CA 2468715 A1 CN 1582274 A DK 1465864 T3 EP 1465864 A1 HR 20040470 A2 HU 0402529 A2 JP 2005515985 T MA 27146 A1 MX PA04003606 A	15-04-2006 10-06-2003 13-10-2004 05-06-2003 16-02-2005 10-07-2006 13-10-2004 31-10-2004 29-03-2005 02-06-2005 03-01-2005 27-07-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/011430

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D213/64 C07D401/12 C07D233/54 C07D213/75 C07D295/12
C07D279/02 C07D295/18 A61K31/4412 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)
C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2005/092881 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; ANSELM, LILLI; GROEBKE ZBINDEN, KATRIN; HAAP,) 6 October 2005 (2005-10-06) claims 1-35	1-71
Y	WO 2004/065369 A (MERCK PATENT GMBH; DORSCH, DIETER; CEZANNE, BERTRAM; MEDERSKI, WERNER;) 5 August 2004 (2004-08-05) claims 1-24	1-71
Y	WO 2004/046138 A (MERCK PATENT GMBH; DORSCH, DIETER; CEZANNE, BERTRAM; MEDERSKI, WERNER;) 3 June 2004 (2004-06-03) claims 1-23	1-71
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 July 2006

Date of mailing of the international search report

26/07/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kyriakakou, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/011430

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/045912 A (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC; BIGGE, CHRISTOPHER, FRANKLIN; DUDLEY, DANE) 5 June 2003 (2003-06-05) cited in the application claims 1-15 -----	1-71

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2005/011430

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005092881 A	06-10-2005	AR 048589 A1 US 2005215599 A1	10-05-2006 29-09-2005
WO 2004065369 A	05-08-2004	AU 2004205354 A1 BR 0406844 A CA 2514100 A1 CN 1741996 A DE 10302500 A1 EP 1585730 A1 MX PA05007715 A US 2006074072 A1	05-08-2004 13-12-2005 05-08-2004 01-03-2006 29-07-2004 19-10-2005 30-09-2005 06-04-2006
WO 2004046138 A	03-06-2004	AU 2003286145 A1 CA 2506716 A1 DE 10254336 A1 EP 1562939 A1 JP 2006512321 T US 2006052376 A1	15-06-2004 03-06-2004 03-06-2004 17-08-2005 13-04-2006 09-03-2006
WO 03045912 A	05-06-2003	AT 320414 T AU 2002365313 A1 BR 0214519 A CA 2468715 A1 CN 1582274 A DK 1465864 T3 EP 1465864 A1 HR 20040470 A2 HU 0402529 A2 JP 2005515985 T MA 27146 A1 MX PA04003606 A	15-04-2006 10-06-2003 13-10-2004 05-06-2003 16-02-2005 10-07-2006 13-10-2004 31-10-2004 29-03-2005 02-06-2005 03-01-2005 27-07-2004

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 May 2006 (11.05.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/048152 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 213/64 (2006.01) C07D 279/02 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) C07D 295/18 (2006.01)
C07D 233/54 (2006.01) A61K 31/4412 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
C07D 295/12 (2006.01)

F-68490 Hombourg (FR). STAHL, Christoph, Martin
[DE/DE]; Lerchenstrasse 28, 79104 Freiburg (DE).

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

(21) International Application Number:

PCT/EP2005/011430

(22) International Filing Date: 25 October 2005 (25.10.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

04105465.1 3 November 2004 (03.11.2004) EP
05100132.9 12 January 2005 (12.01.2005) EP

(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): BOEHRINGER,
Markus [CH/CH]; Dachsweg 4, CH-4313 Moehlin
(CH). GROEBKE ZBINDEN, Katrin [CH/CH];
Wettsteinallee 64, CH-4058 Basel (CH). HAAP, Wolf-
gang [DE/DE]; Fridolin-Engel-Strasse 51, 79540 Loerrach
(DE). HILPERT, Hans [CH/CH]; Gustav Bay-Strasse
34, CH-4142 Muenchenstein (CH). HIMBER, Jacques
[FR/FR]; 1, Chemin du Peternit, F-68500 Guebwiller
(FR). HUMM, Roland [DE/DE]; Lindenweg 32, 79424
Auggen (DE). IDING, Hans [DE/DE]; Bahnhofstrasse
45, 79618 Rheinfelden (DE). KNOPP, Dietmar [DE/CH];
Blaesiring 10, CH-4057 Basel (CH). PANDAY, Naren-
dra [FR/CH]; Gueterstrasse 213, CH-4053 Basel (CH).
RICKLIN, Fabienne [FR/FR]; 6, impasse des Cerisiers,

(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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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) 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, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

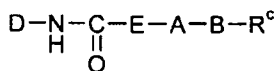
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:

21 September 2006

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: DICARBOXAMIDE DERIVATIVES AND THEIR USE AS FACTOR XA INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The invention is concerned with novel dicarboxamide derivatives of
formula (I) wherein A, B, R^c, D and E are as defined in the description and in the
claims, as well as physiologically acceptable salts thereof. These compounds inhibit
the coagulation factor Xa and can be used as medicaments.

WO 2006/048152 A3

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

11 de Mayo de 2006 (11.05.2006)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2006/048152 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 213/64 (2006.01) C07D 279/02 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) C07D 295/18 (2006.01)
C07D 233/54 (2006.01) A61K 31/4412 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
C07D 295/12 (2006.01)

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

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección nacional requerida): 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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, 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.

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2005/011430

(22) Fecha de Registro Internacional: 25 de Octubre de 2005
(25.10.2005)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

04105465.1 3 de Noviembre de 2004 (03.11.2004) EP
05100132.9 12 de Enero de 2005 (12.01.2005) EP

(71) Solicitante (Para todos los estados designados excepto US): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiatica (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, LV, 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).

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 recibo de modificaciones

(72) Inventor; e

(75) Inventor/solicitante: (para EU solamente):

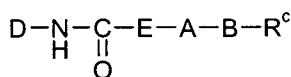
BOEHRINGER, Markus [CH/CH]; Dachsweg 4, CH-4313 Moehlin (CH). GROEBKE ZBINDEN, Katrin [CH/CH]; Wettsteinallee 64, CH-4058 Basel (CH). HAAP, Wolfgang [DE/DE]; Fridolin-Engel-Strasse 51, 79540 Loerrach (DE). HILPERT, Hans [CH/CH]; Gustav Bay-Strasse 34, CH-4142 Muenchenstein (CH). HIMBER, Jacques [FR/FR]; 1, Chemin du Peternit, F-68500 Guebwiller (FR). HUMM, Roland [DE/DE]; Lindenweg 32, 79424 Auggen (DE). IDING, Hans [DE/DE]; Bahnhofstrasse 45, 79618 Rheinfelden (DE). KNOPP, Dietmar [DE/CH]; Blaesiring 10, CH-4057 Basel (CH). PANDAY, Narendra [FR/CH]; Gueterstrasse 213, CH-4053 Basel (CH). RICKLIN, Fabienne [FR/FR]; 6, impasse des Cerisiers, F-68490 Hombourg (FR). STAHL, Christoph, Martin [DE/DE]; Lerchenstrasse 28, 79104 Freiburg (DE).

(88) Fecha de la publicación del reporte de búsqueda internacional:

21 de Septiembre de 2006

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

(54) Título: DERIVADOS DE DICARBOXAMIDA Y SU USO COMO INHIBIDORES DEL FACTOR XA



(57) Resumen: La invención se refiere a nuevos derivados de dicarboxamida de la fórmula (I) en la que A, B, R^c, D y E 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.

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

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



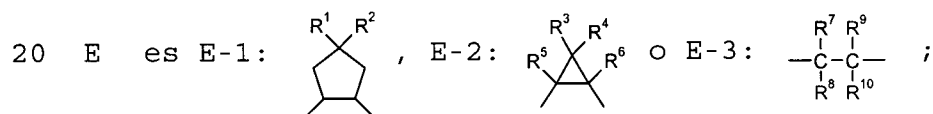
5 en la que

A es -CONH- o -NHCO-;

B es fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

10 R^c es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, uno o dos átomos de carbono de dicho anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituido por un grupo carbonilo;

15 D es arilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres átomos de halógeno elegidos con independencia entre cloro, flúor y bromo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres átomos de halógeno elegidos con independencia entre cloro, flúor y bromo;



R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil 3-7-alquilo C₁₋₆, amino, amino monosustituido, amino disustituido, hidroxil, alcoxi C₁₋₆, amino monosustituido-alquilo C₁₋₆,
25 amino disustituido-alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆ o

R¹ y R² juntos forman =O o $\begin{array}{c} \text{R}^{11} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^{12} \end{array}$, o

R¹ y R² están unidos entre sí para formar heterociclilo opcionalmente sustituido, junto con el átomo de carbono al que R¹ y R² están unidos;

5 R³ y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carboxilo, alcóxicarbonilo C₁₋₆, carbamóilo, amino mono- o disustituido-carbonilo, heterociclilocarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilocarbonilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, hidroxil-alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, alcóxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, amino mono- o disustituido-alquilo C₁₋₆, arilo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclilo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, ariloalcóxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroariloalcóxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclilo alcóxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o

10

15

20

R³ y R⁴ están unidos entre sí para formar cicloalquilo C₃₋₇, junto con el átomo de carbono al que R³ y R⁴ están unidos;

R⁵ y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, ciano, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alquéniloxicarbonilo C₂₋₆, alquíniloxicarbonilo C₂₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, alcóxicarbonilo C₁₋₆, carboxilo, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆-carbonilo, aminocarbonilo,

25

heterocicliclocarbonilo opcionalmente sustituido,
heteroarilocarbonilo opcionalmente sustituido o arilo
carbonilo opcionalmente sustituido;

5 R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} con independencia entre sí son hidrógeno,
alquilo C_{1-6} o hidroxilo;

R^{11} y R^{12} con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo
 C_{1-6} o alquenoilo C_{2-6} ;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;
en los que

10 el término "fenilo opcionalmente sustituido" significa un
grupo fenilo opcionalmente sustituido de una a cinco veces
por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre
el grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , halo-
alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfinilo
15 C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , amino, amino-alquilo C_{1-6} , amino mono- o
disustituido-alquilo C_{1-6} , nitro, ciano, acilo, carbamoilo,
amino mono- o disustituido, aminocarbonilo, amino mono- o
disustituido-carbonilo, aminocarbonil-alcoxi C_{1-6} , amino mono-
o disustituido-carbonil-alcoxi C_{1-6} , hidroxilo-alquilo C_{1-6} ,
20 carboxilo, alcoxicarbonilo C_{1-6} , aril-alcoxi C_{1-6} , heteroaril-
alcoxi C_{1-6} , heterocicliclil-alcoxi C_{1-6} , alcoxicarbonil C_{1-6} -
alcoxi C_{1-6} , carbamoilo-alcoxi C_{1-6} y carboxil-alcoxi C_{1-6} ;

el término "arilo" significa fenilo o naftilo;

el término "arilo opcionalmente sustituido" significa un
25 grupo arilo opcionalmente sustituido de una a cinco veces por
sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el
grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , halo-
alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfinilo

C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino-alquilo C₁₋₆, amino mono- o disustituido-alquilo C₁₋₆, nitro, ciano, acilo, carbamoílo, amino mono- o disustituido, aminocarbonilo, amino mono- o disustituido-carbonilo, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₆, amino mono-
5 o disustituido-carbonil-alcoxi C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, carboxilo, alcoxycarbonilo C₁₋₆, aril-alcoxi C₁₋₆, heteroaril-alcoxi C₁₋₆, heterociclílo-alcoxi C₁₋₆, alcoxycarbonil C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, carbamoil-alcoxi C₁₋₆ y carboxil-alcoxi C₁₋₆;
el término "heterociclílo" significa restos monocíclicos no
10 aromáticos de tres a ocho átomos en el anillo en los que uno o dos átomos del anillo son heteroátomos elegidos entre N, O y S(O)_n (en el que n es un número entero de 0 a 2), los demás átomos del anillo son C, y uno o dos átomos de carbono del anillo pueden reemplazarse por un grupo carbonilo;
15 el término "heterociclílo opcionalmente sustituido" significa un grupo heterociclílo, que está opcionalmente sustituido con independencia entre sí por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxil, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo
20 C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino-alquilo C₁₋₆, amino mono- o disustituido-alquilo C₁₋₆, nitro, ciano, acilo, carbamoílo, amino mono- o disustituido, aminocarbonilo, amino mono- o disustituido-carbonilo, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₆, amino mono- o disustituido-carbonil-alcoxi C₁₋₆,
25 hidroxil-alquilo C₁₋₆, carboxilo, alcoxycarbonilo C₁₋₆, aril-alcoxi C₁₋₆, heteroaril-alcoxi C₁₋₆, heterociclílo-alcoxi C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, carbamoil-alcoxi C₁₋₆ y carboxil-alcoxi C₁₋₆;

el término "heteroarilo" significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S, los demás 5 átomos del anillo son C, dando por supuesto que el punto de unión del heteroarilo radical estará situado en un anillo aromático, y uno o dos átomos de carbono del anillo pueden reemplazarse por un grupo carbonilo;

el término "heteroarilo opcionalmente sustituido" significa 10 un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con independencia entre sí por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino-alquilo 15 C₁₋₆, amino mono- o disustituido-alquilo C₁₋₆, nitro, ciano, acilo, carbamoilo, amino mono- o disustituido, aminocarbonilo, amino mono- o disustituido-carbonilo, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₆, amino mono- o disustituido-carbonil-alcoxi C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, carboxilo, alcoxycarbonilo C₁₋₆, aril- 20 alcoxi C₁₋₆, heteroaril-alcoxi C₁₋₆, heterociclílico-alcoxi C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, carbamoil-alcoxi C₁₋₆ y carboxil-alcoxi C₁₋₆;

el término "amino monosustituido" y "amino disustituido" significan -NHR y -NRR' respectivamente, en los que R y R' se 25 eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, carbamoilo alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil 3-7-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo

C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆-sulfonilo, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆-sulfinilo, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆-tio, amino mono- o disustituido
5 por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆-carbonil-alquilo C₁₋₆, acilo, haloalquil C₁₋₆-carbonilo y alcoxi C₁₋₆-carbonilo;
el término "acilo" significa -C(=O)R, en el que R es H o alquilo C₁₋₆;
10 el término "haloalquilo C₁₋₆" significa alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o varios átomos de halógeno iguales o diferentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por cloro, flúor y bromo.

2. Los compuestos según la reivindicación 1, en los que
15 R³ y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carboxilo, alcoxicarbonilo C₁₋₆, carbamoílo, amino mono- o disustituido-carbonilo, heterociclilocarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarillocarbonilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo
20 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, hidroxil-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, amino mono- o disustituido-alquilo C₁₋₆, heterocicliloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o
25 R³ y R⁴ están unidos entre sí para formar cicloalquilo C₃₋₇, junto con el átomo de carbono al que R³ y R⁴ están unidos;
R⁵ y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

- el término "fenilo opcionalmente sustituido" significa un grupo fenilo opcionalmente sustituido de una a cinco veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, hidroxí, alquilo C₁₋₆, halo-
- 5 alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, nitro y ciano;
- 10 el término "arilo opcionalmente sustituido" significa un grupo arilo opcionalmente sustituido de una a cinco veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, hidroxí, alquilo C₁₋₆, halo-
- 15 alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, nitro y ciano;
- el término "heterociclilo opcionalmente sustituido" significa
- 20 un grupo heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con independencia entre sí por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxí, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, acilo, alquilsul-
- 25 monosustituido por alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, nitro, carbamoílo, amino mono- o disustituido-

carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , carboxilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo y ciano;

el término "heteroarilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con independencia entre sí por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , amino, amino monosustituido por alquilo C_{1-6} , amino disustituido por alquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , amino monosustituido por alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} , amino disustituido por alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} , nitro y ciano;

el término "amino monosustituido" y "amino disustituido" significan $-NHR$ y $-NRR'$ respectivamente, en los que R y R' se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , carbamóilo alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil $3-7$ alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} sulfonilo, amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} sulfinilo, amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} tio, amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} , amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} carbonilalquilo C_{1-6} , acilo y alcóxicarbonilo C_{1-6} .

3. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en los que

- R^3 y R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , carboxilo, alcóxicarbonilo C_{1-6} , amino mono- o disustituido-carbonilo, heterociclilocarbonilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, hidroxil-alquilo C_{1-6} , alcoxil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , amino-alquilo C_{1-6} , amino mono- o disustituido-alquilo C_{1-6} , heterocicliionalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heteroarionalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o
- 10 R^3 y R^4 están unidos entre sí para formar cicloalquilo C_{3-7} , junto con el átomo de carbono al que R^3 y R^4 están unidos; el término "heterociclilo" significa restos monocíclicos no aromáticos de tres a ocho átomos en el anillo en los que uno o dos átomos del anillo son heteroátomos elegidos entre N, O
- 15 y S(O)_n (en el que n es un número entero de 0 a 2), los demás átomos del anillo son C;
- el término "heterociclilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con independencia entre sí por uno, dos o tres sustituyentes
- 20 elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxil, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxil C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , amino, amino mono-sustituido por alquilo C_{1-6} , amino disustituido por alquilo C_{1-6} , amino-alquilo C_{1-6} , amino monosustituido por alquilo C_{1-6} -
- 25 alquilo C_{1-6} , amino disustituido por alquilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , nitro y ciano;
- el término "heteroarilo" significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene por lo

menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O, y S, los demás átomos del anillo son C, dando por supuesto que el punto de unión del heteroarilo radical estará situado en un anillo
5 aromático ;

el término "amino monosustituido" y "amino disustituido" significan -NHR y -NRR' respectivamente, en los que R y R' se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxí, alquilo C₁₋₆, hidroxí-alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆,
10 cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil 3-7-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆-sulfonilo, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆-sulfinilo, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆-tio, acilo y alcóxicarbonilo C₁₋₆.
15 6.

4. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en los que E es E-1.

5. Los compuestos según la reivindicación 4, en los que D es arilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, elegido entre cloro y bromo o heteroarilo opcionalmente
20 sustituido por un átomo de halógeno, elegido entre cloro y bromo.

6. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4 y 5, en los que D es fenilo, piridilo, tienilo, pirimidinilo, piridazinilo o indolilo, dicho fenilo, piri-
25 dilo, tienilo, pirimidinilo, piridazinilo o indolilo están opcionalmente sustituidos por un átomo de halógeno, elegido entre cloro y bromo.

7. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en los que D es clorofenilo o cloropiridilo.

8. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-7, en los que B es fenilo opcionalmente sustituido
5 o heteroarilo opcionalmente sustituido.

9. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-8, en los que B es fenilo o piridilo, dicho fenilo o piridilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos átomos de halógeno, elegidos con independencia entre sí entre
10 el grupo formado por cloro, flúor y bromo.

10. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-9, en los que B es fenilo sustituido por uno o dos átomos de flúor.

11. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-10, en los que B es fluorfenilo.
15

12. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-11, en los que B es 2-fluorfenilo.

13. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-12, en los que R^c es arilo, heteroarilo o
20 heterociclilo, un átomo de carbono de dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo, y dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos por hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino-alquilo
25 C₁₋₆, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, o amino disustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

14. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-13, en los que R^c es arilo, heteroarilo o

heterociclilo, un átomo de carbono de dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo se ha reemplazado por un grupo carbonilo en posición orto con respecto a B, y dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente
5 sustituidos por hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

15 15. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-14, en los que R^c es 2-oxo-2H-piridin-1-ilo opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

16. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-15, en los que -B-R^c es 2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilo.

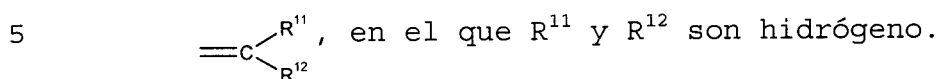
15 17. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-16, en los que R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆ o R¹ y R² juntos forman =O o $\begin{array}{c} \text{R}^{11} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^{12} \end{array}$, o

20 R¹ y R² están unidos entre sí para formar heterociclilo opcionalmente sustituido, junto con el átomo de carbono al que R¹ y R² están unidos.

18. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-17, en los que R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆ o
25 R¹ y R² juntos forman $\begin{array}{c} \text{R}^{11} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^{12} \end{array}$, en el que R¹¹ y R¹² son hidrógeno, o

R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar , junto con el átomo de carbono al que R^1 y R^2 están unidos.

19. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-18, en los que R^1 y R^2 juntos forman



20. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-19, en los que A es -CONH-.

21. Los compuestos según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

- 10 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,
- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1R,2S)-4-metileno-ciclopentano-
- 15 1,2-dicarboxílico,
- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4S)- o (1S,2S,4R)-4-hidroximetil-4-metoxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,
- (4-cloro-fenil)-amida [2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fe-
- 20 nil]-amida del ácido (5S,6S)-espiro[2,4]heptano-5,6-dicarboxílico,
- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4S)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,
- 25 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4R)-4-hidroxí-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4S)-4-hidroxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico.

22. Los compuestos según la reivindicación 4, dichos
5 compuestos son:

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4S)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,

1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-pi-
10 ridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4R)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,

1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-pi-razin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4R)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,

15 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido ((1S,2S,4R)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,

1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4R)-4-fluor-
20 ciclopentano-1,2-dicarboxílico.

23. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en los que E es E-2.

24. Los compuestos según la reivindicación 23, en los que D es arilo opcionalmente sustituido por un átomo de
25 halógeno, elegido entre cloro y bromo o heteroarilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, elegido entre cloro y bromo.

25. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-24, en los que D es fenilo, piridilo, tienilo, pirimidinilo, piridazinilo o indolilo, dicho fenilo, piridilo, tienilo, pirimidinilo, piridazinilo o indolilo está
5 opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, elegido entre cloro y bromo.

26. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-25, en los que D es clorofenilo o cloropiridilo.

10 27. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-26, en los que B es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

28. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-27, en los que B es fenilo o piridilo, dicho
15 fenilo o piridilo está opcionalmente sustituido por uno o dos átomos de halógeno, elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por cloro, flúor y bromo.

29. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-28, en los que B es fenilo sustituido por uno o
20 dos átomos de flúor.

30. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-29, en los que B es fluorfenilo.

31. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-30, en los que B es 2-fluorfenilo.

25 32. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-31, en los que R^c es arilo, heteroarilo o heterociclilo, un átomo de carbono de dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente reemplazado

por un grupo carbonilo, y dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos por hidroxí, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino
5 disustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

33. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-32, en los que R^c es arilo, heteroarilo o heterociclilo, un átomo de carbono de dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo está reemplazado por un grupo
10 carbonilo en posición orto con respecto a B, y dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos por hidroxí, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆-
15 alquilo C₁₋₆.

34. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-33, en los que R^c es 2-oxo-2H-piridin-1-ilo opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

35. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-34, en los que -B-R^c es 2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilo.

36. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-35, en los que A es -CONH-.

37. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-36, en los que R³ es hidrógeno y R⁴ es aminocarbonilo mono- o disustituido.

38. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-37, en los que R³ es hidrógeno y R⁴ es amino

disustituido-carbonilo, es decir $-C(O)-NRR'$, en el R es alquilo C_{1-6} y R' es hidroxialquilo C_{1-6} .

39. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-36, en los que R^3 es hidrógeno y R^4 es heterociclicilocarbonilo opcionalmente sustituido o heteroarilocarbonilo opcionalmente sustituido.

40. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-36, en los que R^3 es hidrógeno y R^4 es heterociclicilocarbonilo opcionalmente sustituido en el que el grupo heterociclicilo contiene un átomo de nitrógeno como eslabón del anillo y el átomo de carbono del carbonilo está unido al átomo de nitrógeno del grupo heterociclicilo.

41. Los compuestos según la reivindicación 23, que son:
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-cianometil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-1-cianociclopropano-1,2-dicarboxílico,

- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-1-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR, 2RS)-1-ciano-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-1-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1R,2S)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3R)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico.

42. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en los que E es E-3.

43. Los compuestos según la reivindicación 42, en los que D es arilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, elegido entre cloro y bromo o heteroarilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, elegido entre cloro y bromo.

44. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 42-43, en los que D es fenilo, piridilo, tienilo, pirimidinilo, piridazinilo o indolilo, dicho fenilo, piridilo, tienilo, pirimidinilo, piridazinilo o indolilo está opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, elegido entre cloro y bromo.

45. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 42-44, en los que D es clorofenilo o cloropiridilo.

46. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 42-45, en los que B es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

47. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 42-46, en los que B es fenilo o piridilo, dicho fenilo o piridilo está opcionalmente sustituido por uno o dos átomos de halógeno, elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por cloro, flúor y bromo.

48. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 42-47, en los que B es fenilo sustituido por uno o dos átomos de flúor.

49. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 42-48, en los que B es fluorfenilo.

50. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 42-49, en los que B es 2-fluorfenilo.

51. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 42-50, en los que R^c es arilo, heteroarilo o heterociclilo, un átomo de carbono de dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo, y dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos por hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

52. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 42-51, en los que R^c es arilo, heteroarilo o heterociclilo, un átomo de carbono de dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo está reemplazado por un grupo carbonilo en posición orto con respecto a B, y dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos por hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , amino-alquilo C_{1-6} , amino monosustituido por alquilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , amino disustituido por alquilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} .

53. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 42-52, en los que R^c es 2-oxo-2H-piridin-1-ilo opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} .

54. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 42-53, en los que $-B-R^c$ es 2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilo.

55. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 42-54, en los que A es $-CONH-$.

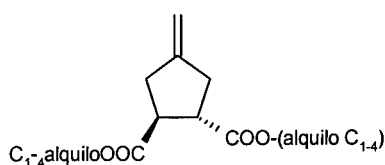
56. Un proceso para la obtención de di alquil C_{1-4} éster del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico, que consiste en un paso de conversión de un di alquil C_{1-4} éster del ácido trans-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico en un di alquil C_{1-4} éster del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico por acción de un biocatalizador elegido entre el grupo formado por la lipasa G del *Penicillium camemberti*, la lipasa N del *Rhizopus niveus* y la lipasa PN del *Phycomyces nitens*.

57. Un proceso de obtención de un monoalquil C_{1-4} éster del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico, que consiste en un paso de conversión de un di alquil C_{1-4} éster del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico en un monoalquil C_{1-4} éster del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico por acción de un biocatalizador elegidos entre el grupo formado por la lipasa OF de la *Candida rugosa*, la lipasa RMM del *Rhizomucor miehei*, la esterasa PLE de hígado de cerdo y la proteasa subtilisina A del *Bacillus licheniformis*.

58. Un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 4-21, que consiste en el proceso según la reivindicación 56 y/o 57.

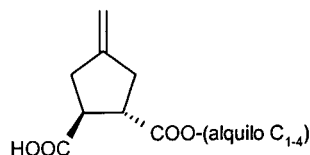
59. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-55, cuando se obtienen por un proceso según la reivindicación 57.

60. Compuestos de la fórmula (II)

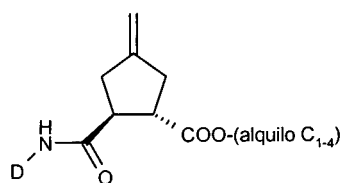


que son enantioméricamente puros.

61. Compuestos de la fórmula (III)

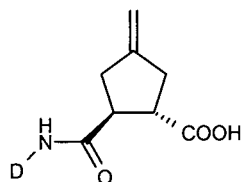


62. Compuestos de la fórmula (IV)



en la que D tiene el significado definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

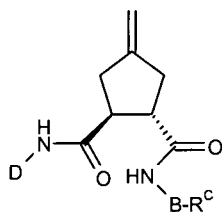
63. Compuestos de la fórmula (V)



5

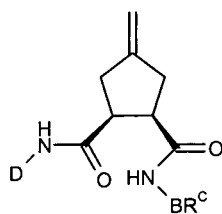
en la que D tiene el significado definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

64. Compuestos de la fórmula (VI)



10 en la que B, R^c y D tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

65. Compuestos de la fórmula (VII)



15 en la que B, R^c y D tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

66. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-55 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

67. Los compuestos según una cualquiera de las reivin-
5 dicaciones 1-55 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

68. Los compuestos según una cualquiera de las reivin-
dicaciones 1-55 para el uso como sustancias terapéuticamente
activas destinadas al tratamiento y/o profilaxis de
10 enfermedades asociadas con el factor de coagulación Xa.

69. Uso de los compuestos según una cualquiera de las
reivindicaciones 1-55 para la fabricación de medicamentos
destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de
enfermedades asociadas con el factor de coagulación Xa.

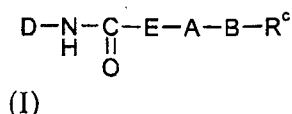
15 70. El uso según la reivindicación 69, en el que la enfermedad es: trastornos tromboticos, trombosis arterial, trombosis venosa, la trombosis de venas profundas, la enfermedad oclusiva de arterias periféricas, la angina de pecho inestable, el infarto de miocardio, la enfermedad de la
20 arteria coronaria, la embolia pulmonar, la apoplejía debida a la fibrilación atrial, inflamación, arteriosclerosis, la estrangulación vascular aguda asociada con una terapia trombolítica o la restenosis, y/o un tumor.

71. La invención tal como se ha descrito, en particular
25 con referencia a los nuevos compuestos, compuestos intermedios, medicamentos, usos y procesos.

- 160 -

Claims:

1. Compounds of formula (I)



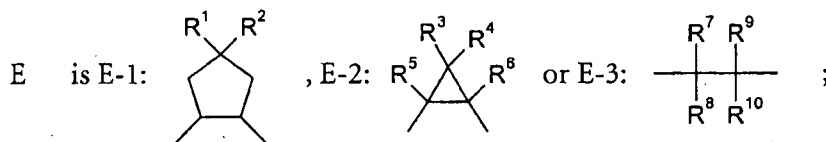
5 wherein

A is -CONH- or -NHCO-;

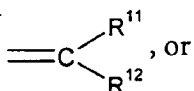
B is optionally substituted phenyl, optionally substituted heteroaryl or optionally substituted heterocyclyl;

10 R^c is optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl or optionally substituted heterocyclyl, one or two carbon atoms of said aryl, heteroaryl or heterocyclyl ring optionally being replaced with a carbonyl group;

15 D is aryl optionally substituted by one, two or three halogen atoms independently selected from chlorine, fluorine and bromine or heteroaryl optionally substituted by one, two or three halogen atoms independently selected from chlorine, fluorine and bromine;



20 R¹ and R² are independently from each other hydrogen, halogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₆ alkyl, amino, mono-substituted amino, di-substituted amino, hydroxy, C₁₋₆ alkoxy, mono-substituted amino-C₁₋₆ alkyl, di-substituted amino-C₁₋₆ alkyl, hydroxyl C₁₋₆ alkyl or

R¹ and R² together form =O or  , or

R¹ and R² are bonded to each other to form optionally substituted heterocyclyl, together with the carbon atom to which R¹ and R² are attached;

25 R³ and R⁴ are independently from each other hydrogen, C₁₋₆ alkyl, carboxyl, C₁₋₆ alkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- or di-substituted amino-carbonyl, optionally substituted heterocyclylcarbonyl, optionally substituted heteroarylcarbonyl, optionally substituted aryl carbonyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heterocyclyl, hydroxyl C₁₋₆ alkyl, halo C₁₋₆ alkyl, cyano C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy C₁₋₆ alkyl, 30 amino C₁₋₆ alkyl, mono- or di-substituted amino-C₁₋₆ alkyl, optionally

- 161 -

- substituted aryl C₁₋₆ alkyl, optionally substituted heterocyclyl C₁₋₆ alkyl,
 optionally substituted heteroaryl C₁₋₆ alkyl, optionally substituted aryl C₁₋₆
 alkoxy C₁₋₆ alkyl, optionally substituted heteroaryl C₁₋₆ alkoxy C₁₋₆ alkyl,
 optionally substituted heterocyclyl C₁₋₆ alkoxy C₁₋₆ alkyl or
- 5 R³ and R⁴ are bonded to each other to form C₃₋₇ cycloalkyl, together with the
 carbon atom to which R³ and R⁴ are attached;
- R⁵ and R⁶ are independently from each other hydrogen, C₁₋₆ alkyl, cyano, C₁₋₆
 alkoxy carbonyl, C₂₋₆ alkenyloxy carbonyl, C₂₋₆ alkynyloxy carbonyl, hydroxyl
 C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, carboxyl, mono- or di-C₁₋₆ alkyl substituted
 10 amino-carbonyl, aminocarbonyl, optionally substituted heterocyclyl carbonyl,
 optionally substituted heteroaryl carbonyl or optionally substituted aryl
 carbonyl;
- R⁷, R⁸, R⁹ and R¹⁰ are independently from each other hydrogen, C₁₋₆ alkyl or
 hydroxy;
- 15 R¹¹ and R¹² are independently from each other hydrogen, C₁₋₆ alkyl or C₂₋₆ alkenyl;
 and pharmaceutically acceptable salts thereof;
- wherein
- the term "optionally substituted phenyl" means a phenyl group optionally
 substituted by one to five substituents independently selected from the group
 20 consisting of halogen, hydroxy, C₁₋₆ alkyl, halo C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl
 sulfonyl, C₁₋₆ alkyl sulfinyl, C₁₋₆ alkylthio, amino, amino C₁₋₆ alkyl, mono- or di-
 substituted amino-C₁₋₆ alkyl, nitro, cyano, acyl, carbamoyl, mono- or di-substituted
 amino, aminocarbonyl, mono- or di-substituted amino-carbonyl, aminocarbonyl
 C₁₋₆ alkoxy, mono- or di-substituted amino-carbonyl-C₁₋₆ alkoxy, hydroxy- C₁₋₆
 25 alkyl, carboxyl, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, aryl C₁₋₆ alkoxy, heteroaryl C₁₋₆ alkoxy,
 heterocyclyl C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxy carbonyl C₁₋₆ alkoxy, carbamoyl C₁₋₆ alkoxy and
 carboxyl C₁₋₆ alkoxy;
- the term "aryl" means phenyl or naphthyl;
- 30 the term "optionally substituted aryl" means an aryl group optionally substituted
 by one to five substituents independently selected from the group consisting of
 halogen, hydroxy, C₁₋₆ alkyl, halo C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl sulfonyl, C₁₋₆
 alkyl sulfinyl, C₁₋₆ alkylthio, amino, amino C₁₋₆ alkyl, mono- or di-substituted
 35 amino-C₁₋₆ alkyl, nitro, cyano, acyl, carbamoyl, mono- or di-substituted amino,
 aminocarbonyl, mono- or di-substituted amino-carbonyl, aminocarbonyl C₁₋₆

alkoxy, mono- or di-substituted amino-carbonyl- C_{1-6} alkoxy, hydroxy- C_{1-6} alkyl, carboxyl, C_{1-6} alkoxy carbonyl, aryl C_{1-6} alkoxy, heteroaryl C_{1-6} alkoxy, heterocyclyl C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy carbonyl C_{1-6} alkoxy, carbamoyl C_{1-6} alkoxy and carboxyl C_{1-6} alkoxy;

the term "heterocyclyl" means non-aromatic monocyclic radicals of three to eight ring atoms in which one or two ring atoms are heteroatoms selected from N, O, or $S(O)_n$ (where n is an integer from 0 to 2), the remaining ring atoms being C, and one or two ring carbon atoms may be replaced with a carbonyl group;

the term "optionally substituted heterocyclyl" means a heterocyclyl group, which is optionally substituted independently by one, two, or three substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl sulfonyl, C_{1-6} alkyl sulfinyl, C_{1-6} alkylthio, amino, amino C_{1-6} alkyl, mono- or di-substituted amino- C_{1-6} alkyl, nitro, cyano, acyl, carbamoyl, mono- or di-substituted amino, aminocarbonyl, mono- or di-substituted amino-carbonyl, aminocarbonyl C_{1-6} alkoxy, mono- or di-substituted amino-carbonyl- C_{1-6} alkoxy, hydroxy- C_{1-6} alkyl, carboxyl, C_{1-6} alkoxy carbonyl, aryl C_{1-6} alkoxy, heteroaryl C_{1-6} alkoxy, heterocyclyl C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy carbonyl C_{1-6} alkoxy, carbamoyl C_{1-6} alkoxy and carboxyl C_{1-6} alkoxy;

the term "heteroaryl" means a monocyclic or bicyclic radical of 5 to 12 ring atoms having at least one aromatic ring containing one, two, or three ring heteroatoms selected from N, O, and S, the remaining ring atoms being C, with the understanding that the attachment point of the heteroaryl radical will be on an aromatic ring, and one or two ring carbon atoms may be replaced with a carbonyl group;

the term "optionally substituted heteroaryl" means a heteroaryl group, which is optionally substituted independently with one, two, or three substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl sulfonyl, C_{1-6} alkyl sulfinyl, C_{1-6} alkylthio, amino, amino C_{1-6} alkyl, mono- or di-substituted amino- C_{1-6} alkyl, nitro, cyano, acyl, carbamoyl, mono- or di-substituted amino, aminocarbonyl, mono- or di-substituted amino-carbonyl, aminocarbonyl C_{1-6} alkoxy, mono- or di-substituted amino-carbonyl- C_{1-6} alkoxy, hydroxy- C_{1-6} alkyl, carboxyl, C_{1-6} alkoxy carbonyl, aryl C_{1-6} alkoxy, heteroaryl C_{1-6}

- 163 -

alkoxy, heterocyclyl C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkoxy-carbonyl C₁₋₆ alkoxy, carbamoyl C₁₋₆ alkoxy and carboxyl C₁₋₆ alkoxy;

the term "mono-substituted amino" and "di-substituted amino" mean -NHR and -NRR' respectively, in which R and R' are independently selected from the group consisting of hydroxy, C₁₋₆ alkyl, hydroxy C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy C₁₋₆ alkyl, carbamoyl C₁₋₆ alkyl, halo C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl sulfonyl, C₁₋₆ alkyl sulfinyl, C₁₋₆ alkylthio, mono- or di-C₁₋₆ alkyl substituted amino-sulfonyl, mono- or di-C₁₋₆ alkyl substituted amino-sulfinyl, mono- or di-C₁₋₆ alkyl substituted amino-thio, mono- or di-C₁₋₆ alkyl substituted amino-C₁₋₆ alkyl, mono- or di-C₁₋₆ alkyl substituted aminocarbonyl-C₁₋₆ alkyl, acyl, halo C₁₋₆ alkylcarbonyl and C₁₋₆ alkoxy-carbonyl;

the term "acyl" means -C(=O) R, in which R is H or C₁₋₆ alkyl;

the term "halo C₁₋₆ alkyl" means C₁₋₆ alkyl substituted by one or more same or different halogen atoms independently selected from the group consisting of chlorine, fluorine and bromine.

2. The compounds according to claim 1, wherein

R³ and R⁴ are independently from each other hydrogen, C₁₋₆ alkyl, carboxyl, C₁₋₆ alkoxy-carbonyl, carbamoyl, mono- or di-substituted amino-carbonyl, optionally substituted heterocyclylcarbonyl, optionally substituted heteroarylcarbonyl, aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heterocyclyl, hydroxyl C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy C₁₋₆ alkyl, amino C₁₋₆ alkyl, mono- or di-substituted amino-C₁₋₆ alkyl, optionally substituted heterocyclyl C₁₋₆ alkyl, optionally substituted heteroaryl C₁₋₆ alkyl or R³ and R⁴ are bonded to each other to form C₃₋₇ cycloalkyl, together with the carbon atom to which R³ and R⁴ are attached;

R⁵ and R⁶ are independently from each other hydrogen or C₁₋₆ alkyl;

the term "optionally substituted phenyl" means a phenyl group optionally substituted by one to five substituents independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C₁₋₆ alkyl, halo C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl sulfonyl, C₁₋₆ alkyl sulfinyl, C₁₋₆ alkylthio, amino, mono-C₁₋₆ alkyl substituted

- 164 -

amino, di-C₁₋₆ alkyl substituted amino, amino C₁₋₆ alkyl, mono-C₁₋₆ alkyl substituted amino-C₁₋₆ alkyl, di-C₁₋₆ alkyl substituted amino-C₁₋₆ alkyl, nitro and cyano;

5 the term "optionally substituted aryl" means an aryl group optionally substituted by one to five substituents independently selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C₁₋₆ alkyl, halo C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl sulfonyl, C₁₋₆ alkyl sulfinyl, C₁₋₆ alkylthio, amino, mono-C₁₋₆ alkyl substituted amino, di-C₁₋₆ alkyl substituted amino, amino C₁₋₆ alkyl, mono-C₁₋₆ alkyl substituted amino-C₁₋₆ alkyl, di-C₁₋₆ alkyl substituted amino-C₁₋₆ alkyl, nitro and cyano;

10 the term "optionally substituted heterocyclyl" means a heterocyclyl group, which is optionally substituted independently by one, two, or three substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C₁₋₆ alkyl, halo C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, acyl, C₁₋₆ alkyl sulfonyl, C₁₋₆ alkyl sulfinyl, C₁₋₆ alkylthio, amino, mono-C₁₋₆ alkyl substituted amino, di-C₁₋₆ alkyl substituted amino, amino C₁₋₆ alkyl, mono-C₁₋₆ alkyl substituted amino-C₁₋₆ alkyl, di-C₁₋₆ alkyl substituted amino-C₁₋₆ alkyl, nitro, carbamoyl, mono- or di-substituted amino-carbonyl, hydroxy- C₁₋₆ alkyl, carboxyl, C₁₋₆ alkoxy carbonyl and cyano;

20 the term "optionally substituted heteroaryl" means a heteroaryl group, which is optionally substituted independently with one, two, or three substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C₁₋₆ alkyl, halo C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl sulfonyl, C₁₋₆ alkyl sulfinyl, C₁₋₆ alkylthio, amino, mono-C₁₋₆ alkyl substituted amino, di-C₁₋₆ alkyl substituted amino, amino C₁₋₆ alkyl, mono-C₁₋₆ alkyl substituted amino-C₁₋₆ alkyl, di-C₁₋₆ alkyl substituted amino-C₁₋₆ alkyl, nitro and cyano;

30 the term "mono-substituted amino" and "di-substituted amino" mean -NHR and -NRR' respectively, in which R and R' are independently selected from the group consisting of hydroxy, C₁₋₆ alkyl, hydroxy C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy C₁₋₆ alkyl, carbamoyl C₁₋₆ alkyl, halo C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl sulfonyl, C₁₋₆ alkyl sulfinyl, C₁₋₆ alkylthio, mono- or di-C₁₋₆ alkyl substituted amino-sulfonyl, mono- or di-C₁₋₆ alkyl substituted amino-sulfinyl, mono- or di-C₁₋₆ alkyl substituted amino-thio, mono- or di-C₁₋₆ alkyl substituted

- 165 -

amino- C_{1-6} alkyl, mono- or di- C_{1-6} alkyl substituted aminocarbonyl- C_{1-6} alkyl, acyl and C_{1-6} alkoxy carbonyl.

3. The compounds according to any one of claims 1 and 2, wherein

5 R^3 and R^4 are independently from each other hydrogen, C_{1-6} alkyl, carboxyl, C_{1-6} alkoxy carbonyl, mono- or di-substituted amino-carbonyl, optionally substituted heterocyclcarbonyl, aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heterocycl, hydroxyl C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl, amino C_{1-6} alkyl, mono- or di-substituted amino- C_{1-6} alkyl, optionally substituted heterocycl C_{1-6} alkyl, optionally substituted heteroaryl C_{1-6} alkyl

10 or

R^3 and R^4 are bonded to each other to form C_{3-7} cycloalkyl, together with the carbon atom to which R^3 and R^4 are attached;

the term "heterocycl" means non-aromatic monocyclic radicals of three to eight ring atoms in which one or two ring atoms are heteroatoms selected from N, O, or S(O)_n (where n is an integer from 0 to 2), the remaining ring atoms being C;

15 the term "optionally substituted heterocycl" means a heterocycl group, which is optionally substituted independently by one, two, or three substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl sulfonyl, C_{1-6} alkyl sulfinyl, C_{1-6} alkylthio, amino, mono- C_{1-6} alkyl substituted amino, di- C_{1-6} alkyl substituted amino, amino C_{1-6} alkyl, mono- C_{1-6} alkyl substituted amino- C_{1-6} alkyl, di- C_{1-6} alkyl substituted amino- C_{1-6} alkyl, nitro and cyano;

the term "heteroaryl" means a monocyclic or bicyclic radical of 5 to 12 ring atoms having at least one aromatic ring containing one, two, or three ring heteroatoms selected from N, O, and S, the remaining ring atoms being C, with the understanding that the attachment point of the heteroaryl radical will be on an aromatic ring ;

the term "mono-substituted amino" and "di-substituted amino" mean -NHR and -NRR' respectively, in which R and R' are independently selected from the group consisting of hydroxy, C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl sulfonyl, C_{1-6} alkyl sulfinyl, C_{1-6} alkylthio, mono- or di- C_{1-6} alkyl substituted amino-sulfonyl, mono- or di- C_{1-6} alkyl

- 166 -

substituted amino-sulfinyl, mono- or di-C₁₋₆ alkyl substituted amino-thio, acyl and C₁₋₆ alkoxy carbonyl.

4. The compounds according to any one of claims 1-3, wherein E is E-1.
5. The compounds according to claim 4, wherein D is aryl optionally substituted by one halogen atom selected from chlorine and bromine or heteroaryl optionally substituted by one halogen atom selected from chlorine and bromine.
6. The compounds according to any one of claims 4 and 5, wherein D is phenyl, pyridyl, thienyl, pyrimidinyl, pyridazinyl or indolyl, said phenyl, pyridyl, thienyl, pyrimidinyl, pyridazinyl or indolyl being optionally substituted by one halogen atom selected from chlorine and bromine.
7. The compounds according to any one of claims 4-6, wherein D is chlorophenyl or chloropyridyl.
8. The compounds according to any one of claims 4-7, wherein B is optionally substituted phenyl or optionally substituted heteroaryl.
9. The compounds according to any one of claims 4-8, wherein B is phenyl or pyridyl, said phenyl or pyridyl being optionally substituted by one or two halogen atoms selected independently from the group consisting of chlorine, fluorine and bromine.
10. The compounds according to any one of claims 4-9, wherein B is phenyl substituted by one or two fluorine.
11. The compounds according to any one of claims 4-10, wherein B is fluorophenyl.
12. The compounds according to any one of claims 4-11, wherein B is 2-fluorophenyl.
13. The compounds according to any one of claims 4-12, wherein R^c is aryl, heteroaryl or heterocyclyl, one carbon atom of said aryl, heteroaryl or heterocyclyl ring optionally being replaced with a carbonyl group, and said aryl, heteroaryl or heterocyclyl ring optionally being substituted by hydroxy, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋

- 167 -

₆ alkyl sulfonyl, amino C₁₋₆ alkyl, mono-C₁₋₆ alkyl substituted amino-C₁₋₆ alkyl or di-C₁₋₆ alkyl substituted amino-C₁₋₆ alkyl.

14. The compounds according to any one of claims 4-13, wherein R^c is aryl, heteroaryl or heterocyclyl, one carbon atom of said aryl, heteroaryl or heterocyclyl ring being replaced with a carbonyl group at ortho position with respect to B, and said aryl, heteroaryl or heterocyclyl ring optionally being substituted by hydroxy, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl sulfonyl, amino C₁₋₆ alkyl, mono-C₁₋₆ alkyl substituted amino-C₁₋₆ alkyl or di-C₁₋₆ alkyl substituted amino-C₁₋₆ alkyl.

15. The compounds according to any one of claims 4-14, wherein R^c is 2-oxo-2H-pyridin-1-yl optionally substituted by C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ alkoxy.

16. The compounds according to any one of claims 4-15, wherein -B-R^c is 2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl.

17. The compounds according to any one of claims 4-16, wherein R¹ and R² are independently from each other hydrogen, hydroxy, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy C₁₋₆ alkyl or

R¹ and R² together form =O or $\begin{array}{c} \text{R}^{11} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^{12} \end{array}$, or

R¹ and R² are bonded to each other to form optionally substituted heterocyclyl, together with the carbon atom to which R¹ and R² are attached.

18. The compounds according to any one of claims 4-17, wherein R¹ and R² are independently from each other hydrogen, hydroxy, C₁₋₆ alkoxy, hydroxy C₁₋₆ alkyl or

R¹ and R² together form $\begin{array}{c} \text{R}^{11} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^{12} \end{array}$, in which R¹¹ and R¹² are hydrogen, or

R¹ and R² are bonded to each other to form $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \triangle \end{array}$, together with the carbon atom to which R¹ and R² are attached.

19. The compounds according to any one of claims 4-18, wherein R¹ and R² together form $\begin{array}{c} \text{R}^{11} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^{12} \end{array}$, in which R¹¹ and R¹² are hydrogen.

20. The compounds according to any one of claims 4-19, wherein A is -CONH-.

- 168 -

21. The compounds according to claim 4, which is

(1S,2S)-4-Methylene-cyclopentane-1,2-dicarboxylic acid 1-[(4-chloro-phenyl)-amide] 2-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide},

5 (1R,2S)-4-Methylene-cyclopentane-1,2-dicarboxylic acid 1-[(4-chloro-phenyl)-amide] 2-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide},

(1S,2S,4S)- or (1S,2S,4R)-4-Hydroxymethyl-4-methoxy-cyclopentane-1,2-dicarboxylic acid 1-[(4-chloro-phenyl)-amide] 2-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide},

10 (5S,6S)-Spiro[2.4]heptane-5,6-dicarboxylic acid (4-chloro-phenyl)-amide [2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide,

(1S,2S,4S)-4-Fluoro-cyclopentane-1,2-dicarboxylic acid 1-[(4-chloro-phenyl)-amide] 2-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide},

(1S,2S,4R)-4-Hydroxy-cyclopentane-1,2-dicarboxylic acid 1-[(4-chloro-phenyl)-amide] 2-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide},

15 (1S,2S,4S)-4-Hydroxy-cyclopentane-1,2-dicarboxylic acid 1-[(4-chloro-phenyl)-amide] 2-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide}.

22. The compounds according to claim 4, which is

(1S,2S,4S)-4-fluoro-cyclopentane-1,2-dicarboxylic acid 1-[(4-chloro-phenyl)-amide] 2-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide},

20 (1S,2S,4R)-4-fluoro-cyclopentane-1,2-dicarboxylic acid 1-[(5-chloro-pyridin-2-yl)-amide] 2-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide},

(1S,2S,4R)-4-fluoro-cyclopentane-1,2-dicarboxylic acid 1-[(5-chloro-pyridin-2-yl)-amide] 2-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyrazin-1-yl)-phenyl]-amide},

25 ((1S,2S,4R)-4-fluoro-cyclopentane-1,2-dicarboxylic acid 1-[(5-chloro-pyridin-2-yl)-amide] 2-[[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amide})), or

(1S,2S,4R)-4-Fluoro-cyclopentane-1,2-dicarboxylic acid 1-[(5-chloro-pyridin-2-yl)-amide] 2-[[2-fluoro-4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenyl]-amide}.

23. The compounds according to any one of claims 1-3, wherein E is E-2.
24. The compounds according to claim 23, wherein D is aryl optionally substituted by one halogen atom selected from chlorine and bromine or heteroaryl optionally substituted by one halogen atom selected from chlorine and bromine.
- 5 25. The compounds according to any one of claims 23-24, wherein D is phenyl, pyridyl, thienyl, pyrimidinyl, pyridazinyl or indolyl, said phenyl, pyridyl, thienyl, pyrimidinyl, pyridazinyl or indolyl being optionally substituted by one halogen atom selected from chlorine and bromine.
- 10 26. The compounds according to any one of claims 23-25, wherein D is chlorophenyl or chloropyridyl.
27. The compounds according to any one of claims 23-26, wherein B is optionally substituted phenyl or optionally substituted heteroaryl.
- 15 28. The compounds according to any one of claims 23-27, wherein B is phenyl or pyridyl, said phenyl or pyridyl being optionally substituted by one or two halogen atoms selected independently from the group consisting of chlorine, fluorine and bromine.
29. The compounds according to any one of claims 23-28, wherein B is phenyl substituted by one or two fluorine.
- 20 30. The compounds according to any one of claims 23-29, wherein B is fluorophenyl.
31. The compounds according to any one of claims 23-30, wherein B is 2-fluorophenyl.
- 25 32. The compounds according to any one of claims 23-31, wherein R^c is aryl, heteroaryl or heterocyclyl, one carbon atom of said aryl, heteroaryl or heterocyclyl ring optionally being replaced with a carbonyl group, and said aryl, heteroaryl or heterocyclyl ring optionally being substituted by hydroxy, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl sulfonyl, amino C₁₋₆ alkyl, mono-C₁₋₆ alkyl substituted amino-C₁₋₆ alkyl or di-C₁₋₆ alkyl substituted amino-C₁₋₆ alkyl.

33. The compounds according to any one of claims 23-32, wherein R^c is aryl, heteroaryl or heterocyclyl, one carbon atom of said aryl, heteroaryl or heterocyclyl ring being replaced with a carbonyl group at ortho position with respect to B, and said aryl, heteroaryl or heterocyclyl ring optionally being substituted by hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl sulfonyl, amino C_{1-6} alkyl, mono- C_{1-6} alkyl substituted amino- C_{1-6} alkyl or di- C_{1-6} alkyl substituted amino- C_{1-6} alkyl.
34. The compounds according to any one of claims 23-33, wherein R^c is 2-oxo-2H-pyridin-1-yl optionally substituted by C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy.
35. The compounds according to any one of claims 23-34, wherein -B- R^c is 2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl.
36. The compounds according to any one of claims 23-35, wherein A is -CONH-.
37. The compounds according to any one of claims 23-36, wherein R^3 is hydrogen and R^4 is mono- or di-substituted amino-carbonyl.
38. The compounds according to any one of claims 23-37, wherein R^3 is hydrogen and R^4 is di-substituted amino-carbonyl, which is -C(O)-NRR', in which R is C_{1-6} alkyl and R' is hydroxy C_{1-6} alkyl.
39. The compounds according to any one of claims 23-36, wherein R^3 is hydrogen and R^4 is optionally substituted heterocyclylcarbonyl or optionally substituted heteroarylcarbonyl.
40. The compounds according to any one of claims 23-36, wherein R^3 is hydrogen and R^4 is optionally substituted heterocyclylcarbonyl in which the heterocyclyl group contains a nitrogen atom as a ring member, and the carbonyl carbon atom is bonded to the nitrogen atom of the heterocyclyl group.
41. The compounds according to claim 23, which is
- (1S,2R,3S)-3-hydroxymethyl-cyclopropane-1,2-dicarboxylic acid 1-[(4-chloro-phenyl)-amide] 2-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],
- (1S,2R,3S)-3-pyrrolidin-1-ylmethyl-cyclopropane-1,2-dicarboxylic acid 1-[(4-chloro-phenyl)-amide] 2-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],

- 171 -

(1S,2R,3S)-3-cyanomethyl-cyclopropane-1,2-dicarboxylic acid 1-[(4-chloro-phenyl)-amide] 2-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],

(1S,2R,3S)-3-methoxymethyl-cyclopropane-1,2-dicarboxylic acid 1-[(4-chloro-phenyl)-amide] 2-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],

5 (1SR,2RS)-1-cyano-cyclopropane-1,2-dicarboxylic acid 1-[(5-chloro-pyridin-2-yl)-amide] 2-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],

(1SR,2RS)-1-hydroxymethyl-cyclopropane-1,2-dicarboxylic acid 1-[(4-chloro-phenyl)-amide] 2-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],

10 (1SR, 2RS)-1-cyano-cyclopropane-1,2-dicarboxylic acid 2-[(5-chloro-pyridin-2-yl)-amide] 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],

(1SR,2RS)-1-hydroxymethyl-cyclopropane-1,2-dicarboxylic acid 2-[(4-chloro-phenyl)-amide] 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide],

(1R,2S)-1-methyl-cyclopropane-1,2-dicarboxylic acid 2-[(5-chloro-pyridin-2-yl)-amide] 1-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide}, or

15 (1S,2R,3R)-3-hydroxymethyl-cyclopropane-1,2-dicarboxylic acid 1-[(5-chloro-pyridin-2-yl)-amide] 2-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide}.

42. The compounds according to any one of claims 1-3, wherein E-3.

43. The compounds according to claim 42, wherein D is aryl optionally substituted by one halogen atom selected from chlorine and bromine or heteroaryl
20 optionally substituted by one halogen atom selected from chlorine and bromine.

44. The compounds according to any one of claims 42-43, wherein D is phenyl, pyridyl, thienyl, pyrimidinyl, pyridazinyl or indolyl, said phenyl, pyridyl, thienyl, pyrimidinyl, pyridazinyl or indolyl being optionally substituted by one halogen atom selected from chlorine and bromine.

25 45. The compounds according to any one of claims 42-44, wherein D is chlorophenyl or chloropyridyl.

46. The compounds according to any one of claims 42-45, wherein B is optionally substituted phenyl or optionally substituted heteroaryl.

47. The compounds according to any one of claims 42-46, wherein B is phenyl or pyridyl, said phenyl or pyridyl being optionally substituted by one or two halogen atoms selected independently from the group consisting of chlorine, fluorine and bromine.
- 5 48. The compounds according to any one of claims 42-47, wherein B is phenyl substituted by one or two fluorine.
49. The compounds according to any one of claims 42-48, wherein B is fluorophenyl.
- 10 50. The compounds according to any one of claims 42-49, wherein B is 2-fluorophenyl.
51. The compounds according to any one of claims 42-50, wherein R^c is aryl, heteroaryl or heterocyclyl, one carbon atom of said aryl, heteroaryl or heterocyclyl ring optionally being replaced with a carbonyl group, and said aryl, heteroaryl or heterocyclyl ring optionally being substituted by hydroxy, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl sulfonyl, amino C₁₋₆ alkyl, mono-C₁₋₆ alkyl substituted amino-C₁₋₆ alkyl or di-C₁₋₆ alkyl substituted amino-C₁₋₆ alkyl.
- 15 52. The compounds according to any one of claims 42-51, wherein R^c is aryl, heteroaryl or heterocyclyl, one carbon atom of said aryl, heteroaryl or heterocyclyl ring being replaced with a carbonyl group at ortho position with respect to B, and said aryl, heteroaryl or heterocyclyl ring optionally being substituted by hydroxy, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl sulfonyl, amino C₁₋₆ alkyl, mono-C₁₋₆ alkyl substituted amino-C₁₋₆ alkyl or di-C₁₋₆ alkyl substituted amino-C₁₋₆ alkyl.
- 20 53. The compounds according to any one of claims 42-52, wherein R^c is 2-oxo-2H-pyridin-1-yl optionally substituted by C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ alkoxy.
- 25 54. The compounds according to any one of claims 42-53, wherein -B-R^c is 2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl.
55. The compounds according to any one of claims 42-54, wherein A is -CONH-.
56. A process for preparing (1S,2S)-4-Methylene-cyclopentane-1,2-dicarboxylic acid di C₁₋₄ alkyl ester, comprising a step of converting racemic *trans*-4-Methylene-cyclopentane-1,2-dicarboxylic acid di C₁₋₄ alkyl ester to (1S,2S)-4-Methylene-
- 30

- 173 -

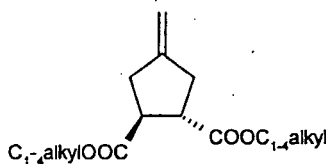
cyclopentane-1,2-dicarboxylic acid di C₁₋₄ alkyl ester by a biocatalyst selected from the group consisting of lipase G from *Penicillium camemberti*, lipase N from *Rhizopus niveus* and lipase PN from *Phycomyces nitens*.

57. A process for preparing (1S,2S)-4-Methylene-cyclopentane-1,2-dicarboxylic acid mono C₁₋₄ alkyl ester, comprising a step of converting (1S,2S)-4-Methylene-cyclopentane-1,2-dicarboxylic acid di C₁₋₄ alkyl ester to (1S,2S)-4-Methylene-cyclopentane-1,2-dicarboxylic acid mono C₁₋₄ alkyl ester by a biocatalyst selected from the group consisting of lipase OF from *Candida rugosa*, lipase RMM from *Rhizomucor miehei*, esterase PLE from pig liver and protease Subtilisin A from *Bacillus licheniformis*.

58. A process for preparing the compounds of formula (I) according to any one of claims 4-21, comprising the process according to claim 56 and/or 57.

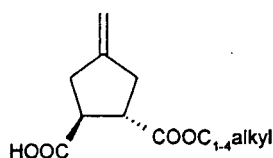
59. The compounds according to any one of claims 1-55, when manufactured by a process according to claim 57..

60. Compounds of formula (II)



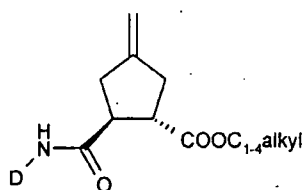
which are enantiomerically pure.

61. Compounds of formula (III)



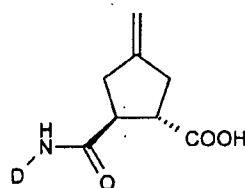
62. Compounds of formula (IV)

- 174 -



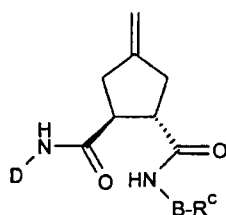
wherein D is as defined in any one of claims 1-3.

63. Compounds of formula (V)



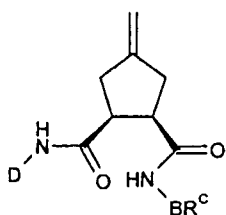
5 wherein D is as defined in any one of claims 1-3.

64. Compounds of formula (VI)



wherein B, R^c and D are as defined in any one of claims 1-3.

65. Compounds of formula (VII)



10

wherein B, R^c and D are as defined in any one of claims 1-3.

66. Pharmaceutical compositions comprising a compound according to any of claims 1-55 and a pharmaceutically acceptable excipient.

- 175 -

67. The compounds according to any of claims 1-55 for use as therapeutic active substances.
68. The compounds according to any of claims 1-55 for use as therapeutic active substances for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are associated with the coagulation factor Xa.
69. Use of compounds according to any of claims 1-55 for the preparation of medicaments for the therapeutic and/or prophylactic treatment of diseases which are associated with the coagulation factor Xa.
70. The use according to claim 69, wherein the disease is 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.
71. The invention as hereinbefore defined, particularly with reference to the new compounds, intermediates, medicaments, uses and processes.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

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 22828	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional No. PCT/EP2005/011430	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 25.10.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 03.11.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D213/64		
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 <u>6</u> 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 28.04.2006	Fecha de terminación de este reporte 17.11.2006	
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Kyriakakou, Georgia Teléfono No. +49 89 2399-	

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en:

- ☒ La solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó.
- ☐ Una traducción de la solicitud internacional al _____, que es el lenguaje de una traducción entregada para propósitos de:
 - ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3. y 23.1 (b)).
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4(a))
 - ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 (a) y/o 55.3(a)).

2. Respecto a los **elementos** de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, Páginas

1-159 _____ como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-71 _____ como se presentaron originalmente

☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria en relación al Listado de Secuencia

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*):
- ☐ alguna tabla(s) relatada al listado de secuencia (*especificar*):

* Si el Item 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

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)

Si : Reivindicaciones 1-71
No: Reivindicaciones

Nivel Inventivo (IS)

Si : Reivindicaciones
No: Reivindicaciones 1-71

Aplicabilidad Industrial (IA)

Si : Reivindicaciones 1-71
No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Algunos documentos publicados (Regla 70.10)
- y/o
2. Escritos no revelados (Regla 70.9)

ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Los siguientes observaciones sobre la claridad, la descripción, y los dibujos o acerca de las preguntas cuando las reivindicaciones están totalmente soportadas en la descripción, están hechas:

ver hoja separada

Re Item I

Bases del reporte

Descripción:

Páginas 1 a 159 según se presentaron originalmente

Reivindicaciones:

Nos. 1 a 71 según se presentaron originalmente

Re Item V

Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial; menciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Se hace referencia a los siguientes documentos.
D1: WO 2004/065369 A
D2: WO 2004/046138 A
D3: WO 03/045912 A
2. Novedad (Art. 33(2) PCT)
 - 2.1 La presente solicitud se relaciona con dicarboxamidas sustituidas. Los documentos de la técnica anterior D1-D3 revelan dicarboxamidas sustituidas que difieren de los compuestos reivindicados principalmente por el reemplazo de un átomo N por un átomo C en la mitad ligante de los dos grupos amidas.
 - 2.2 La materia objeto de los compuestos intermedios de las presentes reivindicaciones 60-65 no está específicamente revelada en la técnica anterior D1-D3 y por lo tanto puede ser considerada novedosa. La materia objeto de las presentes reivindicaciones 1-71 por lo tanto puede ser considerada novedosa.
3. Nivel Inventivo (Art. 33(3) PCT)
 - 3.1 El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que son inhibidores del factor de coagulación Xa y son útiles como agentes antitrombóticos.
 - 3.2 A la luz de las pruebas farmacológicas incluidas en la Descripción se considera creíble que un número limitado de los compuestos reivindicados tiene la supuesta actividad.
 - 3.3 Se considera que los documentos de la técnica anterior D1-D3 que revelan derivados carboxamida estructuralmente semejantes que tienen actividad inhibitoria del factor de coagulación Xa representan la técnica anterior más cercana. Respecto a los documentos de dicha técnica anterior la principal diferencia estructural yace en el reemplazo de un átomo N por un átomo C, un reemplazo con

frecuencia considerado bioisostérico (ver Burger Medicinal Chemistry, 5ta Edición, página 786). Teniendo lo anterior en consideración era evidente para la persona versada en la técnica que la modificación propuesta resultaría en agentes más o menos potentes mientras que la actividad inhibitoria del factor de coagulación Xa se mantendría. Los compuestos reivindicados por lo tanto son considerados a primera vista obvios y antes de que pueda reconocerse un paso inventivo, será necesario que el Solicitante demuestre que los presentes compuestos muestran una propiedad inesperada o un efecto particularmente ventajoso comparado con los compuestos del estado de la técnica más cercana. También debe tenerse en cuenta que únicamente los compuestos de D1-D3 de la técnica anterior estructuralmente más cercana son útiles para una comparación significativa.

- 3.4
 La amplitud de las reivindicaciones debe ser tal que podría esperarse que los compuestos comprendidos mostrarían en verdad mejores propiedades farmacológicas. En relación con esto, hay que hacer énfasis en que un paso inventivo únicamente podría reconocerse con base en los datos cuantitativos relevantes. Si por lo tanto fuese demostrado que algunos compuestos tienen propiedades mejoradas, no puede considerarse como evidencia suficiente que todos los compuestos reivindicados tienen dichas propiedades. En vista de las consideraciones anteriores, podría reconocerse un paso inventivo únicamente para aquellos de los compuestos reivindicados que tienen actividades mejoradas y sus equivalentes obvios. Por lo tanto se le solicita al Solicitante que presente un rango representativo de los exámenes comparativos, de lo contrario las reivindicaciones correspondientes deben ser modificadas para excluir la materia objeto no inventiva.
- 3.5
 Respecto a los compuestos intermedios reivindicados, si ellos tienen la característica estructural esencial para la actividad, ellos podrían beneficiarse de un paso inventivo posiblemente reconocido para los productos finales anteriormente mencionados.

Re Item VI

Ciertos documentos citados

Ciertos documentos publicados

Solicitud No.	Fecha de publicación	Fecha de presentación	Fecha de prioridad
Patente No.	(día/mes/año)	(día/mes/año)	(reivindicación válida)
			(día/mes/año)
WO-A-2005092881	06.10.2005	17.03.2005	26.03.2004

Re Item VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

- A la presente reivindicación 71 le falta sustancia y debe omitirse.
- No hay soporte en la descripción para los compuestos donde E es E3

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 22828		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP2005/011430		International filing date (day/month/year) 25.10.2005	Priority date (day/month/year) 03.11.2004	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D213/64				
Applicant F.HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.				
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 6 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 607 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 electronic 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 report ☐ 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 28.04.2006		Date of completion of this report 17.11.2006		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Kyriakakou, Georgia Telephone No. +49 89 2399-		



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/011430

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
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
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

1-159 as originally filed

Claims, Numbers

1-71 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/EP2005/011430

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	1-71
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-71
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-71
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

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

Re Item I

Basis of the report

Description:

Pages 1 to 159 as originally filed

Claims:

Nos. 1 to 71 as originally filed

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO 2004/065369 A

D2: WO 2004/046138 A

D3: WO 03/045912 A

2. Novelty(Art.33(2)PCT)

2.1 The present application relates to substituted dicarboxamides. The prior art documents D1- D3 disclose substituted dicarboxamides which differ from the claimed compounds mainly by the replacement of a N-atom by a C-atom in the linking moiety of the two amide groups.

2.2 The intermediate compounds subject matter of the present claims 60-65 are not specifically disclosed in the prior art D1-D3 and can therefore be considered to be novel. The subject matter of the present claims 1-71 can therefore be considered to be novel

3. Inventive step(Art.33(3)PCT)

3.1 The object of the present invention is to provide compounds which are coagulation factor Xa inhibitors and are useful as antithrombotic agents.

3.2 In the light of the pharmacological tests comprised in the Description it is considered as credible that a limited number of the claimed compounds have the alleged activity.

3.3 The prior art documents D1-D3 which disclose structurally similar carboxamide derivatives having coagulation factor Xa inhibitory activity. are considered to represent the closest state of the art. With respect to the said prior art documents the main structural difference lies in the replacement of a -N-atom with a C-atom, a replacement often

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

International application No.

PCT/EP2005/011430

considered to be bioisosteric (see Burger Medicinal Chemistry, 5th Edition, page 786). Taking the above into account it was evident for the person skilled in the art that the proposed modification would result to more or less potent agents while the cogulation factor xa inhibitory activity would be maintained. The claimed compounds are therefore considered to be prima facie obvious and before an inventive step could be acknowledged, it will be necessary for the Applicant to demonstrate that the present compounds display an unexpected property or a particularly advantageous effect compared to the compounds of the closest state of the art. It should also be taken into consideration that only the structural closest prior art D1-D3 compounds are useful for a meaningful comparison.

3.4 The breadth of the claims should be such that it could be expected that the compounds comprised would actually display better pharmacological properties. In this connection it has to be stressed that an inventive step could only be acknowledged on the basis of relevant quantitative data. If it should therefore be demonstrated that some compounds possess improved properties, it could not be regarded as a sufficient evidence, that all the claimed compounds have the said properties. In view of the above considerations an inventive step could be acknowledged only for those of the claimed compounds which have improved activities and their obvious equivalents. The Applicant is therefore requested to submit a representative range of comparative tests, otherwise the corresponding claims must be amended so as to exclude non inventive subject matter.

3.5 With regard to the intermediate compounds claimed, if they bear the essential structural feature for the activity, they could benefit from an inventive step possibly acknowledged for the above mentioned end products.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO-A-2005092881	06.10.2005	17.03.2005	26.03.2004

Re Item VIII

Certain observations on the international application

1. The present claim 71 lacks of substance and should be deleted.
2. There is not support in the description for compounds wherein E is E3

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

International application No.

PCT/EP2005/011430

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

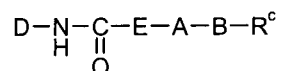
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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.

NUEVOS DERIVADOS DE DICARBOXAMIDA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a nuevos derivados de dicarboxamida de la fórmula (I)



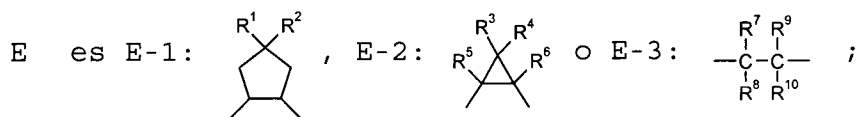
en la que A, B, R^c, D y E tienen los significados definidos en la descripción y en las reivindicaciones, así como las sales fisiológicamente aceptables de los mismos. Estos compuestos inhiben el factor de coagulación Xa y pueden utilizarse como medicamentos.

Esta invención se refiere a nuevos derivados dicarboxamida de la fórmula (I)

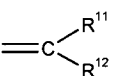


en la que

- 5 A es -CONH- o -NHCO-;
- B es fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 10 R^c es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, uno o dos átomos de carbono de dicho anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituido por un grupo carbonilo;
- 15 D es arilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres átomos de halógeno elegidos con independencia entre cloro, flúor y bromo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres átomos de halógeno elegidos con independencia entre cloro, flúor y bromo;



- 20 R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇ alquilo C₁₋₆, amino, amino monosustituido, amino disustituido, hidroxil, alcoxi C₁₋₆, amino monosustituido alquilo C₁₋₆, amino disustituido alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ o

- 25 R¹ y R² juntos forman =O o , o

R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar heterociclilo opcionalmente sustituido, junto con el átomo de carbono al que R^1 y R^2 están unidos;

R^3 y R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_{1-6} ,
5 6, carboxilo, alcoxycarbonilo C_{1-6} , carbamoilo, aminocarbonilo mono- o disustituido, arilocarbonilo
opcionalmente sustituido, heterociclicarbonilo
opcionalmente sustituido, heteroarilocarbonilo
opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente
10 sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido,
heterociclilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo
 C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6}
alquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , amino mono- o
disustituido alquilo C_{1-6} , ariloalquilo C_{1-6} opcionalmente
15 sustituido, heterociclilo alquilo C_{1-6} opcionalmente
sustituido, heteroarilo alquilo C_{1-6} opcionalmente
sustituido, arilo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} opcionalmente
sustituido, heteroarilo alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6}
opcionalmente sustituido, heterociclilo alcoxi C_{1-6}
20 alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o

R^3 y R^4 están unidos entre sí para formar cicloalquilo C_{3-7} ,
junto con el átomo de carbono al que R^3 y R^4 están
unidos;

R^5 y R^6 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo
25 C_{1-6} , ciano, alcoxycarbonilo C_{1-6} , alquinoxycarbonilo C_{2-6} ,
6, alquinoxycarbonilo C_{2-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ,
alcoxycarbonilo C_{1-6} , carboxilo, amino mono- o
disustituido por alquilo C_{1-6} carbonilo, aminocarbonilo,

heterociclilocarbonilo opcionalmente sustituido,
heteroarilocarbonilo opcionalmente sustituido o ari-
locarbonilo opcionalmente sustituido;
5 R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} con independencia entre sí son hidrógeno,
alquilo C_{1-6} o hidroxilo;
 R^{11} y R^{12} con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo
 C_{1-6} o alquenilo C_{2-6} ;
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

R^3 y R^4 con independencia entre sí son con preferencia
10 hidrógeno, alquilo C_{1-6} , carboxilo, alcóxicarbonilo C_{1-6} ,
carbamoilo, amino mono- o disustituido-carbonilo, hetero-
ciclilocarbonilo opcionalmente sustituido,
heteroarilocarbonilo opcionalmente sustituido, arilo,
heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo
15 opcionalmente sustituido, hidroxilo-alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6}
alquilo C_{1-6} , amino-alquilo C_{1-6} , amino mono- o disustituido-
alquilo C_{1-6} , heterociclilo alquilo C_{1-6} opcionalmente
sustituido, heteroarilalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o

R^3 y R^4 están unidos entre sí para formar cicloalquilo
20 C_{3-7} , junto con el átomo de carbono al que R^3 y R^4 están
unidos y

R^5 y R^6 con independencia entre sí son hidrógeno o
alquilo C_{1-6} .

R^3 y R^4 con independencia entre sí son con mayor prefe-
25 rencia hidrógeno, alquilo C_{1-6} , carboxilo, alcóxicarbonilo C_{1-6} ,
amino mono- o disustituido-carbonilo, heteroci-
clilocarbonilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo
opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente susti-

tuido, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , amino mono- o disustituido-alquilo C_{1-6} , heterocicliloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heteroariloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o

5 R^3 y R^4 están unidos entre sí para formar cicloalquilo C_{3-7} , junto con el átomo de carbono al que R^3 y R^4 están unidos.

La invención se refiere además a un proceso para la obtención de los compuestos anteriores, a preparaciones
10 farmacéuticas que contienen dichos compuestos así como al uso de estos compuestos para la producción de preparaciones farmacéuticas.

Los compuestos de la fórmula (I) son compuestos activos e inhiben el factor de coagulación Xa. Por consiguiente,
15 estos compuestos influyen en la coagulación de la sangre. Inhiben por tanto la formación de coágulos y pueden utilizarse para el tratamiento y/o la prevención de trastornos trombóticos, entre otros por ejemplo la trombosis arterial y venosa, la trombosis de venas profundas, la enfermedad
20 oclusiva de arterias periféricas (PAOD), la angina de pecho inestable, el infarto de miocardio, la enfermedad de la arteria coronaria, la embolia pulmonar, la apoplejía (trombosis cerebral) debida a la fibrilación atrial, la inflamación y la arteriosclerosis. Tienen potencialmente un
25 efecto beneficioso en el tratamiento del cierre vascular agudo asociado con la terapia trombolítica y la restenosis, p.ej. después de una angioplastia coronaria transluminal (PTCA) o de un injerto mediante "bypass" de las arterias

coronarias y periféricas y en el mantenimiento de la patencia de accesos vasculares en pacientes con hemodiálisis de larga duración. Los inhibidores del factor Xa de esta invención pueden formar parte de una terapia de combinación con un
5 anticoagulante que tenga un mecanismo de acción distinto o con un inhibidor de agregación plaquetaria o con un agente trombolítico. Estos compuestos tienen efecto además sobre células tumorales y previenen las metástasis. Por ello pueden utilizarse como agentes antitumorales.

10 Otros inhibidores del factor Xa, que estructuralmente no guardan relación con los compuestos de la presente invención, se han sugerido anteriormente para la inhibición de la formación de coágulos y para el tratamiento de enfermedades afines (WO 03/045912). Sin embargo, sigue habiendo
15 demanda de nuevos inhibidores de factor Xa que desplieguen su acción con mejores propiedades farmacológicas, p.ej. una mejor selectividad 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
20 compuestos de la presente invención inhiben de modo inesperado el factor de coagulación Xa y presentan además mejores propiedades farmacológicas, si se comparan con otros compuestos ya conocidos de la técnica.

A menos que se indique lo contrario, se establecen las
25 siguientes definiciones para ilustrar y precisar el significado y el alcance de los diversos términos empleados para la describir la invención.

El término "halo" o "halógeno" significa flúor, cloro, bromo e yodo, siendo preferidos el flúor, cloro y bromo.

El término "alquilo C_{1-6} ", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto alquilo monovalente de
5 cadena lineal o ramificada, que tiene de uno a seis átomos de carbono. Este término se ejemplifica además mediante restos tales como el metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo. Es más preferido el alquilo C_{1-4} .

El término "alquinilo C_{2-6} ", solo o en combinación con
10 otros grupos, significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene un triple enlace y de 2 a 6 átomos de carbono, p.ej. el 2-propinilo.

El término "halo-alquilo C_{1-6} " significa alquilo C_{1-6} sustituido por uno o varios átomos de halógeno iguales o
15 distintos, elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por cloro, flúor y bromo.

El término "ciano-alquilo C_{1-6} " significa alquilo C_{1-6} sustituido por uno o varios grupos ciano, con preferencia por un grupo ciano.

20 El término "hidroxi-alquilo C_{1-6} " significa alquilo C_{1-6} sustituido por uno o varios grupos hidroxilo, con preferencia por uno o dos grupos hidroxilo.

El término "cicloalquilo C_{3-7} ", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo cíclico
25 monovalente saturado, de tres a siete átomos de carbono en el anillo, p.ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo.

El término "alcoxi C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, significa el grupo R'-O-, en el que R' es un alquilo C₁₋₆.

El término "alquenilo C₂₋₆", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene de dos a seis átomos de carbono, p.ej. etenilo, 2-propenilo.

El término "arilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo fenilo o naftilo, con preferencia un grupo fenilo. El término "arilo opcionalmente sustituido" significa un grupo arilo descrito anteriormente, que está opcionalmente sustituido de una a cinco veces, con preferencia de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino-alquilo C₁₋₆, amino mono- o disustituido-alquilo C₁₋₆, nitro, ciano, acilo, carbamoilo, amino mono- o disustituido, aminocarbonilo, amino mono- o disustituido-carbonilo, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₆, amino mono- o disustituido-carbonil-alcoxi C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, carboxilo, alcoxi C₁₋₆ - carbonilo, aril-alcoxi C₁₋₆, heteroaril-alcoxi C₁₋₆, heterociclil-alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonil-alcoxi C₁₋₆, carbamoil-alcoxi C₁₋₆ y carboxil-alcoxi C₁₋₆, seleccionado con preferencia entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆,

amino-alquilo C_{1-6} , amino monosustituido por alquilo C_{1-6} -
alquilo C_{1-6} , amino disustituido por alquilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ,
nitro y ciano.

El término "heterociclilo", solo o en combinación con
5 otros grupos, significa un resto monocíclico no aromático, de
tres a ocho átomos en el anillo, de cuyos átomos de anillo
uno o dos son heteroátomos elegidos entre N, O y S(O)_n (en el
que es un número entero de 0 a 2), los demás átomos del
anillo son C. Uno o dos átomos de carbono del anillo del
10 resto heterociclilo puede reemplazarse por un grupo carbo-
nilo. El término "heterociclilo opcionalmente sustituido"
significa un resto heterociclilo recién descrito, que está
opcionalmente sustituido con independencia entre sí por uno,
dos o tres sustituyentes, con preferencia uno o dos sustitu-
15 yentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxí,
alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilsulfonilo
 C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , amino, amino-alquilo
 C_{1-6} , amino mono- o disustituido-alquilo C_{1-6} , nitro, ciano,
acilo, carbamoilo, amino mono- o disustituido, aminocarbo-
20 nilo, amino mono- o disustituido-carbonilo, aminocarbonil-
alcoxi C_{1-6} , amino mono- o disustituido-carbonil-alcoxi C_{1-6} ,
hidroxí-alquilo C_{1-6} , carboxilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, aril-
alcoxi C_{1-6} , heteroaril-alcoxi C_{1-6} , heterociclil-alcoxi C_{1-6} ,
alcoxi C_{1-6} -carbonil-alcoxi C_{1-6} , carbamoil-alcoxi C_{1-6} y
25 carboxil-alcoxi C_{1-6} , seleccionados con preferencia entre el
grupo formado por halógeno, hidroxí, alquilo C_{1-6} , halo-
alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , acilo, alquilsulfonilo C_{1-6} ,
alquilsulfinilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , amino, amino

monosustituido por alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, nitro, carbamoilo, amino mono- o disustituido-
5 carbonilo, hidroxialquilo C₁₋₆, carboxilo, alcóxicarbonilo C₁₋₆ y ciano, con mayor preferencia seleccionados entre el grupo formado por halógeno, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcóxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino monosustituido por alquilo
10 C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, nitro y ciano.

El término "heteroarilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto monocíclico o bicíclico de 5
15 a 12 átomos de anillo, que tiene por lo menos un anillo aromático, que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo está situado en el anillo aromático. Uno o dos átomos
20 de carbono del resto heteroarilo pueden reemplazarse por un grupo carbonilo. El término "heteroarilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroarilo ya descrito, que está opcionalmente sustituido con independencia entre sí por uno, dos o tres sustituyentes, con preferencia uno o dos
25 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcóxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino-alquilo C₁₋₆, amino mono- o disustituido-alquilo C₁₋₆,

nitro, ciano, acilo, carbamoílo, amino mono- o disustituido, aminocarbonilo, amino mono- o disustituido-carbonilo, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₆, amino mono- o disustituido-carbonil-alcoxi C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, carboxilo, alcóxicarbonilo C₁₋₆, aril-alcoxi C₁₋₆, heteroaril-alcoxi C₁₋₆, heterociclil-alcoxi C₁₋₆, alcóxicarbonil C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, carbamoil-alcoxi C₁₋₆ y carboxil-alcoxi C₁₋₆, seleccionado con preferencia entre el grupo formado por halógeno, hidroxil, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, nitro, carbamoílo, amino mono- o disustituido-carbonilo, hidroxil-alquilo C₁₋₆, carboxilo, alcóxicarbonilo C₁₋₆ y ciano.

El término "fenilo opcionalmente sustituido" significa un grupo fenilo opcionalmente sustituido de una a cinco veces por sustituyentes, con preferencia de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, hidroxil, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino-alquilo C₁₋₆, amino mono- o disustituido-alquilo C₁₋₆, nitro, ciano, acilo, carbamoílo, amino mono- o disustituido, aminocarbonilo, amino mono- o disustituido-carbonilo, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₆, amino mono- o disustituido-carbonil-alcoxi C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, carboxilo, alcóxicarbonilo C₁₋₆, aril-alcoxi C₁₋₆, heteroaril-alcoxi C₁₋₆, heterociclil-alcoxi C₁₋₆, alcóxicarbonil C₁₋₆-

alcoxi C₁₋₆, carbamoil-alcoxi C₁₋₆ y carboxil-alcoxi C₁₋₆,
seleccionado con preferencia entre el grupo formado por
halógeno, hidroxil, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆,
alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆,
5 amino, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆, amino disusti-
tuido por alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, amino monosusti-
tuido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino disustituido por
alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, nitro y ciano.

Los términos "amino monosustituido" y "amino disusti-
10 tuido", solos o en combinación con otros grupos, significan
-NHR y -NRR', respectivamente, en los que R y R' se eligen
con independencia entre sí entre el grupo formado por
hidroxil, alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo
C₁₋₆, carbamoil-alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo
15 C₃₋₇, cicloalquil ₃₋₇-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo
C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino mono- o
disustituido por alquilo C₁₋₆-sulfonilo, amino mono- o
disustituido por alquilo C₁₋₆-sulfinilo, amino mono- o di-
sustituido por alquilo C₁₋₆-tio, amino mono- o disustituido
20 por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino mono- o disustituido por
alquilo C₁₋₆-carbonil-alquilo C₁₋₆, acilo, haloalquilcarbonilo
C₁₋₆ y alcóxicarbonilo C₁₋₆, seleccionados con preferencia
entre el grupo formado por hidroxil, alquilo C₁₋₆, hidroxil-
alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, carbamoil-alquilo C₁₋₆,
25 halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil ₃₋₇-alquilo
C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆,
alquiltio C₁₋₆, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆-
sulfonilo, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆-

sulfinilo, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆-tio, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆-carbonil-alquilo C₁₋₆, acilo y alcoxycarbonilo C₁₋₆, seleccionados con preferencia
5 entre el grupo formado por hidroxi, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil
3-7-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆-sulfonilo, amino mono- o
10 disustituido por alquilo C₁₋₆-sulfinilo, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆-tio, acilo y alcoxycarbonilo C₁₋₆.

El término "acilo", solo o en combinación con otros grupos, significa -C(=O)R, en el que R es H o alquilo C₁₋₆.

15 Los restos preferidos de los grupos químicos, cuyas definiciones se acaban de presentar, son los que se ilustran específicamente en los ejemplos.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden formar sales de
20 adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de tales sales farmacéuticamente aceptables las sales de los compuestos de la fórmula (I) con ácidos inorgánicos fisiológicamente compatibles, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido sulfuroso o el
25 ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido metanosulfónico, 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 este tipo de sales. Los compuestos de la fórmula (I) en los que esté presente un grupo COOH podrán formar sales también
5 con bases. Son ejemplos de este tipo de sales las sales alcalinas, alcalinotérrea y amónicas, p.ej. la sal Na, K, Ca y de trimetilamonio. El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca también este tipo de sales. Son preferidas las sales de adición de ácido definidas antes.

10 "Grupo saliente" tiene el significado que tradicionalmente se asocia con este término en química orgánica sintética, es decir, un átomo o un grupo que es capaz de ser desplazado por un nucleófilo e incluye los halógenos (tales como el cloro, bromo e yodo), los grupos alcanosulfoniloxi,
15 arenosulfoniloxi, alquilcarboniloxi (p.ej. acetoxi), arilcarboniloxi, mesiloxi, tosiloxi, trifluormetanosulfoniloxi, ariloxi (p.ej. 2,4-dinitrofenoxi), metoxi, N,O-dimetilhidroxilamino.

"Enantioméricamente puro" significa que el exceso
20 enantiomérico supera el 95%.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento o circunstancia que se menciona a continuación puede ocurrir, pero no de modo necesario y que la descripción incluye tanto los casos en los que el acontecimiento o
25 circunstancia ocurre como aquellos, en los que no ocurre. Por ejemplo, "grupo arilo opcionalmente sustituido por un grupo alquilo" significa que el grupo alquilo puede estar presente pero no de modo forzoso y que la descripción incluye las

situaciones en las que el grupo arilo está sustituido por un grupo alquilo y situaciones en las que el grupo arilo no está sustituido por el grupo alquilo.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un
5 excipiente que es útil para la fabricación de una composición farmacéutica, que es seguro en general, no tóxico y no molesto en sentido biológico ni en ningún otro sentido, e incluye los excipientes que son aceptables para el uso veterinario y los destinados al uso farmacéutico humano. Un
10 "excipiente farmacéuticamente aceptable" tal como se emplea en la descripción y en las reivindicaciones incluye tanto uno como varios excipientes.

Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o en la secuencia de unión de
15 sus átomos o en el ordenamiento de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que pueden diferir en el ordenamiento de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes en el espejo uno de otro se denominan "diastereómeros" y los que
20 son imágenes en el espejo no superponibles uno de otro se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, si un átomo de carbono está unido a cuatro grupos diferentes, es posible que exista un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse mediante la
25 configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe con las reglas de secuenciación R y S de Cahn, Ingold y Prelog, o por la manera en la que la molécula gira el plano de la luz polarizada, entonces se denominan dextrógiro o

levógiro (es decir, isómero (+) y (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir en forma de enantiómero individual o bien en forma de mezcla de enantiómeros. Una mezcla que contenga proporciones iguales de los enantiómeros
5 se denomina "mezcla racémica".

Los compuestos de la fórmula (I) en la que E es E-1 o E-2 tienen por lo menos dos centros asimétricos en átomos de carbono adyacentes que pertenecen a una anillo ciclopentano o ciclopropano. Por consiguiente, pueden existir también en
10 forma de mezcla diastereomérica de compuestos trans y cis, o en forma de compuestos trans puros o de compuestos cis puros. Además, cada uno de los compuestos cis o trans puede existir en forma de mezcla enantiomérica o en forma de compuesto ópticamente puro. Los compuestos de esta invención en los que
15 E es E-3 pueden poseer uno o varios centros asimétricos. A menos que se diga lo contrario, la descripción o la denominación de un compuesto particular en la descripción o en las reivindicaciones incluye tanto los enantiómeros individuales como las mezclas, racémicas o del tipo que sean,
20 de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y para la separación de los estereoisómeros se conocen perfectamente en la técnica (véase la descripción del capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ª edición, J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

25 La definición más amplia de esta invención ya se ha descrito, pero son preferidos ciertos compuestos de la fórmula (I).

i) Un compuesto preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I), en la que E es E-1.

Cuando E es E-1, D es con preferencia arilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, elegido entre
5 cloro y bromo o heteroarilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, elegido entre cloro y bromo. El átomo de halógeno más preferido es el cloro. El grupo arilo empleado para D es con preferencia el fenilo. El grupo heteroarilo empleado para D es con preferencia un resto monocíclico o
10 bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo, que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno o dos heteroátomos en el anillo, elegidos entre N y S, por ejemplo el pirrolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, tienilo, isotiazolilo, indolilo,
15 isoindolilo, indolizininilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, con mayor preferencia el piridilo, tienilo, pirimidinilo, piridazinilo o indolilo, en especial fenilo o piridilo.

Cuando E es E-1, D es con mayor preferencia el clorofenilo o el cloropiridilo, en especial el 4-clorofenilo
20 o el 5-cloro-piridin-2-ilo. Es preferido en especial el 4-clorofenilo.

Cuando E es E-1, B es con preferencia fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. El grupo heteroarilo empleado para B es con preferencia un resto
25 monocíclico de cinco o seis átomos en el anillo que tiene uno o dos átomos de nitrógeno, por ejemplo el piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, en especial el piridilo. B es con mayor preferen-

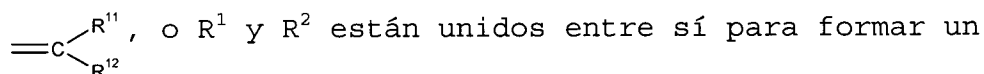
cia fenilo o piridilo, en especial fenilo, opcionalmente sustituido por uno o dos átomos de halógeno, elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por cloro, flúor y bromo. Otro grupo más preferido que se emplea para B
5 es un fenilo sustituido por uno o dos átomos de flúor, en especial por un átomo de flúor. Es preferido en especial el 2-fluorfenilo.

Cuando E es E-1, R^c es con preferencia arilo, heteroarilo o heterociclilo, un átomo de carbono de dicho anillo
10 arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo, y dicho anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , amino monosustituido por alquilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6}
15 o amino disustituido por alquilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , R^c es con mayor preferencia arilo, heteroarilo o heterociclilo, un átomo de carbono de dicho anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está reemplazado por un grupo carbonilo en posición orto con respecto a B, y dicho anillo arilo,
20 heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , amino monosustituido por alquilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o amino disustituido por alquilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} . El grupo arilo empleado para R^c es con preferencia el fenilo. El grupo
25 heteroarilo empleado para R^c es con preferencia un resto monocíclico de cinco o seis átomos en el anillo que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, por ejemplo el piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazo-

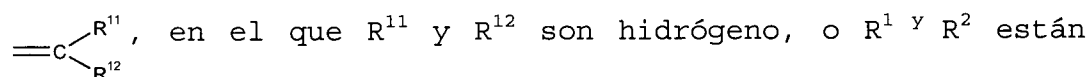
lilo, imidazolilo, pirrolilo, con mayor preferencia el piri-
dilo, imidazolilo, pirazinilo, en especial el piridilo. El
grupo heterociclilo empleado para R^c es con preferencia el
pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo,
5 pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, mor-
folinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, 4,5-dihidro-oxazo-
lilo, sultamilo o 4,5-dihidro-tiazolilo, con mayor prefe-
rencia el morfolinilo, piperidilo o sultamilo. Otro grupo
preferido para R^c es el 2-oxo-2H-piridin-1-ilo opcionalmente
10 sustituido por alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} , en especial el 2-
oxo-2H-piridin-1-ilo.

-B- R^c es con preferencia especial el 2-fluor-4-(2-oxo-
2H-piridin-1-il)-fenilo.

Cuando E es E-1, R^1 y R^2 con independencia entre sí son
15 con preferencia hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , hidroxilo-
alquilo C_{1-6} o R^1 y R^2 juntos forman $=O$ o



heterociclilo opcionalmente sustituido, junto con el átomo de
carbono al que R^1 y R^2 están unidos. R^1 y R^2 con independencia
20 entre sí son con mayor preferencia hidrógeno, hidroxilo, alcoxi
 C_{1-6} , hidroxilo-alquilo C_{1-6} o R^1 y R^2 juntos forman un



unidos entre sí para formar un , junto con el átomo de
carbono al que R^1 y R^2 están unidos. En especial, R^1 y R^2
25 forman juntos un $=C \begin{matrix} R^{11} \\ R^{12} \end{matrix}$, en el que R^{11} y R^{12} son hidrógeno.

Cuando E es E-1, A es con preferencia -CONH-.

Cuando E es E-1, son especialmente preferidos los compuestos en los que -B-R^c es 2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilo, D es 4-clorofenilo y A es con preferencia -CONH-.

5 Son compuestos especialmente preferidos de este grupo:

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1R,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4S)- o (1S,2S,4R)-4-hidroximetil-4-metoxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,

15 (4-cloro-fenil)-amida [2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida del ácido (5S,6S)-espiro[2,4]heptano-5,6-dicarboxílico,

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4S)-4-fluor-ciclopentano-

20 1,2-dicarboxílico,

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4R)-4-hidroxí-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4S)-4-hidroxí-ciclopentano-1,2-dicarboxílico.

Otros compuestos especialmente preferidos de este grupo son:

- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4S)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,
- 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4R)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,
- 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4R)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,
- 10 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida}} del ácido ((1S,2S,4R)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,
- 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4R)-4-fluor-
- 15 ciclopentano-1,2-dicarboxílico.

ii) Otro compuesto preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en la que E es E-2.

Cuando E es E-2, D es con preferencia arilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, elegido

20 entre cloro y bromo o heteroarilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, elegido entre cloro y bromo. El átomo de halógeno más preferido es el cloro. El grupo arilo empleado para D es con preferencia fenilo. El grupo heteroarilo empleado para D es con preferencia un resto monocíclico

25 o bicíclico de 5 a 12 átomos de anillo que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno o dos heteroátomos en el anillo, elegidos entre N y S, por ejemplo el pirrolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo,

imidazolilo, tetrazolilo, tienilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indoliziniilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, con mayor preferencia piridilo, tienilo, pirimidiniilo, piridaziniilo o indolilo, en especial fenilo o piridilo.

5 Cuando E es E-2, D es con mayor preferencia el clorofenilo o cloropiridilo, en especial el 4-clorofenilo o el 5-cloropiridin-2-ilo. Es preferido en especial el 4-clorofenilo.

10 Cuando E es E-2, B es con preferencia fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. El grupo heteroarilo empleado para B es con preferencia un resto monocíclico de cinco o seis átomos en el anillo que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, por ejemplo el piridilo, piridaziniilo, pirimidiniilo, piraziniilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, en especial el piridilo. B es
15 con mayor preferencia fenilo o piridilo, en especial fenilo, opcionalmente sustituido por uno o dos átomos de halógeno, elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por cloro, flúor y bromo. Otro grupo especialmente preferido
20 para B es el fenilo sustituido por uno o dos átomos de flúor, en especial por un átomo de flúor. Es preferido en especial el 2-fluorfenilo.

25 Cuando E es E-2, R^c es con preferencia arilo, heteroarilo o heterociclilo, un átomo de carbono de dicho anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo, y dicho anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo

C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆-
alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
aminocarbonil-alcoxi C₁₋₆, amino mono- o disustituido-
carbonil-alcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, carboxilo,
5 alcoxycarbonil C₁₋₆, aril-alcoxi C₁₋₆, heteroaril-alcoxi C₁₋₆,
heterociclil-alcoxi C₁₋₆, alcoxycarbonil C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆,
carbamoil-alcoxi C₁₋₆ o carboxil-alcoxi C₁₋₆, con preferencia
dicho anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está
opcionalmente sustituido por hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆,
10 alquilsulfonilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, amino
monosustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino
disustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, aminocarbonil-
alcoxi C₁₋₆. R^c es con mayor preferencia arilo, heteroarilo o
heterociclilo, un átomo de carbono de dicho anillo arilo,
15 heteroarilo o heterociclilo puede estar reemplazado un grupo
carbonilo en posición orto con respecto a B, y dicho anillo
arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente
sustituido por hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆, alquilsul-
fonilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, amino monosustituido por
20 alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆-
alquilo C₁₋₆, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₆. El grupo arilo
empleado para R^c es con preferencia el fenilo. El grupo
heteroarilo empleado para R^c es con preferencia un resto
monocíclico de cinco o seis átomos en el anillo que tiene uno
25 o dos átomos de nitrógeno en el anillo, por ejemplo el
piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo,
imidazolilo, pirrolilo, con mayor preferencia el piridilo,
imidazolilo, pirazinilo, en especial el piridilo. El resto

heterociclilo empleado para R^c es con preferencia el pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, sultamilo o 4,5-dihidro-tiazolilo, con mayor preferencia el morfolinilo, piperidilo o sultamilo. Otro grupo preferido para R^c es el 2-oxo-2H-piridin-1-ilo opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} , en especial el 2-oxo-2H-piridin-1-ilo.

10 -B- R^c es con preferencia especial el 2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilo.

Cuando E es E-2, A es con preferencia -CONH-.

Cuando E es E-2, R^3 y R^4 con independencia entre sí son con preferencia hidrógeno, alcoxicarbonilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-6} .

Cuando E es E-2, son también preferidos los compuestos en los que R^4 es amino mono- o disustituido-carbonilo. Los compuestos en los que R^4 es amino disustituido-carbonilo son más preferidos. El resto amino disustituido-carbonilo preferido para R^4 es el -C(O)-NRR' en los que R es alquilo C_{1-6} , en especial metilo, y R' es hidroxialquilo C_{1-6} , en especial 2-hidroxietilo. Cuando R^4 es amino mono- o disustituido-carbonilo, R^3 es con preferencia hidrógeno.

Cuando E es E-2, son también preferidos los compuestos en los que R^4 es heterociclicarbonilo opcionalmente sustituido o heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido. Son más preferidos los compuestos en los que R^4 es heterociclicarbonilo opcionalmente sustituido. El resto heteroci-

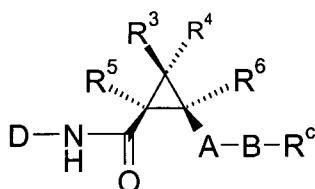
clilo del "heterociclicarbonilo opcionalmente sustituido" contiene con preferencia un átomo de nitrógeno como eslabón del anillo y el átomo de carbono del carbonilo está unido al átomo de nitrógeno del resto heterociclico. Un
5 heterociclicarbonilo opcionalmente sustituido preferido es, por ejemplo, el morfolinilo, pirrolidinilo, 3-hidroxipirrolidinilo, piperidinilo, 3-hidroxipiperidinilo, 4-metilpiperazinilo, azetidino. Cuando R^4 es heterociclicarbonilo opcionalmente sustituido o heteroarilcarbonilo opcionalmente
10 sustituido, R^3 es con preferencia hidrógeno.

Cuando E es E-2, son preferidos los compuestos en los que $-B-R^c$ es 2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilo, D es 4-clorofenilo o 5-cloro-piridin-2-ilo y A es $-CONH-$.

Cuando E es E-2, son especialmente preferidos los
15 compuestos en los que A es $-CONH-$, $-B-R^c$ es 2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilo, D es 4-clorofenilo o 5-cloro-piridin-2-ilo y R^3 es hidrógeno y R^4 es amino mono- o disustituido-carbonilo, heterociclicarbonilo opcionalmente sustituido o heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido.
20 R^4 es con mayor preferencia amino disustituido-carbonilo o heterociclicarbonilo opcionalmente sustituido. El resto amino disustituido-carbonilo preferido para R^4 es el $-C(O)-NRR'$ en el que R es alquilo C_{1-6} , en especial metilo, y R' es hidroxi-alquilo C_{1-6} , en especial 2-hidroxietilo. Un resto
25 heterociclicarbonilo opcionalmente sustituido preferido para R^4 es uno que contenga un átomo de nitrógeno como eslabón del anillo y el átomo de carbono del carbonilo esté unido al átomo de nitrógeno del resto heterociclico, por

ejemplo el morfolinilo, pirrolidinilo, 3-hidroxipirrolidinilo, piperidinilo, 3-hidroxipiperidinilo, 4-metilpiperazinilo, azetidínilo.

Cuando E es E-2, son preferidos los compuestos de la siguiente forma enantiomérica:



en la que A, B, R^c, D y R³-R⁵ tienen los significados definidos anteriormente.

A es con preferencia -CONH-,

10 -B-R^c es con preferencia 2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilo,

D es con preferencia 4-clorofenilo o 5-cloro-piridin-2-ilo y R³ es con preferencia hidrógeno y R⁴ es con preferencia amino mono- o disustituido-carbonilo, heterociclicilocarbonilo
15 opcionalmente sustituido o heteroarillocarbonilo opcionalmente sustituido.

Son compuestos especialmente preferidos de este grupo:
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
20

1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,

- 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- Etil éster del ácido (1SR,2SR,3RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico,
- 5 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 10 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- ácido (1SR,2SR,3RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico,
- 15 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-(1-etil-1-hidroxi-propil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 20 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3RS)-3-(piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-dimetilamida 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico,
- 25

- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} 2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico,
Etil éster del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico,
5 ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico,
Etil éster del ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico,
10 ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico,
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(morfolina-4-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1R,2S,3S)-3-(morfolina-4-carbo-
20 nil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
1-amida 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,3RS)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico,
25

- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} 2-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico,
- 1-(carbamoilmetil-metil-amida) 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-
5 { [2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida } del ácido (1SR,2RS,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico,
- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(azepano-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 10 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(3-oxo-piperazina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(3,3-difluor-
15 pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} 2-[(2,2,2-trifluor-etil)-amida] del ácido (1SR,2SR,3RS)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico,
- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-dietilamida 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-
20 2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico,
- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 25 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(azetidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,

- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-etilamida 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,3RS)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico,
- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[(2,2-difluor-etil)-amida] 3-{[2-
5 fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,3RS)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico,
- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 10 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(3-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[(2,3-dihidroxi-propil)-metil-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida}
15 del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico,
- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
20 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico,
- 25 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3RS)-3-(4-acetil-piperazina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,

- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(4-dimetilamino-piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(4-carbamoil-piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-(dimetilcarbamoilmetil-metil-amida) 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico,
- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-dimetilamida 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1R,2S,3S)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico,
- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} 2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] del ácido (1R,2S,3S)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico.

Los compuestos especialmente preferidos de este grupo son:

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

- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-1-ciano-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 5 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-1-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 10 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR, 2RS)-1-ciano-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-1-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 15 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1R,2S)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3R)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico.
- 20

iii) Otro compuesto preferido de la invención es un compuesto de la fórmula (I), en la que E es E-3.

Cuando E es E-3, D es con preferencia arilo
25 opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, elegido entre cloro y bromo o heteroarilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, elegido entre cloro y bromo. El átomo de halógeno más preferido es el cloro. El resto arilo empleado para D es con preferencia el fenilo. El resto

heteroarilo empleado para D es con preferencia un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno o dos heteroátomos en el anillo elegidos entre N y S, por ejemplo
5 el pirrolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, tienilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizininilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, con mayor preferencia el piridilo, tienilo, pirimidinilo, piridazinilo o indolilo, en especial
10 el fenilo o piridilo.

Cuando E es E-3, D es además con mayor preferencia clorofenilo o cloropiridilo, en especial 4-clorofenilo o 5-cloro-piridin-2-ilo. Es preferido en especial el 4-clorofenilo.

15 Cuando E es E-3, B es con preferencia fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. El resto heteroarilo empleado para B es con preferencia un resto monocíclico de cinco o seis átomos en el anillo que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo,
20 por ejemplo el piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, en especial piridilo. B es con mayor preferencia fenilo o piridilo, en especial fenilo, opcionalmente sustituido por uno o dos átomos de halógeno, elegidos con independencia entre sí entre
25 el grupo formado por cloro, flúor y bromo. Otro resto preferido que puede emplearse para B es el fenilo sustituido por uno o dos átomos de flúor, en especial por un átomo de flúor. Es preferido en especial al 2-fluorfenilo.

Cuando E es E-3, R^c es con preferencia arilo,
30 heteroarilo o heterociclilo, un átomo de carbono de dicho

anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo, y dicho anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino-

5 alquilo C₁₋₆, alquilo monosustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o amino disustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, R^c es con mayor preferencia arilo, heteroarilo o heterociclilo, un átomo de carbono de dicho anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está reemplazado por un grupo carbonilo en

10 posición orto con respecto a B, y dicho anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino-

alquilo C₁₋₆, alquilo monosustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o amino disustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆. El

15 resto arilo empleado para R^c es con preferencia el fenilo. El resto heteroarilo empleado para R^c es con preferencia un resto monocíclico de cinco o seis átomos en el anillo que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, por ejemplo el piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazo-

20 lilo, imidazolilo, pirrolilo, con mayor preferencia el piridilo, imidazolilo, pirazinilo, en especial el piridilo. El resto heterociclilo empleado para R^c es con preferencia el pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, mor-

25 folinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, sultamilo o 4,5-dihidro-tiazolilo, con mayor preferencia el morfolinilo, piperidilo o sultamilo. Otro grupo preferido para R^c es el 2-oxo-2H-piridin-1-ilo opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, en especial el 2-

30 oxo-2H-piridin-1-ilo.

-B-R^c es con preferencia especial el 2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilo.

Cuando E es E-3, A es con preferencia -CONH-.

Cuando E es E-3, son especialmente preferidos los
5 compuestos en los que -B-R^c es 2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilo, D es 4-clorofenilo y A es con preferencia -CONH-.

Los compuestos especialmente preferidos de este grupo son:

- N1-(4-cloro-fenil)-N4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fe-
10 nil]-succinamida,
N4-(4-cloro-fenil)-N1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fe-
nil]-2,2-dimetil-succinamida,
(4-cloro-fenil)-3,3-dimetil-4-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-pi-
perazin-1-il]-4-oxo-butiramida,
15 (R)-N4-(4-cloro-fenil)-N1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-
fenil]-2-hidroxi-succinamida,
(4-cloro-fenil)-[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2,2-
dimetil-succinamida,
(S)-(4-cloro-fenil)-[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-2-
20 hidroxi-2-metil-succinamida,
(R)-N1-(4-cloro-fenil)-N4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-
fenil]-2-hidroxi-succinamida,
(S)-N1-(4-cloro-fenil)-N4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-
fenil]-2-hidroxi-succinamida,
25 (R)-(4-cloro-fenil)-[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-2-
hidroxi-2-metil-succinamida,
(S)-N4-(4-cloro-fenil)-N1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-
fenil]-2-hidroxi-succinamida.

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse, por ejemplo, por los siguientes procesos generales de síntesis.

Procedimientos generales de síntesis

- 5 Abreviaturas:
- BOP: hexafluorofosfato de benzotriazolil-N-oxi-tris(dimetil-amino)-fosfonio
- BOP-Cl: cloruro del ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico
- 10 CDI: carbonildiimidazol
- DCC: N,N'-diciclohexilcarbodiimida
- DIC: N,N'-diisopropilcarbodiimida
- DMA: N,N-dimetilacetamida
- DMF: N,N-dimetilformamida
- 15 EDC: clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida
- EEDQ: N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina
- HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
- 20 HBTU: hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
- HOBt: N-hidroxibenzotriazol
- MCPBA: ácido m-cloroperbenzoico
- NMP: N-metilpirrolidona
- 25 PyBOP: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinafosfonio
- PyBrOP: hexafluorofosfato de bromo-tripirrolidinofosfonio

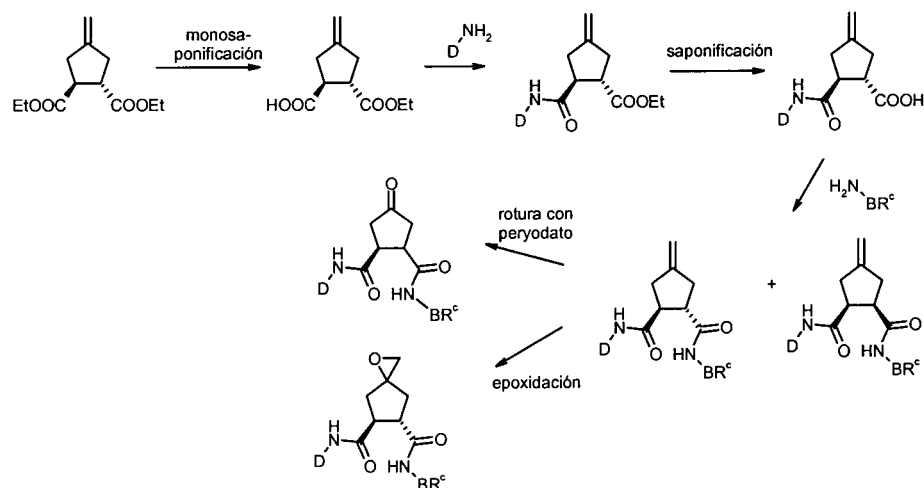
TBTU: hexafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

THF: tetrahidrofurano

1. Síntesis de derivados de ciclopentano-dicarboxamida

5 (racémicos)

a) Síntesis de los compuestos intermedios clave, las trans- y cis-cetonas y epóxidos



La mono-saponificación del dietil éster del ácido metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico (que puede obtenerse por el método descrito por B. M. Trost y col., J. Am. Chem. Soc. 105, 2315, 1983) puede efectuarse disolviéndolo en un disolvente idóneo, por ejemplo el MeOH, EtOH, THF, 1,4-dioxano, agua o mezclas de los mismos y una base del tipo

15 LiOH, NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃ o Cs₂CO₃, con preferencia MeOH y K₂CO₃.

Se disuelve el monoácido en un disolvente idóneo, por ejemplo diclorometano, DMF, acetonitrilo, THF, NMP, DMA, etc. y se activa con un reactivo de adición a la amida, por

20 ejemplo EDC, DIC, DCC, CDI, TBTU, HBTU, EEDQ, HOBt, HATU, PyBOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, etc. en presencia de una base del

tipo NEt_3 , base de Hünig, N-metilmorfolina, etc. entre -20°C y 120°C . Añadiendo de uno a dos equivalentes de la amina D-NH_2 se obtiene la correspondiente monoamida después de una reacción de 0,5-120 h entre -20°C y 120°C . Como alternativa, por transformación del ácido en el cloruro o anhídrido de ácido correspondiente mediante el cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, cloruro de isobutilcarbamoílo o reactivos similares y una base del tipo NEt_3 , base de Hünig, N-metilmorfolina, etc., y reacción de D-NH_2 (todas las D-NH_2 son productos comerciales) se obtiene también la monoamida correspondiente. Las condiciones preferidas incluyen: THF, EDC, HOBT y NEt_3 .

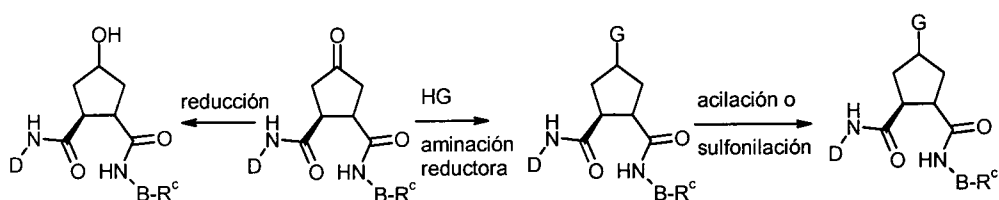
La saponificación del grupo éster puede realizarse del modo descrito antes. El segundo grupo amida puede introducirse del modo descrito antes empleando la $\text{R}^c\text{-B-NH}_2$, el método preferido recurre al cloruro de isobutilcarbamoílo como agente activador y N-metilmorfolina como base, entre -20 y 60°C . Los isómeros trans y cis pueden separarse por cromatografía a través de gel de sílice.

La obtención de los derivados de anilina $\text{R}^c\text{-B-NH}_2$ puede efectuarse con arreglo al método descrito por C. F. Bigge y col. (solicitud de patente WO 2003045912).

La conversión de la olefina en el grupo cetona por rotura con peryodato puede realizarse en condiciones estándar empleando el OsO_4 y NaIO_4 en un disolvente de tipo alcohol, p.ej. MeOH y agua entre 0° y 70°C , con preferencia 20°C durante un período de 1 a 20 h.

La epoxidación de la olefina puede llevarse a cabo con un agente oxidante, por ejemplo un perácido, p.ej. MeCOOOH o MCPBA, en un disolvente p.ej. CH₂Cl₂ entre 0 y 50°C, con preferencia a 20°C, obteniéndose una mezcla de epímeros que
5 puede separarse por cromatografía a través de gel de sílice.

b) Modificaciones de las cetonas trans y cis



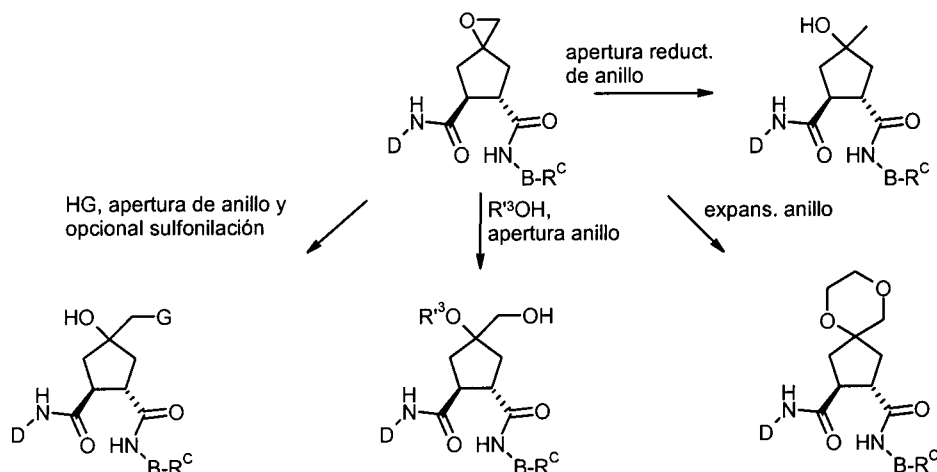
En el esquema, G es amino mono- o disustituido ya definido anteriormente.

10 La aminación reductora de la cetona con HG (todas las bases son productos comerciales) puede llevarse a cabo con un agente reductor, p.ej. NaBH₄, LiBH₄, Li(CN)BH₃ o con preferencia Na(CN)BH₃, en un disolvente de tipo alcohol, p.ej. MeOH, o de tipo éter, p.ej. THF, y un ácido p.ej. HCl, H₂SO₄,
15 H₃PO₄ o un ácido carboxílico, con preferencia el CH₃COOH, a una temperatura entre -10 y 60°C, con preferencia a 20°C, durante 1-40 h. Los productos obtenidos forman una mezcla de epímeros de un estereocentro recién formado.

La acilación y la sulfonilación pueden realizarse por
20 reacción de la amina con un cloroformiato, formiato de nitrofenilo o un sulfocloruro en presencia de una base, p.ej. NEt₃ o con preferencia N,N-diisopropiletilamina, en un disolvente p.ej. THF, CH₂Cl₂ o con preferencia CH₃CN, entre -10 y 60°C, con preferencia a 20°C durante 1-40 h. Los productos
25 obtenidos forman una mezcla de epímeros de estereocentro G.

La reducción de la cetona en alcohol puede llevarse a cabo con agentes reductores, p.ej. $\text{Li}(\text{CN})\text{BH}_3$, $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$, LiBH_4 o con preferencia NaBH_4 , en un disolvente p.ej. MeOH o con preferencia THF , a una temperatura entre -10 y 60°C , con preferencia a 20°C , durante 1-40 h. Los productos obtenidos forman una mezcla de epímeros del nuevo estereocentro.

c) Modificaciones del epóxido trans



En el esquema, G es amino mono- o disustituido ya definido antes. R'^3 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

La apertura del anillo epóxido con HG puede realizarse en un alcohol como disolvente, p.ej. en MeOH , EtOH , PrOH , etc., con preferencia en EtOH , a una temperatura entre 20 y 120°C durante 1-40 h. La sulfonilación de las aminas puede realizarse del modo descrito anteriormente. Los productos obtenidos forman una mezcla de epímeros en el estereocentro del alcohol.

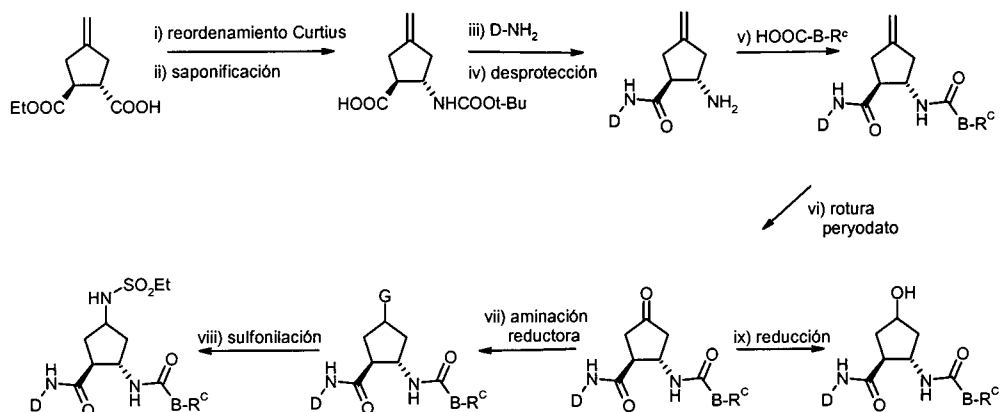
La apertura del anillo epóxido con $\text{R}'^3\text{OH}$, en particular cuando $\text{R}'^3 = \text{H}$, puede efectuarse en presencia de un ácido inorgánico, p.ej. HCl , H_2SO_4 , H_3PO_4 o de un ácido carboxílico, p.ej. CH_3COOH , con preferencia H_2SO_4 , en una mezcla de disol-

ventes, p.ej. THF/agua entre 0 y 100°C, con preferencia a 20°C durante un período de 1 a 40 h. Cuando R'^3 = alquilo C_{1-6} la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis, p.ej. $BF_3 \cdot OEt_2$ empleando como disolvente el alcohol 5 R'^3OH , entre 0 y 100°C, con preferencia a 20°C durante un tiempo de 1 a 40 h. Los productos obtenidos forman una mezcla de epímeros en el estereocentro del alcohol.

La expansión del anillo del epóxido puede realizarse con 2-cloroetanol en calidad de R'^3OH en presencia de $BF_3 \cdot OEt_2$ 10 del modo descrito anteriormente, la ciclación posterior del producto intermedio cloroalcohol, empleando como agente activador el KI y una base fuerte, p.ej. el LiOH, NaOH, KOH, con preferencia el NaOH, en una mezcla de disolventes CH_3CN y agua, entre 50 y 150°C en un aparato microondas. Los 15 productos obtenidos forman una mezcla de epímeros con estereocentro en el éter.

La apertura reductora del anillo epóxido puede realizarse con arreglo al método de A. Heydari y col. (Synthesis 10, 1563, 2004) con un agente reductor del tipo 20 BH_3 o con preferencia $BH_3 \cdot NET_3$, en presencia de un promotor, p.ej. $LiClO_4$ en Et_2O como disolvente, entre 0 y 50°C, con preferencia a 20°C durante 1-40 h. Los productos obtenidos forman una mezcla de epímeros de estereocentro en el alcohol.

d) Modificaciones del grupo amida



En el esquema, G es amino mono- o disustituido, ya definido anteriormente.

El reordenamiento de Curtius (paso i) del etil éster del ácido metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de etilo para obtener la amida protegida con t-butiloxicarbonilo se realiza con la difenilfosforil-azida y una amina, p.ej. NEt₃, en un disolvente, por ejemplo benceno o con preferencia tolueno, entre 20 y 150°C, con preferencia a 80°C durante 1-40 h. El producto intermedio isocianato puede bloquearse con un alcohol p.ej. MeOH, EtOH o con preferencia t-BuOH, entre 20 y 150°C, con preferencia entre 80 y 90°C.

La saponificación (paso ii) y la formación de la amida (paso iii) pueden realizarse del modo indicado en el procedimiento de síntesis 1a).

La desprotección (paso iv) puede realizarse con un ácido inorgánico, p.ej. HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido carboxílico, con preferencia el CF₃COOH, en un disolvente del tipo CH₂Cl₂ entre 0 y 60°C, con preferencia a 20°C durante 1-40 h.

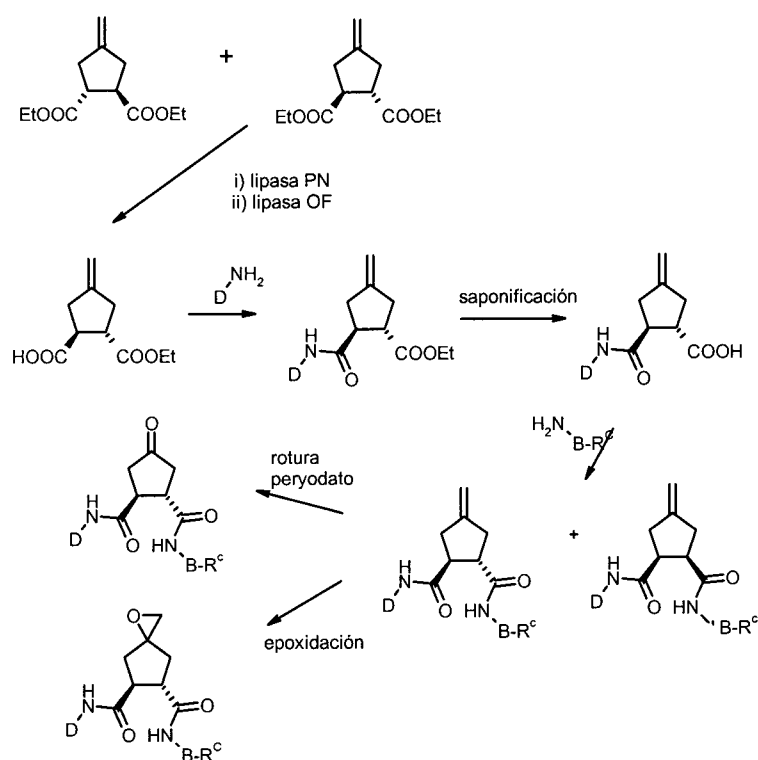
La formación de amida (paso v) empleando el R^c-B-COOH, puede efectuarse con arreglo al método descrito por C. F. Bigge y col. (solicitud de patente WO 2003045912) y los pasos

vi - ix pueden ejecutarse del modo descrito en los procedimientos de síntesis 1a) y 1b). Los productos obtenidos forman una mezcla de epímeros en el nuevo estereocentro.

En los esquemas del procedimiento de 1. a) a d), Et puede reemplazarse por otro grupo alquilo C_{1-6} , con preferencia por un grupo alquilo C_{1-4} . En los esquemas del procedimiento de 1. a) a d), B, R^c y D tienen los significados definidos anteriormente. D es con preferencia 4-cloro-fenilo. $-B-R^c$ es con preferencia 2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilo.

2. Síntesis de derivados de ciclopentano-dicarboxamida (homoquirales)

a) Síntesis de productos intermedios clave, cetonas trans y epóxidos



La resolución del dietil éster del ácido trans-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico racémico mediante mono-saponificación puede ejecutarse con la lipasa PN del *Phycomyces nitens* para obtener el éster de S,S-dietilo
5 enantioméricamente puro en forma de enantiómero retenido.

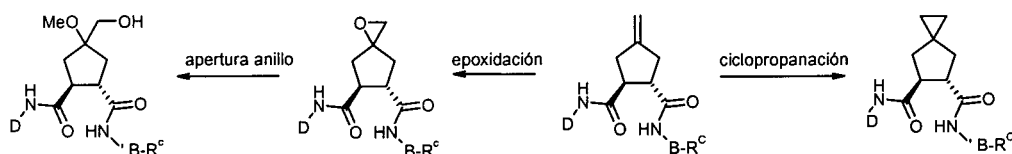
La siguiente mono-saponificación selectiva con lipasa OF de la *Candida rugosa* permite obtener el éster de S,S-monoetilo enantioméricamente puro. Las hidrolasas empleadas se seleccionan dentro de un conjunto de hidrolasas selectivas
10 (p.ej. la lipasa G del *Penicilium camemberti*, la lipasa N del *Rhizopus niveus* o la lipasa PN del *Phycomyces nitens*) y de las hidrolasas selectivas (p.ej. la lipasa OF de la *Candida rugosa*, la lipasa RMM del *Rhizomucor miehei*, la esterasa PLE del hígado de cerdo o la proteasa subtilisina A del *Bacillus*
15 *licheniformis*) descubiertas en una biblioteca de más de 118 enzimas que son productos comerciales. Es interesante señalar que la esterasa de hígado de cerdo, que se ha empleado para la resolución del trans-4-oxo-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de dietilo racémico, según publican A. Rosenquist y col.
20 (Acta Chem. Scan. 46, 1127, 1992), no se muestra enantioselectiva para la resolución del dietil éster del ácido trans-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico racémico.

Ambos pasos de hidrólisis enzimática se llevan a cabo como emulsión de los sustratos en un sistema tampón acuoso.
25 Durante la reacción se mantiene el valor de pH seleccionado por adición controlada de una base. Se puede influir en la selectividad y/o actividad mediante la adición de sales o de disolvente orgánicos o disminuyendo la temperatura de

reacción, del modo indicado en el ejemplo de obtención. La purificación de los productos se realiza por procedimientos convencionales de extracción con diferentes disolventes orgánicos, en un valor idóneo de pH.

- 5 La conversión del monoácidos en los epímeros de cetona y epóxido puede realizarse del modo descrito en los procedimientos de síntesis 1a).

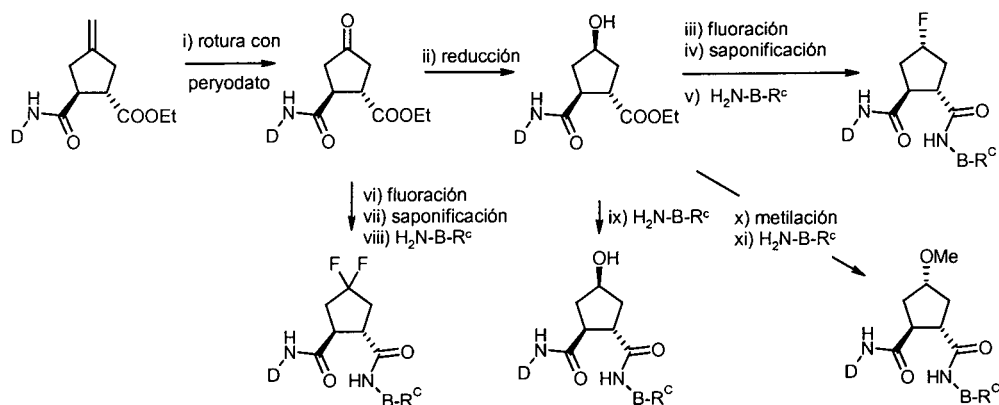
b) Modificaciones del epóxido y de la olefina



- 10 La apertura del anillo epóxido puede efectuarse del modo descrito en el procedimiento de síntesis 1c). Ambos epímeros son accesibles como isómeros individuales.

La ciclopropanación de la olefina puede efectuarse con arreglo al método descrito por H. E. Simmons y R. D. Smith (J. Am. Chem. Soc. 80, 5323, 1958) en el que intervienen el dietil-cinc, CH₂I₂ y ácido trifluoracético en un disolvente del tipo tolueno o CH₂Cl₂ o una mezcla de los mismos.

c) Modificaciones los compuestos intermedios ceto- y hidroxil-ésteres



En una estrategia diferente, las modificaciones del grupo ceto e hidroxilo pueden realizarse antes de la introducción del $-B-R^C$, dado que pueden separarse de modo conveniente p.ej. los epímeros intermedios del hidroxíéster
5 (en el esquema solamente se representa un epímero).

La rotura de la olefina con peryodato (paso i) y la posterior reducción de la cetona (paso ii) pueden realizarse del modo descrito en los procedimientos de síntesis 1a) y 1b). Los epímeros hidroxíésteres pueden separarse por
10 cromatografía a través de gel de sílice.

La fluoración del alcohol (paso iii) con inversión de la configuración puede llevarse a cabo con trifluoruro de dietilamino-azufre o con preferencia con trifluoruro de bis-(2-metoxietil)-amino-azufre en CH_2Cl_2 entre -80 y $20^\circ C$.

15 La saponificación del éster (paso iv) puede llevarse a cabo del modo descrito en el procedimiento de síntesis 1a).

La formación de amida por reacción del ácido con R^C-B-NH_2 (paso v) puede ejecutarse del modo descrito en el procedimiento de síntesis 1a), con preferencia empleando el
20 cloruro de isobutilcarbamoílo como agente activador.

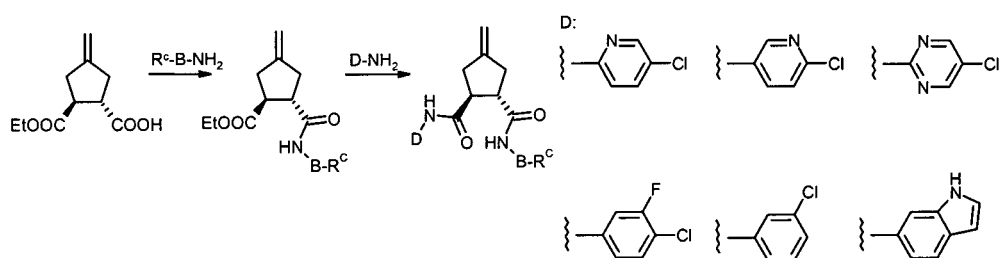
La fluoración de la cetona (paso vi), la saponificación (paso vii) y la posterior formación de la amida R^C-B-NH_2 (paso viii) pueden realizarse del modo descrito en los pasos iii) - v).

25 Como alternativa, el hidroxíéster puede convertirse en la amida con R^C-B-NH_2 (paso ix) con $AlMe_3$ con arreglo al método descrito por M. Weinreb y col. (Tetrahedron Lett. 48, 4171, 1977). La configuración relativa y absoluta de la amida

representada en el esquema se determinaron por análisis de rayos X de la amida complejada con el factor Xa.

El grupo alcohol puede convertirse en el grupo metiléter (paso x) empleando MeCl, MeBr o con preferencia MeI, en un disolvente del tipo THF o MeCN, con preferencia una mezcla de ambos y un aditivo del tipo AgO, a 0-40°C, con preferencia a 20°C. La formación de amida (xi) puede llevarse a cabo con arreglo al paso ix) empleando el AlMe₃. Ambos epímeros de los éteres son accesibles en forma de isómeros puros.

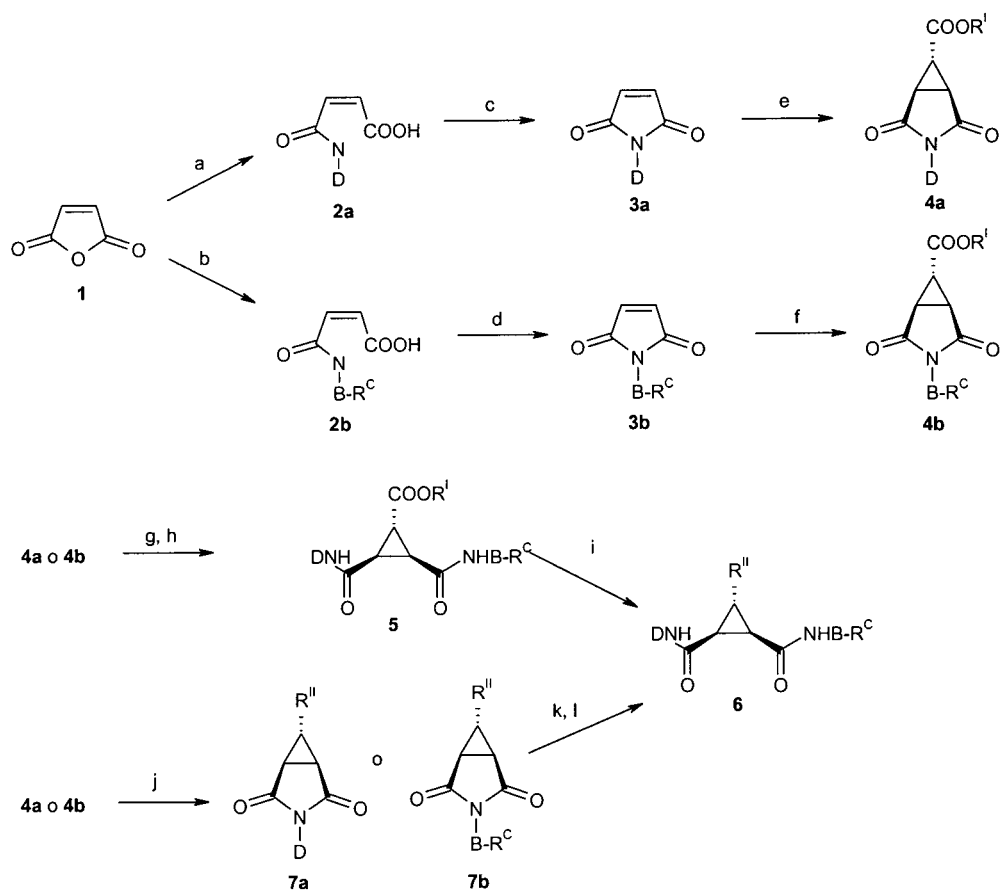
d) Modificaciones de D



La formación de la amida por reacción del ácido con R^c-B-NH₂ puede llevarse a cabo del modo descrito en los procedimientos de síntesis 1a), el método preferido recurre al cloruro de isobutilcarbamoilo como agente activador y a la N-metilmorfolina como base, entre -20 y 60°C, con preferencia a 45°C.

El segundo grupo amida puede introducirse por reacción del éster con D-NH₂ en presencia de AlMe₃ del modo descrito en el procedimiento de síntesis 2c).

e) Modificaciones del -B-R^c



B, R^C y D tienen los significados definidos anteriormente. D es con preferencia 4-clorofenilo. -B-R^C es con preferencia 2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilo.

- 5 En un disolvente idóneo, p.ej. acetonitrilo, se trata el anhídrido maleico 1 con D-NH₂ o R^C-B-NH₂ para obtener los ácidos amido-carboxamida-carboxílicos 2a y 2b, respectivamente (pasos a/b). Después pueden convertirse en imidas cíclicas 3a/b, respectivamente, p.ej. por tratamiento con un
- 10 ácido (p.ej. HCl), un ácido de Lewis (p.ej. ZnCl₂) o un anhídrido (p.ej. anhídrido acético) de modo similar al descrito p.ej. en Pal y col., Synthesis 10, 2003, 1549; Yoshitake y col., J. Chem. Soc. Perkin II, 2002, 1611; Dubovchich y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 12, 2002, 1529;
- 15 Shin y col., Tet. Lett. 42, 7, 2001, 1325 (pasos c/d). La

ciclopropanación de 3a/b para obtener los 4a/b racémicos, respectivamente (R^I = alquilo C_{1-6}), se lleva a cabo habitualmente por tratamiento con un éster de alquilo del ácido α -diaz-acético (con preferencia el α -diaz-acetato de etilo) en un disolvente, p.ej. tolueno o xileno, a 80-160 °C, aunque se puedan aplicar condiciones similares a estas, que se describen p.ej. en Kozhushkov y col., Synthesis 2003, 956; Kurihara y col., Heterocycles 20, 1983, 1919, o Saegusa y col., J. Org. Chem. 38, 1973, 2319 (pasos e/f). Las ciclopropano-imidas racémicas 4a/b se tratan seguidamente con R^C -BNH₂ y DNH₂, respectivamente, para obtener el derivado abierto racémico 5 (paso g/h). Habitualmente la reacción se lleva a cabo en un disolvente idóneo, tal como la DMF, mientras que el R^C -BNH₂/DNH₂ por lo general se desprotona previamente con una base fuerte, p.ej. NaH. El resto éster puede derivatizarse para obtener varios grupos funcionales (que conducen al compuesto racémico 6, paso i) aplicando métodos conocidos en general por los expertos en la materia. A continuación se presentan algunos ejemplos de ello.

Por hidrólisis del compuesto racémico 5 (p.ej. con LiOH acuoso) se obtiene el correspondiente ácido carboxílico (R^{II} = COOH), que puede convertirse en amida (p.ej. R^{II} = CONMe₂) por tratamiento con una amida adecuada y un reactivo de condensación, p.ej. la DCC (díciclohexilcarbodiimida) o el EDCI (clorhidrato de la N-3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida).

Por tratamiento del compuesto racémico 5 con un exceso de un haluro de alquil-litio o de alquil-magnesio se obtienen

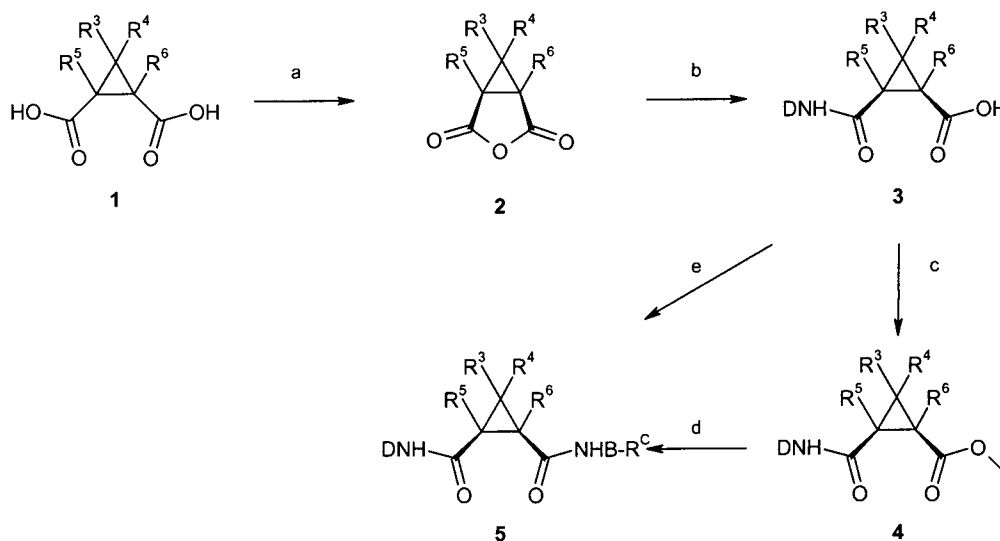
los derivados en los que $R^{II} = C(\text{alquilo } C_{1-6})_2OH$. Por reducción del compuesto racémico 5 (p.ej. con $NaBH_4$ en MeOH) se obtiene el derivado en el que $R^{II} = CH_2OH$, que después puede oxidarse en aldehído ($R^{II} = CHO$), p.ej. mediante una oxidación de Swern. Por tratamiento de los derivados en los que $R^{II} = CH_2OH$ con un agente sulfonilante, p.ej. cloruro de mesilo, cloruro de tosilo, anhídrido triflico, se obtienen los productos intermedios en los que $R^{II} = CH_2OMs$, CH_2OTs , CH_2OTf , que pueden hacerse reaccionar con un nucleófilo "Nu o NuH", p.ej. una amina o un heterociclo (p.ej. imidazol), para obtener derivados en los que $R^{II} = CH_2-Nu$. Los derivados obtenidos por este método, en los que $R^{II} = CH_2-NH(\text{alquilo } C_{1-6})^1$ se convierten fácilmente en derivados, en los que $R^{II} = CH_2-N(\text{alquilo } C_{1-6})^1(SO_2(\text{alquilo } C_{1-6})^2)$, en los que $R^{II} = CH_2-N(\text{alquilo } C_{1-6})^1(CO(\text{alquilo } C_{1-6})^2)$, en los que $R^{II} = CH_2-N(\text{alquilo } C_{1-6})^1(COO\text{alquilo}^2)$ por tratamiento con un reactivo $Cl-SO_2(\text{alquilo } C_{1-6})^2$, $ClCO(\text{alquilo } C_{1-6})^2$, $ClCOO(\text{alquilo } C_{1-6})^2$, respectivamente, con preferencia en presencia de una base, p.ej. trietilamina.

Los derivados, en los que $R^{II} = CHO$, $COOH$, $CONHR^{III}$ (en los que $R^{III} = H$ o alquilo C_{1-6}) pueden transformarse fácilmente (en uno o varios pasos) en derivados, en los que $R^{II} =$ heterociclo empleando metodologías similares a las descritas o mencionadas p.ej. en „Advances in Heterocyclic chemistry, serie monográfica dirigida por A. Katritzky (coordinador) y Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, una recensión de la bibliografía técnica 1982-1995, serie monográfica dirigida por A. Katritzky (coordinador); sobre ejemplos más especí-

ficos (p.ej. oxazolidinas) véase p.ej.: Cwik y col., Tet. Lett. 43, 2002, 3985; Vorbrueggen y col., Tetrahedron 49, 1993, 9353.

Como alternativa puede transformarse el grupo COOR^{I} del 4a/b racémico en los grupos R^{II} mencionados antes (paso j, que conducen al 7a/b racémico) antes de la apertura de la imida promovida por $\text{R}^{\text{C}}\text{-BNH}_2/\text{DNH}_2$ utilizando los mismos métodos descritos en el paso i. A continuación se lleva a cabo la apertura de la imida 7a/b para obtener el compuesto 6 racémico (pasos k/l) de modo similar al descrito en los pasos g/h. Si se desea o se precisa, la separación de los enantiómeros de los 4a/b, 5, 6 o 7a/b racémicos puede llevarse a cabo mediante la oportuna cromatografía HPLC quirál. Si se desea, los pasos g - l pueden realizarse también con el compuesto 4a/b, 5 o 7a/b enantioméricamente puro.

4. Síntesis de derivados de ciclopropano-dicarboxamida vía anhídridos succínicos



En el esquema, de R^3 a R^6 son hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} . B, R^c y D tienen los significados definidos anteriormente. D es con preferencia 4-clorofenilo. $-B-R^c$ es con preferencia 2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilo.

5 Los diácidos 1 (productos comerciales o conocidos por la bibliografía técnica), que pueden existir en forma de mezclas de isómero cis racémico e isómero trans racémico, se convierten en los anhídridos cis racémicos 2 por tratamiento con anhídrido racémico tal cual a la temperatura de reflujo,
10 o con anhídrido trifluoracético a 0° (esquema 1, paso a). Los diácidos trans no pueden reaccionar para formar los anhídridos correspondientes. Se separan los anhídridos cis racémicos 2 por destilación. Como alternativa se concentra la mezcla reaccionante y se utiliza el producto en bruto para el
15 siguiente paso sin más purificación.

Los anhídridos racémicos 2 se hacen reaccionar con anilinas $D-NH_2$ en un disolvente inerte, por ejemplo el THF, para obtener ciclopropano-monocarboxamidas racémicas 3 (paso b). Se forman de manera predominante los productos resul-
20 tantes del ataque sobre el carbono menos impedido estéricamente. La esterificación de las monocarboxamidas 3 (paso c) se realiza habitualmente por disolución de las mismas en un alcohol, por ejemplo MeOH y EtOH, y posterior tratamiento con cloruro de tionilo a $0^\circ C$ de modo similar al descrito en J.
25 Ind. Chem. Soc. 1992, 69(10), 683-4. Después se hacen reaccionar los ésteres racémicos 4 con las anilinas R^c-B-NH_2 (paso d). Las anilinas se preactivan con $AlMe_3$ en un disolvente, por ejemplo tolueno o dioxano y después se tratan con

etildiisopropilamina (paso a). Opcionalmente, para los derivados, en los que $R^I = \text{COalquilo } C_{1-6}$, puede efectuarse una desacilación para lograr $R^I = H$ por tratamiento p.ej. con LiOH (paso b). Por ciclopropanación intramolecular p.ej. empleando un catalizador quirál o no quirál derivado p.ej. de rodio, de cobre, de cobalto o de rutenio (del modo descrito p.ej. en J. Med. Chem. 2004, 47, pp. 456-66; Chem. Commun. 1997, pp. 211-2; Org. Lett. 2002, pp. 1911-4; Tet. Lett. 2001, pp. 2521-4; Ang. Chem. Int. Ed. 1999, pp. 700-2) se obtiene el derivado lactona bicíclica 3 enriquecida racémica o enantioméricamente (hasta el >98% de e.e.) (paso c). Como alternativa, para el caso de ser $R^I = \text{COalquilo } C_{1-6}$, COOalquilo C_{1-6} , COOalilo, el éster de alilo 1 puede transformarse directamente en la lactona 3, p.ej. por tratamiento con I_2 en presencia de K_2CO_3 del modo descrito p.ej. por Toeke y col. en Tetrahedron 1993, 49, p5133-46, o por tratamiento con un cloro-, bromo-, yodo-, metanosulfonilo- o trifluormetanosulfonilo-metiloxirano después de la desprotonación de 1 con una base fuerte, p.ej. NaH, del modo descrito p.ej. por Burgess y col. en J. Org. Chem. 1992, 57, pp. 5931-6. La lactona 3 puede convertirse en el anhídrido 4 por tratamiento con un agente oxidante, p.ej. el reactivo de Jones, dicromato de piridinio, clorocromato de piridinio, y posterior tratamiento con un agente deshidratante, p.ej. cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo (paso d). Por tratamiento del anhídrido 4 con H_2N-B-R^C o bien con H_2N-D en presencia de una base, p.ej. piridina, se obtienen los ácidos amido-carboxílicos 5 (paso e) y 6 (paso f), respectivamente, o mezclas de

los dos (el ataque de la amina tiene lugar habitualmente con preferencia sobre el grupo carbonilo menos impedido estéricamente). Los dos compuestos 5 y 6 pueden convertirse en los ésteres de metilo 7 y 8 por tratamiento con cloruro de tionilo en MeOH o con yodometano en presencia de carbonato potásico (pasos g y h) o en las imidas 9 y 10 (pasos i y j), respectivamente, por tratamiento con un agente deshidratante, p.ej. cloruro de tionilo. Los ácidos amido-carboxílicos 11 y 12 pueden obtenerse por apertura de la lactona 3 con H_2N-B-R^c o bien con H_2N-D (tratados previamente con una base fuerte, p.ej. bis(trimetilsilil)amida de litio) y posterior oxidación del alcohol resultante con un agente oxidante, p.ej. el reactivo de Jones (pasos k y l). De modo similar a los pasos g o h pueden convertirse en los correspondientes ésteres de metilo 13 ó 14 (pasos m y n) o en las imidas 9 ó 10 (pasos o y p).

Se hacen reaccionar los ésteres 7 y 13 con H_2N-B-R^c o H_2N-D , respectivamente (preactivados con $AlMe_3$) para obtener la bisamida 15 (pasos q y r). De modo similar se hacen reaccionar los ésteres 8 y 14 para obtener la bisamida 16 (pasos s y t). La bisamida 15 puede obtenerse alternativamente por reacción de la imida 9 con H_2N-B-R^c previamente tratado con una base fuerte, p.ej. bis(trimetilsilil)amida de litio (paso u), la bisamida 16 por reacción de la imida 10 con H_2N-D (tratado previamente con una base fuerte, p.ej. bis(trimetilsilil)amida de litio (paso v). Estas reacciones se llevan a cabo habitualmente en un disolvente inerte, por

ejemplo el THF, dioxano o tolueno, a temperaturas comprendidas entre t.a. y 150 °C.

Si se desea, R^I puede derivatizarse en otros grupos funcionales. Las transformaciones típicas son p.ej.: la
5 hidrólisis de $R^I = \text{COOalquilo } C_{1-6}$ en $R^I = \text{COOH}$ p.ej. con LiOH, la reducción de $R^I = \text{COOalquilo } C_{1-6}$ en $R^I = \text{CH}_2\text{OH}$ p.ej. con NaBH_4 . Los derivados, en los que $R^I = \text{COOH}$, pueden convertirse en amidas (p.ej. $R^I = \text{CONMe}_2$) por tratamiento con una amina idónea y un agente de condensación, p.ej. DCC
10 (diciclohexilcarbodiimida) o EDCI (clorhidrato de la N-3-dimetilaminopropil-N'-etilcarbodiimida). Por tratamiento de los derivados, en los que $R^I = \text{CH}_2\text{OH}$, con un agente sulfonilante, p.ej. cloruro de mesilo, cloruro de tosilo, anhídrido tríflico, se obtienen los compuestos intermedios en
15 los que p.ej. $R^{II} = \text{CH}_2\text{OMs}$, CH_2OTs , CH_2OTf , que pueden hacerse reaccionar con un nucleófilo "Nu o NuH", p.ej. una amina, un heterociclo, o una fuente de iones cianuro o fluoruro, o un heterociclo, para obtener derivados en los que $R^I = \text{CH}_2\text{-Nu}$. El R^I o $R^{II} = \text{CH}_2\text{OH}$ puede oxidarse para convertirse en el R^I o R^{II}
20 $= \text{CHO}$ p.ej. mediante una oxidación de Swern y derivatizarse en R^I o $R^{II} = \text{alquilo } C_{1-6}$ por una reacción de tipo Wittig y posterior hidrogenación del doble enlace.

En el caso de derivados, en los que $R^{II} = \text{hidroximetilo}$ debidamente protegido, la desprotección puede efectuarse para
25 obtener $R^{II} = \text{CH}_2\text{OH}$ aplicando procedimientos estándar, ya conocidos en general de los expertos en la materia (p.ej. desililación con TBAF, o des-parametoxibencilación con DDQ) y p.ej. oxidarse para obtener $R^{II} = \text{COOH}$ o formilo. El $R^{II} =$

CH₂OH, COOH o formilo puede derivatizarse además aplicando las mismas metodologías descritas anteriormente para R^I = CH₂OH o COOH.

Tal como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la fórmula (I) son compuestos activos e inhiben el factor de coagulación Xa. Por consiguiente, estos compuestos influyen tanto en la activación plaquetaria, inducida por este factor, como en la coagulación plasmática de la sangre. Inhiben, por tanto, la formación de coágulos y pueden utilizarse para el tratamiento y/o la prevención de trastornos trombóticos, por ejemplo entre otros, la trombosis arterial y venosa, la trombosis de venas profundas, la enfermedad oclusiva de arterias periféricas (PAOD), la angina de pecho inestable, el infarto de miocardio, la enfermedad de la arteria coronaria, la embolia pulmonar, la apoplejía (trombosis cerebral) debida a la fibrilación atrial, la inflamación y la arteriosclerosis. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse también para el tratamiento de la estrangulación vascular aguda asociada con la terapia trombolítica y la restenosis, p.ej. después de una angioplastia coronaria transluminal (PTCA) o de un injerto de "bypass" de las arterias coronaria o periférica y en el mantenimiento de la patencia del acceso vascular en el caso de paciente de hemodiálisis a largo plazo. Los inhibidores del factor Xa de esta invención pueden formar parte de una terapia de combinación con un anticoagulante que tenga un mecanismo de acción diferente o con un inhibidor de agregación plaquetaria o con un agente trombolítico. Estos

compuestos tienen además efecto en células tumorales y previenen metástasis. Por ello pueden utilizarse también como agentes antitumorales.

La prevención y/o el tratamiento de trastornos trombóticos, en particular arteriales o la trombosis de venas profundas, es la indicación preferida.

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto ya definido antes y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 La invención abarca igualmente compuestos descritos antes para el uso como sustancias terapéuticamente activas, en especial como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con el factor de coagulación Xa, en particular como sustancias
15 terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos trombóticos, la trombosis arterial, la trombosis venosa, la trombosis de venas profundas, la enfermedad oclusiva de arterias periféricas, la angina de pecho inestable, el infarto de miocardio, la enfermedad de la
20 arteria coronaria, la embolia pulmonar, la apoplejía debida a la fibrilación atrial, la inflamación, la arteriosclerosis, la estrangulación vascular aguda asociada con una terapia trombolítica o la restenosis, y/o tumores.

En otra forma preferida de ejecución, la invención se
25 refiere a 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, la trombosis de venas profundas, la enfermedad oclusiva de arterias periféricas, la angina de pecho inestable, el infarto de miocardio, la enfermedad de la arteria coronaria, la embolia pulmonar, la apoplejía debida a
5 la fibrilación atrial, la inflamación, arteriosclerosis, la estrangulación vascular aguda asociada con una terapia trombolítica o la restenosis, y/o tumores, dicho método consiste en administrar un compuesto ya definido antes a un ser humano o a un animal.

10 La invención abarca también el uso de compuestos ya definidos antes 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
15 arterial, trombosis venosa, la trombosis de venas profundas, la enfermedad oclusiva de arterias periféricas, la angina de pecho inestable, el infarto de miocardio, la enfermedad de la arteria coronaria, la embolia pulmonar, la apoplejía debida a la fibrilación atrial, inflamación, arteriosclerosis, la
20 estrangulación vascular aguda asociada con una terapia trombolítica o la restenosis, y/o tumores.

La invención se refiere también al uso de compuestos descritos antes para la fabricación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades
25 asociadas con el factor de coagulación Xa, en particular para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos trombóticos, trombosis arterial, trombosis venosa, la trombosis de venas profundas, la enfermedad oclusiva de

arterias periféricas, la angina de pecho inestable, el infarto de miocardio, la enfermedad de la arteria coronaria, la embolia pulmonar, la apoplejía debida a la fibrilación atrial, la inflamación, la arteriosclerosis, la estrangulación vascular aguda asociada con una terapia trombolítica o la restenosis, y/o tumores. Dichos medicamentos contienen un compuesto descrito antes.

La inhibición del factor de coagulación Xa causada por los compuestos de la presente invención puede demostrarse mediante un ensayo de sustrato de péptido cromogénico que se describe a continuación.

La actividad sobre el factor Xa se mide espectrofotométricamente en placas de microvaloración en un volumen final de 150 μ l aplicando las condiciones siguientes: se comprueba la inhibición del factor Xa humano (Enzyme Research Laboratories) en una concentración de enzima 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 el sustrato es lineal tanto con el tiempo, como con la concentración de la enzima. Se disuelven los inhibidores en DMSO y se ensayan en diversas concentraciones hasta 100 μ M. Se diluyen los inhibidores empleando un tampón HNPT que consta de HEPES 100 mM, NaCl 140 mM, PEG 6000 al 0,1% y Tween 80 al 0,02%, pH 7,8. Se hace el seguimiento de la rotura del S-2222 por el factor Xa humano a 405 nm a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se determina la velocidad de reacción con el autolector (autoreader) a partir de la pendiente del ajuste de regresión lineal a 7 puntos

temporales (1 minuto). La velocidad inicial para cada concentración de inhibidor se determina por la pendiente por lo menos de 4 puntos temporales en la fase lineal mediante un ajuste de regresión lineal (mOD/min^2). Se calculan las

5 constantes de disociación aparente K_i con arreglo a Cheng y Prusoff [Cheng, Y. C.; Prusoff, W. H.: Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of the inhibidor that causes 50 percent inhibition (IC_{50}) of an enzyme reaction; *Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 3099-3108.]

10 basándose en la IC_{50} y la K_m correspondiente, determinada previamente ($K_i = \text{IC}_{50} / (1 + S/K_m)$). Se determina la K_m del sustrato en condiciones de ensayo por lo menos con 5 concentraciones de sustrato, comprendidas entre 0,5 y 15 veces la K_m [Lottenberg R., Hall J.A., Blinder M., Binder

15 E.P., Jackson C.M., The action of thrombin on peptide p-nitroanilide substrates. Substrate selectivity and examination of hydrolysis under different reaction conditions; *Biochim. Biophys. Acta*, 15 de febrero de 1983; 742(3), 539-57] con arreglo a Eadie [Eadie G.S., The inhibition of cholinesterase

20 by physostigmine y prostigmine; *J. Biol. Chem.* 1942, 146, 85-93.]. La K_m del S-2222 se sitúa en $613 \mu\text{M}$.

La actividad de las sustancias de peso molecular bajo puede caracterizarse además mediante el ensayo de coagulación "tiempo de protrombina" ("prothrombin time", (PT)). Se

25 preparan las sustancias en forma de solución 10 mM en DMSO y después se ajustan a la solución deseada en el mismo disolvente. Seguidamente se colocan 0,25 ml de plasma humano (obtenido a partir de sangre total anticoagulada con un 1/10

en volumen de citrato Na 108 mM) en el contenedor de muestras específico del instrumento. Después se mezclan en cada caso 5 µl de cada dilución de la serie de diluciones de la sustancia con el plasma aportado. Esta mezcla de plasma/inhibidor se incuba a 37°C durante 2 minutos. A continuación se pipetea al dispositivo semiautomático (ACL, Automated Coagulation Laboratory (Instrument Laboratory)) 50 µl de la mezcla de plasma/inhibidor en el contenedor de medición. Se inicia la reacción de coagulación por adición de 0,1 ml del Dade[®] Innovin[®] (factor hístico humano recombinante combinado con tampón de calcio y fosfolípidos sintéticos, Dade Behring, Inc., n° de catálogo: B4212-50). Se determina fotoópticamente el tiempo hasta la reticulación de la fibrina en el aparato ACL. La concentración del inhibidor, que consigue doblar el tiempo de coagulación PT, se determina ajustando los datos a una regresión exponencial (XLfit).

Los compuestos de la presente invención pueden caracterizarse además por el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT). Este ensayo de coagulación puede realizarse p.ej. en el analizador automático ACL 300 Coagulation System (Instrumentation Laboratory). Se preparan las sustancias en forma de solución 10 mM en DMSO y después se ajustan a la dilución deseada en el mismo disolvente. Se realiza el ensayo en el reactivo Dade[®] Actin[®] FS Activated PTT (fosfátidas de soja purificadas en $1,0 \times 10^{-4}$ M ácido elágico, estabilizantes y conservante, Dade Behring, Inc., n° de catálogo: B4218-100). Después se pinchan partes alícuotas de 0,25 ml de plasma humano (obtenido de sangre total anticoagulada con un 1/10 de

volumen de citrato Na 108 mM) con 5 μ l del compuesto a ensayar por lo menos en 6 concentraciones. Se incuban 50 μ l plasma a 4°C que contienen un 1/50 en vol. del inhibidor en el disolvente junto con 50 μ l de reactivo Dade® Actin® FS 5 Activated PTT en agua a 37°C durante 3 min, después se añaden 50 μ l de CaCl₂, 2H₂O 25 mM en agua a 37°C. Se determina fotoópticamente el tiempo necesario para la reticulación de la fibrina en un aparato ACL. Se determina la concentración de inhibidor, que consigue doblar el tiempo de coagulación 10 APTT, ajustando los datos a una regresión exponencial (XLfit).

Los valores Ki de los compuestos activos de la presente invención se sitúan con preferencia entre 0,001 y 50 μ M, en especial entre 0,001 y 1 μ M. Los valores PT se sitúan con 15 preferencia entre 0,5 y 100 μ M, en especial entre 0,5 y 10 μ M. Los valores aPTT se sitúan con preferencia entre 0,5 y 100 μ M, en especial entre 0,5 y 10 μ M.

Ejemplo	Ki [μ M] factor Xa
47	0,009
48	0,008
52	0,013

Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, 20 p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina

dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones o suspensiones inyectables o de soluciones para infusión, o por vía tópica, p.ej. en forma de
5 ungüentos, cremas o aceites. Es preferida la administración oral.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede llevarse a cabo de un modo que ya se familiar a cualquier persona experta en la materia y que consiste en incorporar
10 los compuestos descritos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a la forma de administración galénica junto con materiales vehículo o excipientes líquidos o sólidos idóneos, no tóxicos, inertes,
15 terapéuticamente compatibles, y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos usuales.

Los materiales excipientes idóneos son no solo los materiales excipientes inorgánicos, sino también los materiales excipientes orgánicos. Por consiguiente, pueden
20 utilizarse, por ejemplo, la lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales como materiales excipientes de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los
25 aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, en función de la naturaleza del ingrediente activo es posible que no sea necesario su uso en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los

materiales excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sucrosa, azúcar invertido y similares. Los materiales excipientes idóneos para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, 5 alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales excipientes idóneos para supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales e hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos. Los materiales excipientes idóneos para las preparaciones tópicas son los 10 glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

Como adyuvantes farmacéuticos se toman en consideración 15 los estabilizantes, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, agentes mejoradores de consistencia, agentes mejoradores del sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes así como antioxidantes usuales.

20 La dosificación de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de amplios límites en función de la enfermedad a controlar, de la edad y del estado de salud del paciente y del modo de administración y obviamente deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. Para 25 pacientes adultos se toma en consideración una dosificación diaria de 1 a 1000 mg, en especial de 1 a 300 mg. En función de la gravedad de la enfermedad y del perfil farmacocinético concreto, el compuesto podrá administrarse en una o varias

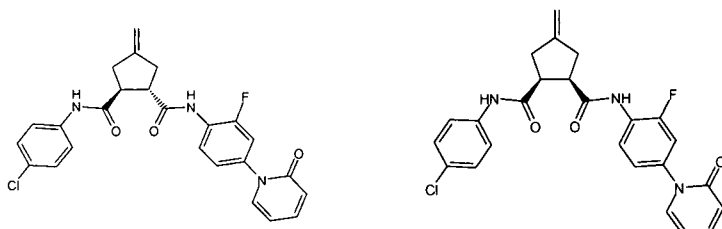
unidades de dosificación diarias, p.ej. en 1 - 3 unidades de dosificación.

Las preparaciones farmacéuticas contendrán de modo conveniente 1-500 mg, con preferencia 1-100 mg, de un
5 compuesto de la fórmula I.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, con ellos no se pretende en modo alguno limitar el alcance de la misma.

Ejemplos

10 Ejemplos 1 y 2



1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido trans-(1SR,2SR)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico (1) y

15 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido cis-(1SR,2RS)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico (2)

Paso 1: Etil éster del ácido trans-(1SR,2SR)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico (1a)

20 se calienta a la temperatura de reflujo durante 2 h una suspensión de 20,0 g del dietil éster del ácido trans-(1SR,2SR)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico y 36,6 g de carbonato potásico en 200 ml de MeOH. Se enfría la mezcla a 22°, se diluye con 200 ml de agua, se ajusta el pH a 2

empleando 80 ml de HCl del 25% y se concentra la mezcla hasta la mitad de su volumen. Se extrae la fase acuosa con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca y se concentra, obteniéndose 16,7 g de una mezcla en bruto de mono- y
5 diácido. Opcionalmente puede purificarse esta mezcla a través de gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (19:1), obteniéndose 8,60 g del compuesto epigrafiado puro 1a. EM: 183,3 (M-H)⁻.

Paso 2: Metil éster del ácido trans-(1SR,2SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-metileno-ciclopentano-carboxílico de
10 metilo (1b)

Se disuelve la mezcla en bruto que contiene el compuesto 1a (16,7 g) en 500 ml de CH₃CN y se trata sucesivamente con 51 ml de NEt₃, 25,0 g de hidroxibenzotriazol y 31,3 g de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y
15 se continúa la agitación a 22°C durante 30 min. Se trata la mezcla con 23,1 g de 4-cloroanilina y se continúa la agitación a 22°C durante 16 h y a 60°C durante 5 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre AcOEt y NaOH 0,1 N. Se lava la fase orgánica con NaOH 0,1 N, HCl 1 N
20 y salmuera, se seca y se concentra, obteniéndose 13,7 g del compuesto epigrafiado en bruto 1b.

Paso 3: ácido trans-(1SR,2SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-metileno-ciclopentano carboxílico (1c)

Se disuelve el material en bruto 1b (13,7 g) en 200 ml
25 de MeOH y 20 ml de NaOH 7 N, se agita la solución a 22°C durante 2 h y se concentra. Se reparte el residuo entre NaOH 0,1 N y CH₂Cl₂, se lava la fase acuosa con CH₂Cl₂ y se acidifica la fase acuosa con HCl del 25 %, se filtra la suspensión y se seca el residuo, obteniéndose 11,0 g (45% en total) del

compuesto epigrafiado puro 1c en forma de sólido de color marrón pálido. EM: 278,3 (M-H)⁻.

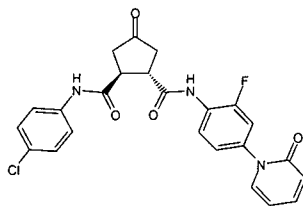
Paso 4: 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido trans-(1SR,2SR)-4-
5 metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico (1) y

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido cis-(1SR,2RS)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico (2)

A una solución de 6,0 g de 1c y 2,6 ml de 4-metil-
10 morfolina en 60 ml de THF se le añaden a -16°C 3,1 ml de cloroformiato de isobutilo durante 20 min, se agita la suspensión a -16°C durante 20 min y después se calienta a 0°C. Se diluye la mezcla con 4 ml de DMF y después de 10 min se enfría a -16°C. Se trata la mezcla con una suspensión de
15 4,82 g de la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida con arreglo a C. F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912) en 40 ml de DMF y se calienta a 60°C durante 1 h. Se añade otra porción de 0,56 ml de cloroformiato de isobutilo y se continúa la agitación a 22°C durante 16 h. Se
20 concentra la mezcla, se reparte el residuo entre HCl 1 N y CH₂Cl₂, se lava la fase orgánica con HCl 1 N, NaOH 1 N y salmuera, se seca y se concentra. Se cromatografía el residuo marrón a través de gel de sílice (700 g) aplicando un gradiente de CH₂Cl₂/MeOH (de 100:1 a 95:5), de este modo se
25 obtienen 3,67 g (37%) del compuesto epigrafiado puro 1. EM: 466,3 (M+H)⁺.

La segunda fracción contiene 2,04 g (20%) del compuesto epigrafiado puro 2. EM: 466,1 (M+H)⁺.

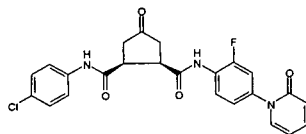
Ejemplo 3



1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido trans-(1SR,2SR)-4-oxo-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

A una solución de 2,80 g del compuesto 1 en 200 ml de MeOH y 65 ml de agua se le añaden a 22°C 3,8 ml de una solución de OsO₄ al 2,5 % en t-BuOH y 3,89 g de NaIO₄ y se continúa la agitación a 22°C durante 1 h. Se concentra la suspensión hasta un volumen de aprox. 50 ml y se reparte entre AcOEt y salmuera. Se seca la fase orgánica, se concentra y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice aplicando un gradiente de AcOEt/heptano (de 3:1 a 5:1), de este modo se obtienen 2,27 g (81%) del compuesto epigrafiado puro. EM: 468,5 (M+H)⁺.

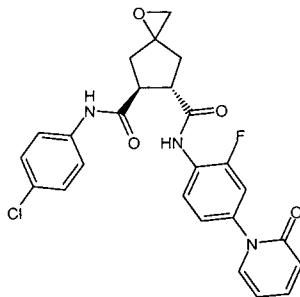
Ejemplo 4



1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido cis-(1SR,2RS)-4-oxo-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Partiendo de 2 se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 90% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 3. EM: 468,4 (M+H)⁺.

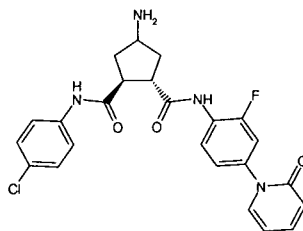
Ejemplo 5



Mezcla de 5-[(4-cloro-fenil)-amida] 6-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3RS,5SR,6SR)- y (3SR,5SR,6SR)-1-oxa-espiro[2,4]heptano-5,6-dicarboxílico

Se trata a 22°C una suspensión de 0,54 g del compuesto 1 (del ejemplo 1 y 2) en 20 ml de CH₂Cl₂ con 0,51 g de ácido m-cloroperbenzoico del 70 % y se continúa la agitación durante 3 h. Se trata la mezcla con 10 ml de una solución acuosa saturada de Na₂SO₃ y se continúa la agitación durante 30 min. Se lava la mezcla con NaOH 1 N y salmuera, se seca la fase orgánica y se concentra. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (con epóxido pre-adsorbido sobre el gel de sílice) empleando AcOEt, de este modo se obtienen 0,41 g (73%) del compuesto epigrafiado puro. EM: 482,5 (M+H)⁺. Los epímeros epóxido (3RS,5SR,6SR)- y (3SR,5SR,6SR) pueden separarse empleando una gran cantidad de gel de sílice.

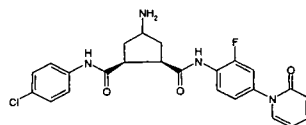
Ejemplo 6



Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y
5 (1SR,2SR,4SR)-4-amino-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Se trata una solución de 500 mg de la cetona del ejemplo 3 y 8,25 g de acetato amónico en 100 ml de MeOH con 77 mg de cianoborhidruro sódico y se continúa la agitación durante 16 h. Se concentra la solución, se reparte el residuo
10 entre CH₂Cl₂ y HCl 0,1 N, se ajusta el pH de la fase acuosa a 9 con NaOH 1 N y se extrae con CH₂Cl₂. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca y se concentra, obteniéndose 60% del compuesto epigrafiado. EM: 569,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

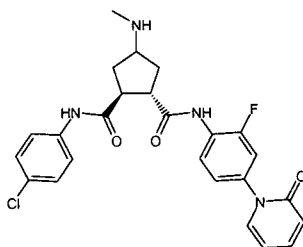


15

Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,4RS)- y
(1SR,2RS,4SR)-4-amino-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Partiendo de la cetona del ejemplo 4, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 64% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 6. EM: 569,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 8



5

Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y (1SR,2SR,4SR)-4-etilamino-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

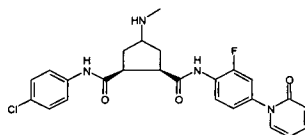
Procedimiento general

10 A una solución de 0,1 mmoles de la cetona del ejemplo 3 y 0,2 mmoles de la amina en 2,5 ml de THF se le añade a 0°C el AcOH hasta que el pH se sitúa en 5 y después se añaden 0,11 mmoles de cianoborhidruro sódico y se continúa la agitación a 22°C durante 16 h. Se concentra la mezcla y se
15 purifica el residuo por HPLC prep. (RP-18) aplicando un gradiente de CH₃CN/H₂O (que contiene un 0,1% de HCOOH) (de 20:80 a 95:5).

Partiendo de la cetona del ejemplo 3 y metilamina, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 65%.

20 EM: 583,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

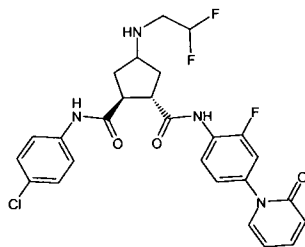


Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,4RS)- y
5 (1SR,2RS,4SR)-etilamino-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Partiendo de la cetona del ejemplo 4 y metilamina, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 70%.

EM: 583,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

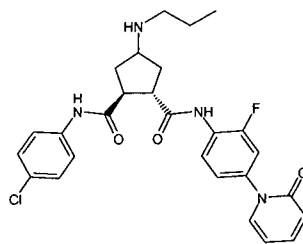


10

Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y
(1SR,SR,4SR)-4-(2,2-difluor-etilamino)-ciclopentano-1,2-di-
carboxílico

15 Partiendo de la cetona del ejemplo 3 y 2,2-difluoretilamina, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 87%. EM: 533,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

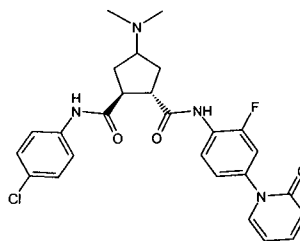


Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y
5 (1SR,SR,4SR)-4-propilamino-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Partiendo de la cetona del ejemplo 3 y propilamina, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 67%.

EM: 511,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 12



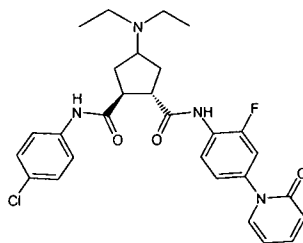
10

Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y
(1SR,2SR,4SR)-4-dimetilamino-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Partiendo de la cetona del ejemplo 3 y dimetilamina, se
15 obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 22%.

EM: 497,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

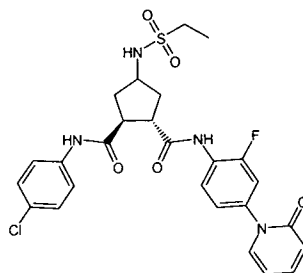


Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y
5 (1SR,2SR,4SR)-4-Dietilamino-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Partiendo de la cetona del ejemplo 3 y dietilamina, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 52%.

EM: 525,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 14



10

Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y
(1SR,2SR,4SR)-4-etanosulfonilamino-ciclopentano-1,2-dicarbo-
xílico

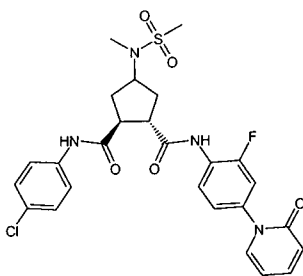
Procedimiento general

A una solución de 0,1 mmoles de la amina y 0,25 mmoles de N,N-diisopropiletilamina en 0,7 ml de CH₃CN se le añaden a 22°C 0,15 mmoles del cloruro de sulfonilo o cloroformiato de metilo o formiato de p-nitrofenilo y se continúa la agitación

durante 1-16 h. Se concentra la mezcla y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (97:3).

Partiendo de la amina del ejemplo 6 y cloruro de etilsulfonilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en un
5 rendimiento del 61%. EM: 560,9 (M+H)⁺.

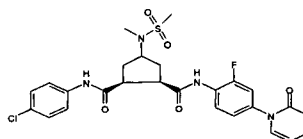
Ejemplo 15



Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-
oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y
10 (1SR,2SR,4SR)-(metanosulfonil-metil-amino)-ciclopentano-1,2-
dicarboxílico

Partiendo de la amina del ejemplo 8 y cloruro de metilsulfonilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en un
rendimiento del 69%. EM: 561,3 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 16

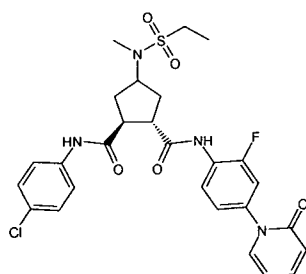


Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-
oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,4RS)- y

(1SR,2RS,4SR) -4- (metanosulfonil-metil-amino) -ciclopentano-
1,2-dicarboxílico

Partiendo de la amina del ejemplo 9 y cloruro de metilsulfonilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en un
5 rendimiento del 74%. EM: 561,0 (M+H)⁺.

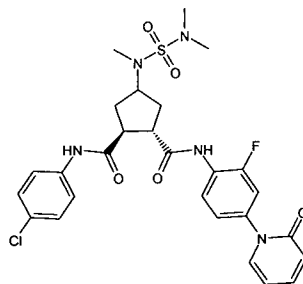
Ejemplo 17



Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-
oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS) - y
10 (1SR,2SR,4SR) -4- (etanosulfonil-metil-amino) -ciclopentano-1,2-
dicarboxílico

Partiendo de la amina del ejemplo 8 y cloruro de etilsulfonilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en un
rendimiento del 45%. EM: 575,0 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 18

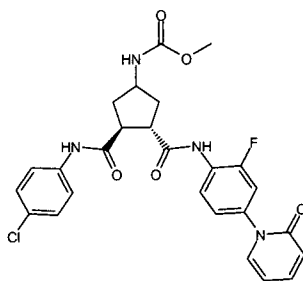


Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-
oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS) - y

(1SR,2SR,4SR)-4-(dimetilsulfamoil-metil-amino)-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Partiendo de la amina del ejemplo 8 y cloruro de dimetilsulfamoilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en un
5 rendimiento del 78%. EM: 590,5 (M+H)⁺.

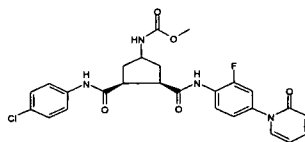
Ejemplo 19



Mezcla de metil éster del ácido (1RS,3SR,4SR)- y
(1SR,3SR,4SR)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-
10 2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopentil}-carbámico

Partiendo de la amina del ejemplo 6 y cloroformiato de metilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 96%. EM: 527,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

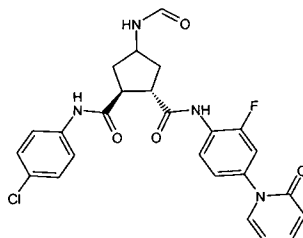


15

Metil éster del ácido (1RS,3SR,4RS)- o (1SR,3SR,4RS)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopentil}-carbámico

Partiendo de la amina del ejemplo 6 y cloroformiato de metilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 30% después de la cristalización en EtOH. EM: 527,0 (M+H)⁺.

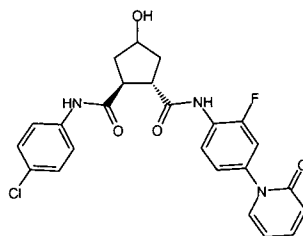
5 Ejemplo 21



Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y (1SR,2SR,4SR)-4-Formilamino-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

10 Partiendo de la amina del ejemplo 6 y formiato de p-nitrofenilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 77%. EM: 497,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

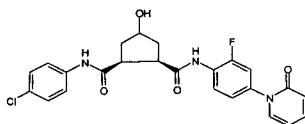


15 Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y (1SR,2SR,4SR)-4-hidroxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

A una solución de 450 mg de la cetona del ejemplo 3 en 9 ml de THF se le añaden a 22°C 110 mg de borhidruro sódico y

se continúa la agitación durante 1 h. Se trata la solución con 3 gotas de HCl 1 N y 10 ml de salmuera y se extrae la fase acuosa con AcOEt. Se seca la fase orgánica, se concentra y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice con 5 CH₂Cl₂/MeOH (20:1), obteniéndose 417 mg (92%) del compuesto epigrafiado. EM: 470,1 (M+H)⁺.

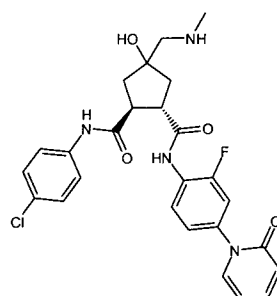
Ejemplo 23



Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-
10 oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,4RS)- y
(1SR,2RS,4SR)-4-hidroxí-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

A una suspensión de 93 mg de la cetona del ejemplo 4 en
5 ml de THF se le añaden a 22°C 38 mg de borhidruro sódico y
se continúa la agitación durante 2 h. Se diluye la suspensión
15 con 1 ml de MeOH y se continúa la agitación durante 15 min.
Se concentra la solución y se reparte el residuo entre HCl 1
N y CH₂Cl₂. Se seca la fase orgánica, se concentra y se
tritura el residuo con AcOEt, obteniéndose 67 mg (72%) del
compuesto epigrafiado. EM: 469,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 24



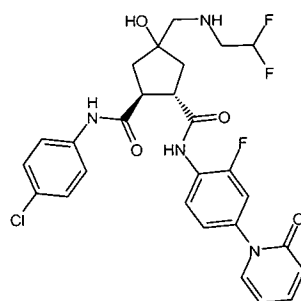
Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y
5 (1SR,2SR,4SR)-4-hidroxi-4-metilaminometil-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Procedimiento general

En un tubo sellado se calienta a 40°C durante 1-20 h una solución de 0,5 mmoles del epóxido del ejemplo 5 y 5
10 mmoles de la amina en 10 ml de EtOH. Se concentra la solución y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice aplicando un gradiente de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/MeOH 10:1.

Partiendo del epóxido del ejemplo 5 y MeNH₂, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 78%. EM: 513,5
15 (M+H)⁺.

Ejemplo 25



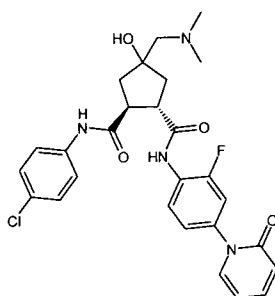
Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y

(1SR,2SR,4SR)-4-[(2,2-difluor-etilamino)-metil]-4-hidroxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Partiendo del epóxido del ejemplo 5 y $\text{CHF}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 78%.

5 EM: 563,5 (M+H)⁺.

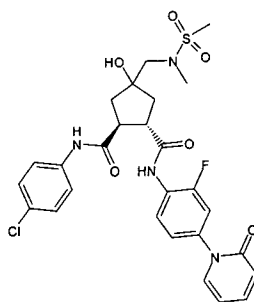
Ejemplo 26



Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y
10 (1SR,2SR,4SR)-4-dimetilaminometil-4-hidroxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Partiendo del epóxido del ejemplo 5 y Me_2NH se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 70%. EM: 527,2 (M)⁺.

15 Ejemplo 27



Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y

(1SR,2SR,4SR)-4-hidroxi-4-[(metanosulfonil-metil-amino)-metil]-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

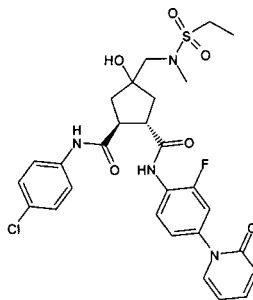
Procedimiento general

A una suspensión de 0,1 mmoles del aminoalcohol del ejemplo 24 en 1,5 ml de CH₃CN se le añaden a 22°C sucesivamente 0,3 mmoles de N-etildiisopropilamina y 0,3 mmoles del sulfocloruro y se continúa la agitación durante 4 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre CH₂Cl₂ y HCl 1 N. Se lava la fase orgánica con NaOH 1 N y salmuera, se
10 seca y se concentra. Se purifica el residuo por HPLC prep. (RP-18) aplicando un gradiente de CH₃CN/H₂O (que contiene un 0,1% de HCOOH) (de 20:80 a 95:5).

Partiendo del aminoalcohol del ejemplo 24 y MeSO₂Cl, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 58%.

15 EM: 591,5 (M)⁺.

Ejemplo 28

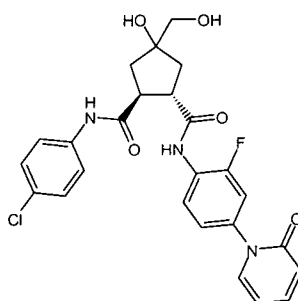


Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y
20 (1SR,2SR,4SR)-4-[(Etanosulfonil-metil-amino)-metil]-4-hidroxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Partiendo del aminoalcohol del ejemplo 24 y EtSO₂Cl, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 69%.

EM: 605,3 (M)⁺.

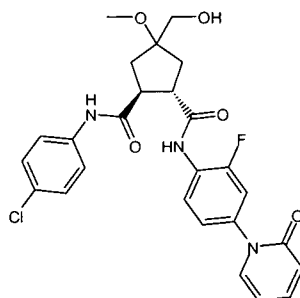
Ejemplo 29



Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y
5 (1SR,2SR,4SR)-4-hidroxi-4-hidroximetil-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

A una suspensión de 30 mg del epóxido del ejemplo 5 en 0,5 ml de THF se le añaden a 22°C 0,5 ml de H₂SO₄ 1 M y se continúa la agitación durante 2 h. Se neutraliza la solución
10 con Na₂CO₃ y se concentra. Se cromatografía el residuo en una placa con una capa gruesa de gel de sílice empleando CH₂Cl₂/MeOH (9:1), de este modo se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 74%. EM: 498,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 30



15

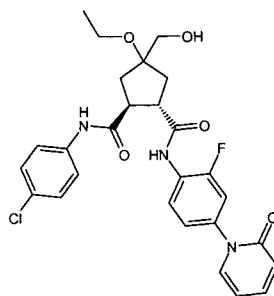
Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y
(1SR,2SR,4SR)-4-hidroximetil-4-metoxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Procedimiento general

A una solución de 0,1 mmoles del epóxido del ejemplo 5 en 1,5 ml del alcohol se le añaden a 0°C 0,2 mmoles de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y se continúa la agitación a 22°C durante 2 h. Se concentra la solución y se cromatografía el residuo en una placa con una capa gruesa de gel de sílice empleando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (15:1), de este modo se obtiene el producto puro.

Partiendo del epóxido del ejemplo 5 y MeOH, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 52%. EM: 514,5 (M+H)⁺.

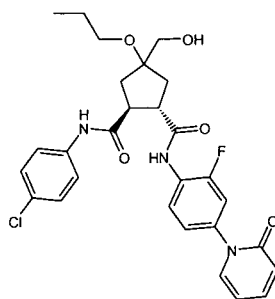
Ejemplo 31



Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y (1SR,2SR,4SR)-4-Etoxi-4-hidroximetil-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Partiendo del epóxido del ejemplo 5 y EtOH, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 34%. EM: 528,5 (M+H)⁺.

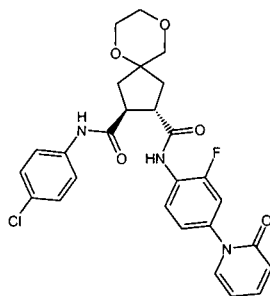
Ejemplo 32



Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y
5 (1SR,2SR,4SR)-4-hidroximetil-4-propoxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Partiendo del epóxido del ejemplo 5 y PrOH, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 52%. EM: 542,3 (M)⁺.

10 Ejemplo 33

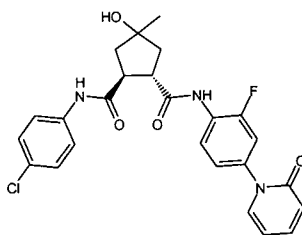


Mezcla de 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (2SR,3SR,5RS)- y
(2SR,3SR,5SR)-6,9-dioxa-espiro[4,5]decano-2,3-dicarboxílico

15 A una solución de 0,2 mmoles del epóxido del ejemplo 5 en 2 ml de 2-cloroetanol se le añaden a 0°C 0,01 mmoles de BF₃·OEt₂ y se continúa la agitación a 22°C durante 1 h. Se concentra la solución, se reparte el residuo entre agua y AcOEt, se seca la fase orgánica y se concentra. Se cromato-

grafía el residuo a través de gel de sílice aplicando un gradiente de CH_2Cl_2 a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (30:1), de este modo se obtienen 60 mg del compuesto intermedio cloroalcohol. Se disuelve el material en 2 ml de CH_3CN y se le añaden 30 mg de 5 KI y 0,17 ml de NaOH del 32 % y se calienta la mezcla en un aparato microondas a 100°C durante 15 min. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre una solución acuosa sat. de NH_4Cl y AcOEt , se seca la fase orgánica y se concentra. Se purifica el residuo por HPLC prep. (RP-18) aplicando un 10 gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (que contiene 0,1% de HCOOH) (de 20:80 a 95:5), de este modo se obtienen 6 mg del compuesto epigrafiado. EM: 526,3 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Ejemplo 34

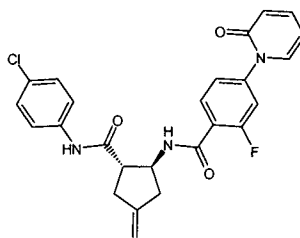


15 Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y (1SR,2SR,4SR)-4-hidroxi-4-metil-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

A una solución de 72 mg del epóxido del ejemplo 5 en 20 0,5 ml de una solución 5 M de LiClO_4 en Et_2O se le añaden a 22°C 32 μl de $\text{BH}_3\cdot\text{NEt}_3$ y se continúa la agitación a 22°C durante 3 h. Se reparte la solución entre agua y CH_2Cl_2 y se seca la fase orgánica y se concentra. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1),

obteniéndose 26 mg (36%) del compuesto epigrafiado. EM: 484,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 35



5 N-[(1SR,2SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-metileno-ciclopéntil]-2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzamida

Paso 1: Metil éster del ácido (1RS,2RS)-2-tert-butoxicarbonilamino-4-metileno-ciclopentanocarboxílico (35a)

A una solución de 2,03 g de etil éster del ácido trans-
10 (1SR,2SR)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico (obtenido y purificado con arreglo al ejemplo 1 y 2, paso 1) y 1,13 g de NEt₃ en 25 ml de tolueno se le añaden por goteo a 22°C 3,03 g de difenilfosforil-azida y se calienta la mezcla a 80°C durante 30 min. Se diluye la mezcla con 4,08 g de t-BuOH
15 y se continúa el calentamiento a 90°C durante 16 h. Se concentra la mezcla y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice aplicando un gradiente de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/MeOH (99:1), de este modo se obtienen 1,55 g (55%) del compuesto epigrafiado 35a.

20 Paso 2: ácido (1RS,2RS)-2-tert-butoxicarbonilamino-4-metileno-ciclopentanocarboxílico (35b)

A una solución de 1,28 g de 35a en 30 ml de MeOH se le añade una solución de 0,42 g de LiOH.H₂O en 10 ml de H₂O y se continúa la agitación a 50°C durante 1 h. Se concentra la

solución hasta aproximadamente la mitad de su volumen, se lava la fase acuosa con Et₂O, se acidifica con HCl, se filtra la suspensión y se seca el residuo, obteniéndose 1,13 g (93%) del compuesto epigrafiado 35b. EM: 242,4 (M+H)⁺.

5 Paso 3: Ter-butil éster del ácido [(1SR,2SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-metileno-ciclopentil]-carbámico (35c)

Se trata un a solución agitada de 1,085 g de 35b en 10 ml de THF sucesivamente con 1,25 ml de NEt₃, 0,69 g de hidroxibenzotriazol, 1,21 g de clorhidrato de N-(3-dimetilamino-
10 propil)-N'-etilcarbodiimida y 0,63 g de 4-cloroanilina y se continúa la agitación a 22°C durante 16 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre CH₂Cl₂ y HCl 1 N. Se filtra la fase orgánica separada, constituida por una suspensión blanca, y se seca el residuo, obteniéndose 1,01 g (64%)
15 del compuesto epigrafiado 35c. EM: 351,4 (M+H)⁺.

Paso 4: (4-cloro-fenil)-amida del ácido (1SR,2SR)-2-amino-4-metileno-ciclopentanocarboxílico (35d)

Se agita a 22°C durante 2 h una solución de 0,98 g de 35c en 10 ml de CH₂Cl₂ y 1,07 ml de ácido trifluoracético. Se
20 concentra la solución y se reparte el residuo entre H₂O y CH₂Cl₂. Se trata la fase acuosa lentamente con NaHCO₃ hasta pH = 8, se filtra la suspensión, se lava el residuo con H₂O y se seca, obteniéndose 0,48 g (69%) del compuesto epigrafiado 35d. EM: 251,3 (M+H)⁺.

25 Paso 5: ácido 2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzoico (35e)

A una solución de 10,96 g de ácido 4-bromo-2-fluorbenzoico en 40 ml de DMSO se le añaden sucesivamente 6,67 g

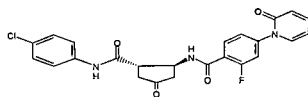
de 2-hidroxipiridina, 1,10 g de 8-hidroxiquinolina, 1,43 g de Cu(I)I y 7,61 g de K₂CO₃ y se calienta la mezcla a 150°C durante 18 h. Se diluye la suspensión con agua, se filtra, se lava el residuo con AcOEt, se tritura con MeOH, se filtra y se seca, obteniéndose 5,77 g del compuesto epigrafiado 35e. EM: 234,1 (M+H)⁺.

Paso 6: N-[(1SR,2SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-metileno-ciclopentil]-2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzamida (35)

10 Partiendo de 35d y 35e se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 69% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 y 2, paso 2. EM: 466,3 (M+H)⁺.

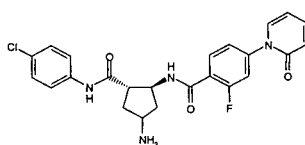
Ejemplo 36

15 N-[(1SR,2SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-oxo-ciclopentil]-2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzamida



Partiendo de la olefina del ejemplo 35 se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 41% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 3. EM: 468,5 (M+H)⁺.

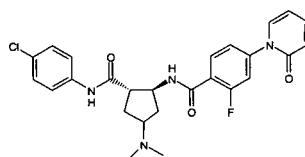
Ejemplo 37



Mezcla de (1SR,2SR,4SR)- y (1SR,2SR,4RS)-N-[4-amino-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-ciclopentil]-2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzamida

Partiendo de la cetona de ejemplo 36, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 62% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 6. EM: 469,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 38



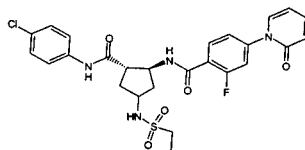
10

Mezcla de (1SR,2SR,4SR)- y (1SR,2SR,4RS)-N-[2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-dimetilamino-ciclopentil]-2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzamida

Partiendo de la cetona de ejemplo 36, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 48% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 12. EM: 497,1 (M+H)⁺.

105
105

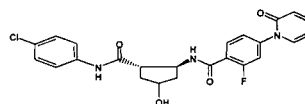
Ejemplo 39



Mezcla de (1SR,2SR,4SR)- y (1SR,2SR,4RS)-N-[2-(4-cloro-
fenilcarbamoil)-4-etanosulfonilamino-ciclopentil]-2-fluor-4-
5 (2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzamida

Partiendo de la amina de ejemplo 37, se obtiene el
compuesto epigrafiado en un rendimiento del 60% con arreglo
al procedimiento descrito en el ejemplo 14. EM: 560,9 (M)⁺.

Ejemplo 40

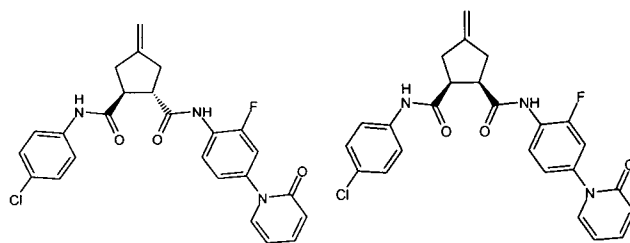


10

Mezcla de (1SR,2SR,4SR)- y (1SR,2SR,4RS)-N-[2-(4-cloro-
fenilcarbamoil)-4-hidroxi-ciclopentil]-2-fluor-4-(2-oxo-2H-
piridin-1-il)-benzamida

Partiendo de la cetona de ejemplo 36, se obtiene el
15 compuesto epigrafiado en un rendimiento del 47% con arreglo
al procedimiento descrito en el ejemplo 22. EM: 470,5 (M+H)⁺.

Ejemplos 41 y 42



1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piri-
din-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclo-
5 pentano-1,2-dicarboxílico (41) y

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piri-
din-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1R,2S)-4-metileno-ciclo-
pentano-1,2-dicarboxílico (42)

Paso 1: Dietil éster del ácido (1S,2S)-4-metileno-
10 ciclopentano-1,2-dicarboxílico (41a)

Se ajusta a pH 7,0 una emulsión de 1,1 g de dietil
éster del ácido trans-4-metileno-ciclopentano-1,2-
dicarboxílico racémico (Merck 8,14188,0010) en un tampón
acuoso (fosfato potásico 5 mM, NaCl 0,1 M). Agitando a 7°C se
15 efectúa la hidrólisis con 14 mg de la lipasa PN de *Phycomyces*
nitens [Wako Chemicals GmbH, Nissanstrasse 2, D-41468, Neuss,
Alemania; n° de catálogo: 122-02651] controlando el pH (pH-
metro, NaOH 1M). Una vez consumidos 2,4 ml de la solución 1M
de NaOH en 24 h se extrae la mezcla reaccionante dos veces
20 con 250 ml de éter de metilo-t-butilo. Se lava la fase
orgánica sucesivamente con 250 ml de una solución saturada de
bicarbonato sódico y 250 ml de una solución saturada de NaCl.
Por concentración y secado con vacío durante una noche se
obtienen 0,49 g del compuesto epigrafiado 41a. EM: 226,0

(M)⁺; GC quiral: ee > 99% (BGB-175, 30 m x 0,25 mm; H₂, 120 kPa, división de caudal 1/20; 100 - 180°C, 2°C/min; temperatura de inyección: 200°C; temperatura de detección: 220°C).

5 Paso 2: Monoetil éster del ácido (1S,2S)-4-metilenociclopentano-1,2-dicarboxílico (41b)

Se ajusta a pH 7,5 una emulsión de 1,7 g de 41a en un tampón acuoso (fosfato potásico 3 mM, NaCl 0,1 M). Agitando a temperatura ambiente se realiza la hidrólisis con 15 mg de
10 lipasa OF de *Candida rugosa* controlando el pH (pH-metro, NaOH 1M). Una vez consumidos 6,5 ml de solución 1M de NaOH y 7 h se lava la mezcla reaccionante con 50 ml de éter de metilo-t-butilo. Se ajusta la fase acuosa a pH 2,0 (HCl conc.) y se extrae con 85 ml de acetato de etilo. Por secado con sulfato
15 sódico, concentración y secado con alto vacío durante una noche se obtienen 1,28 g del compuesto epigrafiado 41b. EM: 197,2 (M-H)⁻; GC quiral: ee 99,4%.

Paso 3: Etil éster del ácido (1S,2S)-2-(4-clorofenilcarbamoil)-4-metilenociclopentanocarboxílico (41c)

20 Partiendo de 41b se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 73% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 y 2, paso 2. EM: 308,3 (M+H)⁺.

Paso 4: ácido (1S,2S)-2-(4-clorofenilcarbamoil)-4-metilenociclopentanocarboxílico (41d)

25 Partiendo de 41c se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 100% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 y 2, paso 3. EM: 278,3 (M-H)⁻.

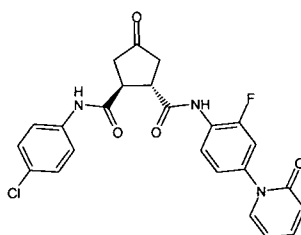
Paso 5: 1-[(4-clorofenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S)-4-metilenociclopentanocarboxílico (41e)

ciclopentano-1,2-dicarboxílico (41) y 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1R,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico (42)

Partiendo de 41d se obtiene el compuesto epigrafiado 41
5 con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 y 2, paso 4. EM: 466,1 (M+H)⁺.

La segunda fracción proporciona el compuesto epigrafiado 42. EM: 466,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 43

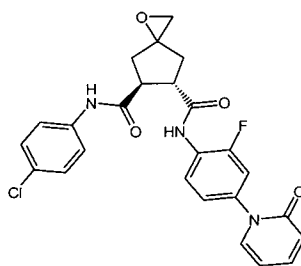


10

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S)-4-oxo-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Partiendo de 41 se obtiene el compuesto epigrafiado 43
15 en un rendimiento cuantitativo con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 3. EM: 468,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 44 y 45



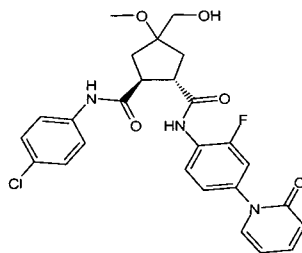
5-[(4-cloro-fenil)-amida] 6-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3R o 3S,5S,6S)-1-oxa-espiro[2,4]heptano-5,6-dicarboxílico (44) y

5-[(4-cloro-fenil)-amida] 6-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3S o 3R,5S,6S)-1-oxa-espiro[2,4]heptano-5,6-dicarboxílico (45)

Partiendo de 41 se obtienen los compuestos epigrafiados 44 y 45 con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5, obteniéndose en la primera fracción el compuesto 44. EM: 482,5 (M+H)⁺.

La segunda fracción proporciona el compuesto 45. EM: 482,5 (M+H)⁺.

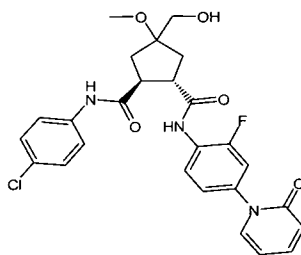
Ejemplo 46



15 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4R)- o (1S,2S,4S)-4-hidroximetil-4-metoxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Partiendo de 44 se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 30. EM: 514,5 (M+H)⁺.

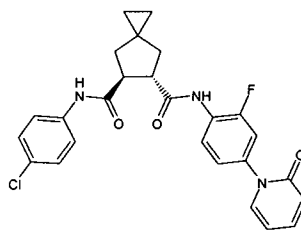
Ejemplo 47



1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4S)- o (1S,2S,4R)-4-
5 hidroximetil-4-metoxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Partiendo de 45 se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 30. EM: 514,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 48



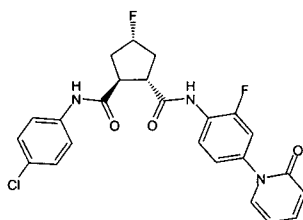
10

(4-cloro-fenil)-amida [2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida del ácido (5S,6S)-espiro[2,4]heptano-5,6-dicarboxílico

A una solución de 0,69 ml de una solución 1M de dietil-
15 cinc en hexano y 2 ml de CH₂Cl₂ se le añaden sucesivamente a 0°C 54 µl de CF₃COOH y 10 min después 55 µl de CH₂I₂. Después de otros 10 min a 0°C se añade una solución de 80 mg de 41 en 1 ml de CH₂Cl₂ y se continúa la agitación a 20°C durante 20 h. Se reparte la mezcla entre AcOEt y HCl 1 N, se lava la

fase orgánica con salmuera, se seca y se concentra. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (50:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 52%. EM: 480,5 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 49



1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4S)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

10 Paso 1: Etil éster del ácido (1S,2S)-2-(4-clorofenilcarbamoil)-4-oxo-ciclopentanocarboxílico de etilo (49a)

Partiendo de 41c se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 3. EM: 310,0 (M+H)⁺.

15 Paso 2: Etil éster del ácido (1S,2S,4R)- y (1S,2S,4S)-2-(4-clorofenilcarbamoil)-4-hidroxiciclopentanocarboxílico (49b y 49c)

Partiendo de 49a se obtienen los compuestos epigrafiados con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 20 22. La separación de los epímeros 49b y 49c se efectúa por cromatografía a través de gel de sílice empleando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:1). La primera fracción proporciona el compuesto 49b en un rendimiento del 49%. EM: 312,3 (M+H)⁺.

La segunda fracción proporciona el 49c en un rendimiento del 29%. EM: 312,3 (M+H)⁺.

Paso 3: Etil éster del ácido (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-fluor-ciclopentanocarboxílico (49d)

A una solución de 100 mg de 49b en 2 ml de CH₂Cl₂ se le añaden a -60°C 0,13 ml de una solución de trifluoruro de bis-
5 (2-metoxietil)-aminoazufre al 50 % en THF y se continúa la agitación a -60°C durante 30 min. Se calienta la solución a 20°C, se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua, se seca la fase orgánica y se concentra. Se cromato-
10 grafía el residuo a través de gel de sílice con heptano/AcOEt (6:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 70%. EM: 314,0 (M+H)⁺.

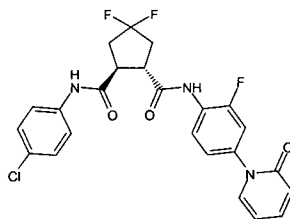
Paso 4: ácido (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-fluor-ciclopentanocarboxílico (49e)

Partiendo de 49d se obtiene el compuesto epigrafiado en
15 un rendimiento cuantitativo con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 y 2, paso 3. EM: 284,1 (M-H)⁻.

Paso 5: 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4S)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico (49)

20 Partiendo de 49e se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 50% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 y 2, paso 4. EM: 472,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 50



1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S)-4,4-difluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Paso 1: ácido (1S,2S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4,4-difluor-ciclopentanocarboxílico (50a)

A una solución de 52 mg de 49a en 1 ml de CH₂Cl₂ se le añaden a 0°C 0,40 ml de una solución de trifluoruro de bis-(2-metoxietil)-aminoazufre al 50 % en THF y se continúa la agitación a 20°C durante 30 min. Se lava la solución con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua, se seca la fase orgánica y se concentra. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice con heptano/AcOEt (7:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 31%. EM: 330,1 (M-H)⁻.

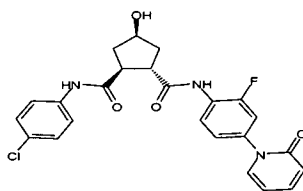
Paso 2: ácido (1S,2S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4,4-difluor-ciclopentanocarboxílico (50b)

Partiendo de 50a se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 y 2, paso 3. EM: 302,0 (M-H)⁻.

Paso 3: 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S)-4,4-difluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico (50c)

Partiendo de 50b se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 50% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 y 2, paso 4. EM: 488,0 (M-H)⁻.

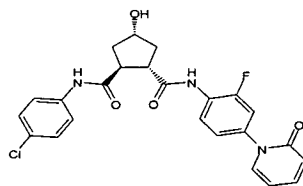
Ejemplo 51



1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4R)-4-hidroxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Se trata a 20°C una suspensión de 262 mg de 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida con arreglo a C. F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912) en 10 ml de tolueno con 0,64 ml de una solución 2 M de AlMe₃ en heptano y se continúa la agitación durante 1 h. Se añaden 100 mg de 49b y se agita la solución a la temperatura de reflujo durante 1 h. Se enfría la mezcla a 20°C y se reparte entre HCl 1 N y AcOEt. Se lava la fase orgánica con agua, se seca y se concentra. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (25:1), obteniéndose el producto epigrafiado en un rendimiento del 73%. EM = 470,5 (M+H)⁺. Se determina la configuración relativa y absoluta por un análisis de rayos X de 51 complejoado con el factor Xa.

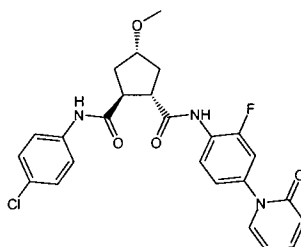
Ejemplo 52



1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4S)-4-hidroxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Partiendo de 49c se obtiene el compuesto epigrafiado
5 con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 51. EM: 470,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 53



1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4S)-4-metoxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

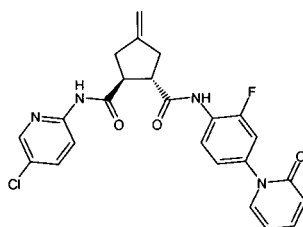
Paso 1: Etil éster del ácido (1S,2S,4S)-2-(4-clorofenilcarbamoil)-4-metoxi-ciclopentanocarboxílico (53a)

Se agita a 20°C durante 48 h una mezcla de 50 mg de
15 49c, 263 mg de Ag₂O y 229 mg de MeI en 0,5 ml de MeCN y 0,2 ml de THF. Se filtra la suspensión, se concentra el líquido filtrado y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice con heptano/AcOEt (3:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 23%. EM: 326,1 (M+H)⁺.

20 Paso 2: 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4S)-4-metoxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico (53)

Partiendo de 53a se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 51. EM: 482,0 (M-H)⁻.

Ejemplo 54



5

1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Paso 1: Etil éster del ácido (1S,2S)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-4-metileno-ciclopentanocarboxílico (54a)

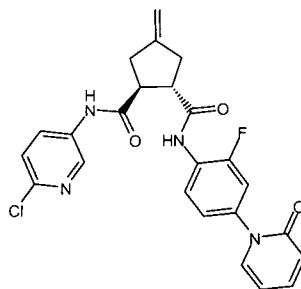
A una solución de 1,0 g de 41b en 10 ml de THF y 0,61 ml de N-metilmorfolina se le añade a -12°C 0,72 ml de cloroformiato de isobutilo y se continúa la agitación a -15°C durante 30 min y a 20°C durante 1 h. Se añade la suspensión obtenida sobre una solución caliente (60°C) de 1,13 g de 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida con arreglo a C. F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912) en 8 ml de DMF y se continúa la agitación a 60°C durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se reparte el residuo entre HCl 1 N y AcOEt, se lava la fase orgánica con HCl y salmuera, se seca y se concentra. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice con heptano/AcOEt (1:2),

obteniéndose 1,28 g del compuesto epigrafiado 54a. EM: 385,0 (M+H)⁺.

Paso 2: 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S)-4-
5 metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Se trata a 20°C una suspensión de 69 mg de 2-amino-5-cloro-piridina en 2 ml de tolueno con 0,26 ml de una solución 2 M de AlMe₃ en heptano y se continúa la agitación durante 1 h. Se añaden 50 mg de 54a y se agita la solución a la temperatura de reflujo durante 2 h. Se enfría la mezcla a 20°C y se reparte entre HCl 1 N y AcOEt. Se lava la fase orgánica con agua, se seca y se concentra. Se cromatografía el residuo en una placa con una capa gruesa de gel de sílice empleando CH₂Cl₂/MeOH (9:1), de este modo se obtiene el producto epigrafiado en un rendimiento del 79%. EM: 467,1 (M+H)⁺.
15

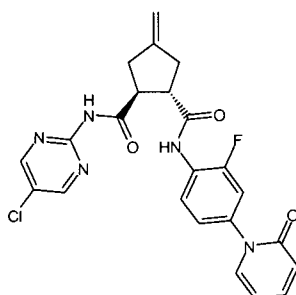
Ejemplo 55



1-[(6-cloro-piridin-3-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S)-4-metileno-
20 ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Partiendo de 54a y 5-amino-2-cloropiridina se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 29% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 54, paso 2. EM: 467,2 (M+H)⁺.

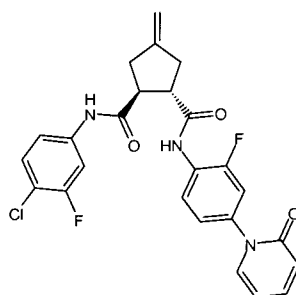
Ejemplo 56



1-[(5-cloro-pirimidin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Partiendo de 54a y 2-amino-5-cloropirimidina se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 6% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 54, paso 2. EM: 468,0 (M+H)⁺.

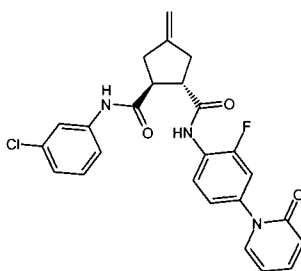
10 Ejemplo 57



1-[(4-cloro-3-fluor-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

15 Partiendo de 54a y 4-cloro-3-fluoranilina se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 28% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 54, paso 2. EM: 481,9 (M-H)⁻.

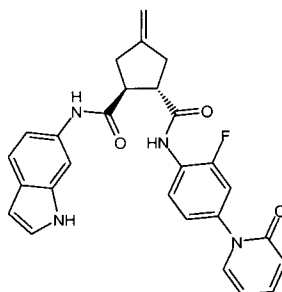
Ejemplo 58



1-[(3-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Partiendo de 54a y 3-cloroanilina se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 58% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 54, paso 2. EM: 466,1 (M+H)⁺.

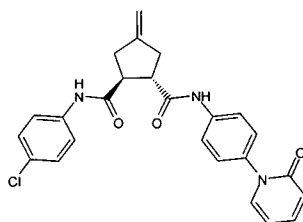
10 Ejemplo 59



1-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} 2-[(1H-indol-6-il)-amida] del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

15 Partiendo de 54a y 6-aminoindol se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 25% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 54, paso 2. EM: 471,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 60

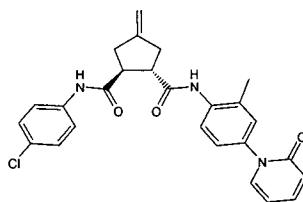


1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-
5 1,2-dicarboxílico

Partiendo de 41c y 1-(4-amino-fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida con arreglo a C. F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912), se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 23% con arreglo al procedimiento
10 descrito en el ejemplo 51. EM: 448,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 61

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-metil-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico



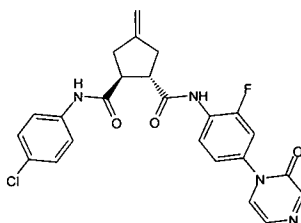
15

Partiendo de 41c y 1-(4-amino-3-metil-fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida según el método de C. F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912), se obtiene el compuesto

epigrafiado en un rendimiento del 48% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 51. EM: 462,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 62

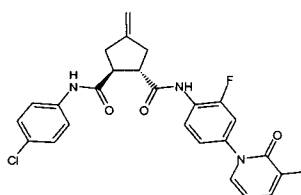
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico



Partiendo de 41c y 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-pirazin-2-ona (obtenida según el método de C. F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912), se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 54% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 51. EM: 467,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 63

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

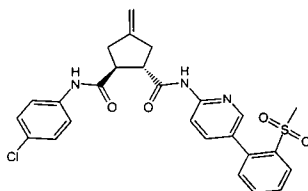


Partiendo de 41c y 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-3-metil-1H-piridin-2-ona (obtenida según el método de C.F. Bigge y

col., solicitud de patente WO 2003045912) se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 59% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 51. EM: 480,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 64

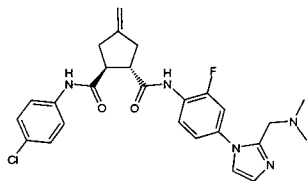
- 5 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[5-(2-metanosulfonil-fenil)-piridin-2-il]-amida} del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico



- Partiendo de 41c y 5-(2-metanosulfonil-fenil)-piridin-
10 2-ilamina (obtenida según el método de R. A. Galemme y col., solicitud de patente WO9857937), se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 51. EM: 510,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 65

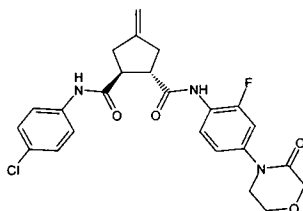
- 15 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[4-(2-dimetilaminometil-imidazol-1-il)-2-fluor-fenil]-amida} del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico



Partiendo de 41c y 4-(2-dimetilaminometil-imidazol-1-il)-2-fluor-fenilamina (obtenida por el método de M.L. Quan y col., solicitud de patente WO 2003047517), se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 5% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 51. EM: 496,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 66

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

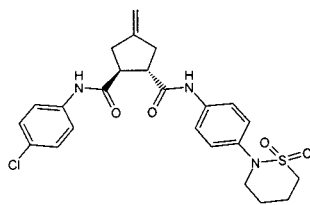


10

Partiendo de 41c y 4-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolin-3-ona (obtenida según el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912), se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 53% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 51. EM: 472,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 67

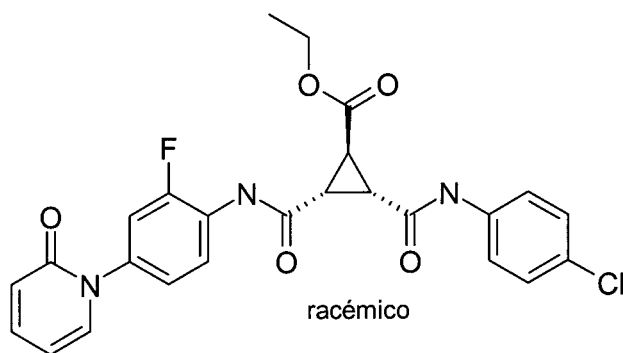
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[4-(tetrahidro-1,1-dioxido-2H-1,2-tiazin-2-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico



Partiendo de 41c y 4-(tetrahidro-1,1-dioxido-2H-1,2-tiazin-2-il)-fenilamina (obtenido con arreglo a I. Zeid y col., Journal de la Société Alg  rienne de Chimie 4(2), 171, 5 1994), se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 79% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 51. EM: 488,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 68

Etil éster del   cido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-10 fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico



Paso 1:   cido (Z)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-acrílico

Se trata una solución de 29,3 g (300 mmoles) de 15 anhídrido maleico en 500 ml de acetonitrilo con porciones de 40 g (310 mmoles) de 4-cloroanilina y se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Se separa por filtración el precipitado espeso que se forma, se lava con acetonitrilo

frío y se seca con vacío, en un rendimiento del 65,7 g (97%) del compuesto epigrafiado. Sólido amarillo. EM: 226 (M+H)⁺.

Paso 2: 1-(4-cloro-fenil)-pirrol-2,5-diona

De modo similar al procedimiento descrito en Mhaske y
5 col., Synthesis 2003, pp. 863-870: se trata una solución de
65 g (288 mmoles) de ácido (Z)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-
acrílico en 300 ml de benceno con 41,2 g (302 mmoles) de
dicloruro de cinc y por goteo con 90,1 ml (432 mmoles) de
bis(trimetilsilil)amina y se mantiene en reflujo durante 5 h.
10 Se vierte la mezcla sobre 300 ml de HCl acuoso (0,5 M). Se
extrae la fase acuosa con AcOEt, se reúnen las fases
orgánicas, se lavan sucesivamente con una solución acuosa
saturada de NaHCO₃ y salmuera, y finalmente se secan con
Na₂SO₄. Por evaporación del disolvente se obtienen 58 g (97%)
15 del compuesto epigrafiado. Sólido amorfo marrón. EM: 208
(M+H)⁺.

Paso 3: Etil éster del ácido (1RS, 5SR, 6R)-3-(4-cloro-
fenil)-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico.

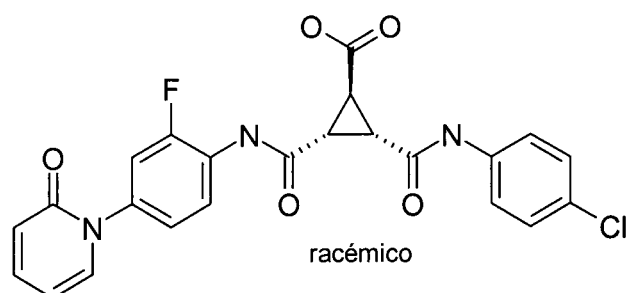
Se trata una solución de 19,4 g (93 mmoles) de 1-(4-
20 cloro-fenil)-pirrol-2,5-diona en 120 ml de xileno con 19,4 ml
(187 mmoles) de diazoacetato de etilo y se mantiene en ebu-
llición a reflujo durante 12 h. Por evaporación del
disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con
tolueno y después un gradiente de tolueno/AcOEt de 95:5 a
25 90:10 se obtienen 9,5 g (35%) del compuesto epigrafiado.
Sólido blanco mate. EM: 294 (M+H)⁺.

Paso 4: Etil éster del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico

Se enfría a -78°C una solución de 7 g (34 mmoles) de 1-
5 (4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida por el
método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO
2003045912) en 25 ml de THF y se trata por goteo con 41 ml de
una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF y
se agita durante 30 min. A esta solución se le añaden en
10 porciones 9,5 g (32 mmoles) de etil éster del ácido (1RS,
5SR, 6R)-3-(4-cloro-fenil)-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]
hexano-6-carboxílico y se deja que la mezcla alcance de nuevo
la temperatura ambiente en pocas horas. Seguidamente se
vierte la mezcla sobre una solución acuosa diluida de HCl
15 (aprox. 0,2 M) y se extrae con AcOEt. Se reúnen las fases
orgánicas y se lavan con Na₂SO₄. Por evaporación del
disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con
diclorometano y después con un gradiente de
diclorometano/MeOH de 98:2 a 95:5 se obtienen 4,1 g (24%) del
20 compuesto epigrafiado. Sólido ligeramente marrón. EM: 496 (M-
H)⁺.

Ejemplo 69

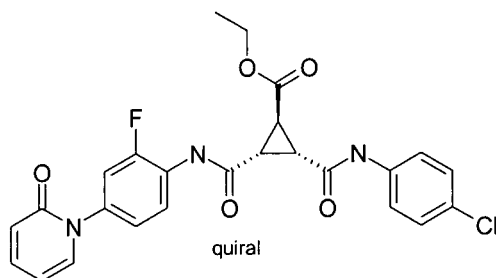
ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-
fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-
25 carboxílico



Se agita durante 2 h a temperatura ambiente una solución de 80 mg (0,16 mmoles) de etil éster del ácido (1RS,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoyl)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-ciclopropanocarboxílico de etilo (ejemplo 68) en una mezcla de 10 ml de THF y 10 ml de una solución acuosa 1 M de LiOH. Se vierte la mezcla sobre 50 ml de una solución acuosa de HCl (0,5 M), se extrae con AcOEt, se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Por evaporación del disolvente se obtienen 65 mg (86%) del compuesto epigrafiado. Sólido blanco mate. EM: 468 (M-H)⁺.

Ejemplo 70

Etil éster del ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoyl)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-ciclopropanocarboxílico

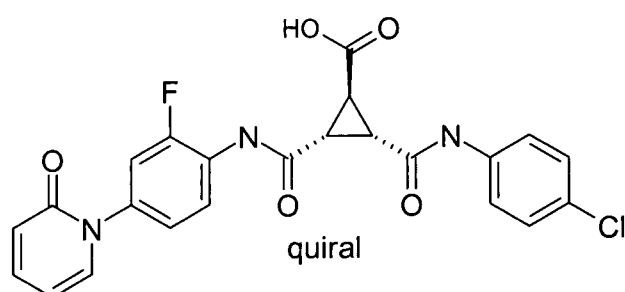


Por HPLC quiral de 4 g (8,0 mmoles) del etil éster del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoyl)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 68.4) en columna „Chiracel

OD" con etanol/heptano 1:4 se obtienen aprox. 1,5 g (37%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: 496 (M-H)⁻ junto con aprox. 1,5 g (37%) del otro enantiómero, el etil éster del ácido (1R,2S,3R)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico, sólido blanco mate. EM: 496 (M-H)⁻.

Ejemplo 71

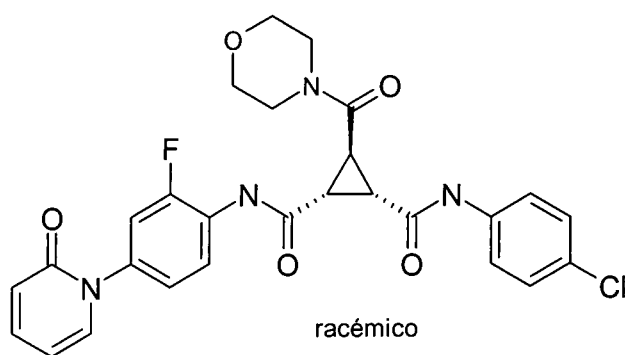
ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 69, partiendo del etil éster del ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 70) se obtiene el compuesto epigrafiado. Sólido blanco. EM: 468 (M-H)⁻.

Ejemplo 72

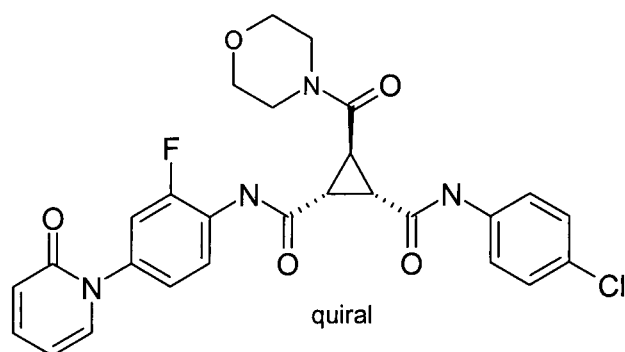
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(morfolina-4-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



Se trata a temperatura ambiente una solución de 27 mg (0,057 mmoles) de ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoyl)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 69), 25 mg (0,29 mmoles) de morfolina, 35 mg (0,34 mmoles) de N-metilmorfolina, 2 mg (0,015 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol en 1,2 ml de DMF con 17 mg (0,089 mmoles) de clorhidrato de la 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida y se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla sobre 5 ml de una solución acuosa de NaOH (0,5 M), se extrae con AcOEt, se reúnen las fases orgánicas y se lavan con Na₂SO₄. Por evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano/MeOH 98:2 se obtienen 28 mg (90%) del compuesto epigrafiado. Sólido marrón. EM: 537 (M-H)⁻.

Ejemplo 73

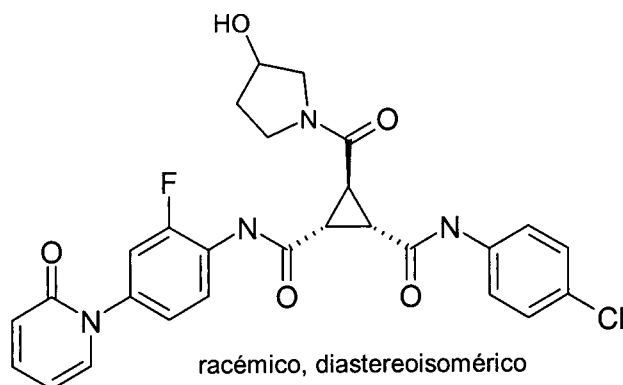
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1R,2S,3S)-3-(morfolina-4-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 72) se obtiene el compuesto epigrafiado. Sólido blanco. EM: 539 (M+H⁺).

Ejemplo 74

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

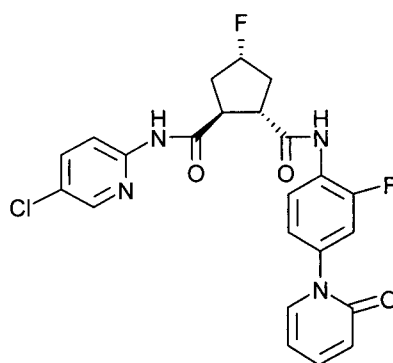


De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 69) y de 3-hidroxipirrolidina racémica

se obtiene el compuesto epigrafiado (mezcla racémica de diastereómeros). Sólido blanco. EM: 539 (M+H)⁺.

Ejemplo 75

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



Paso 1: Etil éster del ácido (1S,2S)-2-(5-cloro-
piridin-2-ilcarbamoyl)-4-metileno-ciclopentanocarboxílico

10 (75a)

Partiendo de 41b se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 48% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 y 2, paso 2 empleando la 2-amino-5-cloropiridina. EM: 309,1 (M+H)⁺.

15 Paso 2: Etil éster del ácido (1S,2S)-2-(5-cloro-
piridin-2-ilcarbamoyl)-4-oxo-ciclopentanocarboxílico (75b)

Partiendo de 75a se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 3. EM: 311,1 (M+H)⁺.

20 Paso 3: Etil éster del ácido (1S,2S,4R)- y (1S,2S,4S)-
2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoyl)-4-hidroxí-
ciclopentanocarboxílico (75c y 75d)

Partiendo de 75b se obtienen los compuestos epigrafiados con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 22. La separación de los epímeros 75c y 75d se efectúa por cromatografía a través de gel de sílice con éter de dietilo.

5 La primera fracción proporciona el 75c en un rendimiento del 40%. EM: 313,1 (M+H)⁺. La segunda fracción proporciona el 75d en un rendimiento del 17%. EM: 313,1 (M+H)⁺.

Paso 4: Etil éster del ácido (1S,2S,4S)-2-(5-cloropiridin-2-ilcarbamoil)-4-fluor-ciclopentanocarboxílico (75e)

10 Partiendo de 75c se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 81% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 49, paso 3. EM: 315,3 (M+H)⁺.

Paso 5: ácido (1S,2S,4S)-2-(5-cloropiridin-2-ilcarbamoil)-4-fluor-ciclopentanocarboxílico (75f)

15 Partiendo de 75e se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 87% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 y 2, paso 3. EM: 287,1 (M+H)⁺.

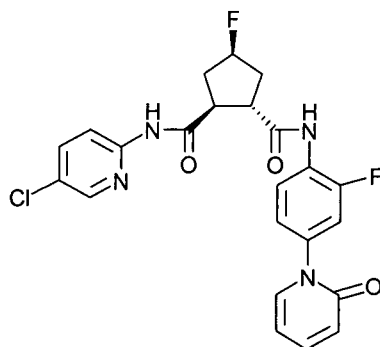
Paso 6: 1-[(5-cloropiridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4R)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico (75g)

20

Partiendo de 75f se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 45% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 y 2, paso 4. EM: 473,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 76

25 1-[(5-cloropiridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4S)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico



Paso 1: Etil éster del ácido (1S,2S,4R)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoyl)-4-fluor-ciclopentanocarboxílico (76a)

Partiendo de 75d se obtiene el compuesto epigrafiado en
5 un rendimiento del 60% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 49, paso 3. EM: 315,0 (M+H)⁺.

Paso 2: ácido (1S,2S,4R)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoyl)-4-fluor-ciclopentanocarboxílico (76b)

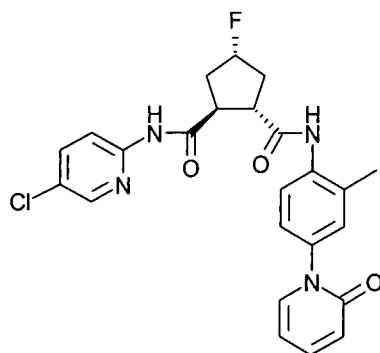
Partiendo de 76a se obtiene el compuesto epigrafiado en
10 un rendimiento del 60% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 y 2, paso 3. EM: 287,0 (M+H)⁺.

Paso 3: 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4S)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico (76c)

15 Partiendo de 76b se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 70% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 y 2, paso 4. EM: 473,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 77

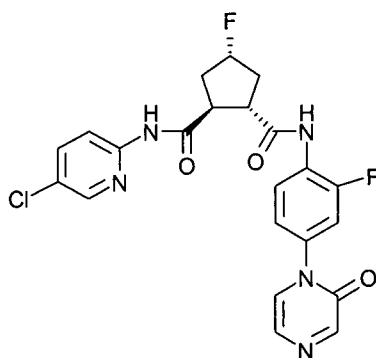
1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-metil-4-(2-oxo-
20 2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4R)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico



Partiendo de 75f y 1-(4-amino-3-metil-fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida según el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912), se obtiene el compuesto
5 epigrafiado en un rendimiento del 49% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 y 2, paso 4. EM: 469,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 78

1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-
10 2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4R)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

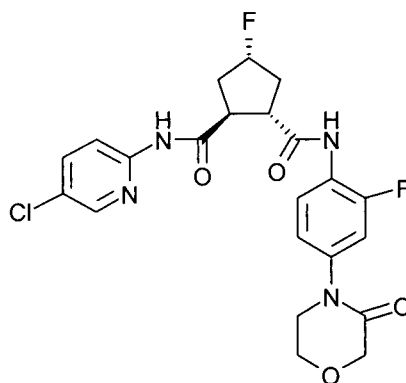


Partiendo de 75f y 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-pirazin-2-ona (obtenida según el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912), se obtiene el compuesto
15 epigrafiado en un rendimiento del 32% con arreglo al procedi-

miento descrito en el ejemplo 1 y 2, paso 4. EM: 473,9
(M+H)⁺.

Ejemplo 79

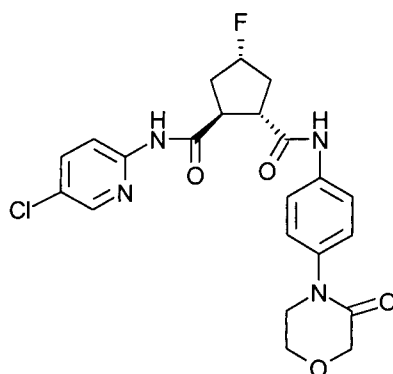
1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(3-oxo-
5 morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4R)-4-fluor-
ciclopentano-1,2-dicarboxílico



Partiendo de 75f y 4-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolin-
3-ona (obtenida según el método de C.F. Bigge y col.,
10 solicitud de patente WO 2003045912), se obtiene el compuesto
epigrafiado en un rendimiento del 43% con arreglo al
procedimiento descrito en el ejemplo 1 y 2, paso 4. EM: 479,0
(M+H)⁺.

Ejemplo 80

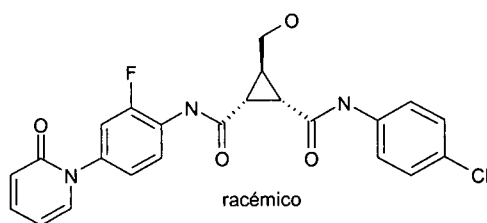
15 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[4-(3-oxo-morfolin-
4-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4R)-4-fluor-
ciclopentano-1,2-dicarboxílico



Partiendo de 75f y 4-(4-amino-fenil)-morfolin-3-ona (obtenida por el método de C. Thomas y col., solicitud de patente WO 2005026135), se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 57% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 y 2, paso 4. EM: 461,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 81

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico

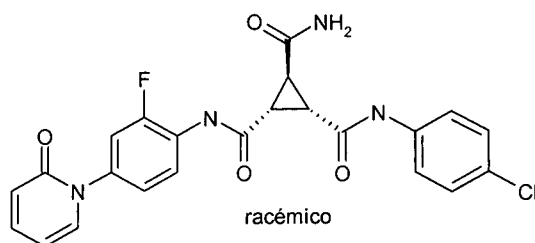


Se trata una solución de 20 mg (0,04 mmoles) de etil éster del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 68) en 0,5 ml de THF con 38 mg (0,08 mmoles) de LiAlH₄ y se agita a t.a. durante 1 h. Se trata la mezcla con agua-hielo, se extrae con AcOEt, se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Por filtración, evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano/metanol 10:1 se

obtienen 6 mg (34%) de la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Semisólido ligeramente marrón. EM: 456 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 82

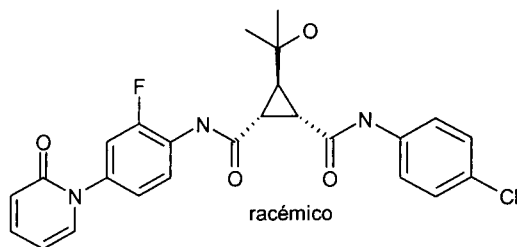
1-amida 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,3RS)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



10 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-carboxílico (ejemplo 69) y cloruro amónico se obtiene la 1-
15 amida 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,3RS)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Sólido ligeramente amarillo. EM: 467 (M-H)⁻.

Ejemplo 83

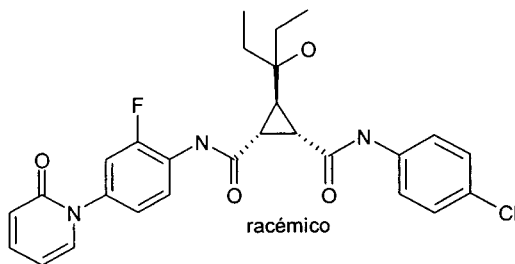
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-(1-hidroximetil-etil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



Se enfría a -78° una solución de 43 mg (0,09 mmoles) de etil éster del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 68) en 1 ml de THF y se trata con 0,14 ml (0,43 mmoles) de una solución cloruro de metil-magnesio en éter. Se deja calentar la mezcla a t.a. y se agita durante 5 h. Se trata la mezcla con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se filtran. Por evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano/metanol 95:5 se obtienen 21 mg (50%) de la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-(1-hidroxil-1-metil-etil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido amarillo. EM: 484 (M+H)⁺.

Ejemplo 84

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-(1-etil-1-hidroxil-propil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



5

10

10

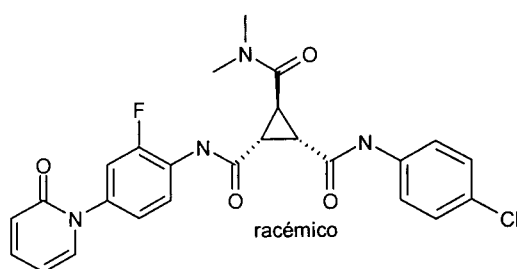


15

20

Ejemplo 86

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-dimetilamida 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico

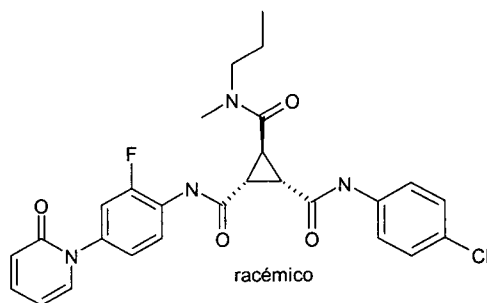


5

De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-carboxílico (ejemplo 69) y del clorhidrato de dimetilamina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-dimetilamida 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Aceite viscoso de color blanco mate. EM: 497 (M+H)⁺.

Ejemplo 87

15 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} 2-(metil-propil-amida) del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



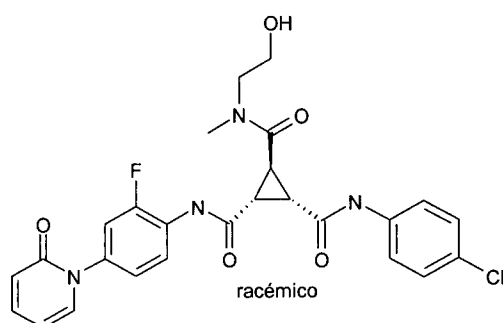
De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-

20 del

fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-
carboxílico (ejemplo 69) y metilpropilamina se obtiene la 1-
[(4-cloro-fenil)-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-
il)-fenil]-amida} 2-(metil-propil-amida) del ácido
5 (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Sólido
amarillo claro. EM: 525 (M+H)⁺.

Ejemplo 88

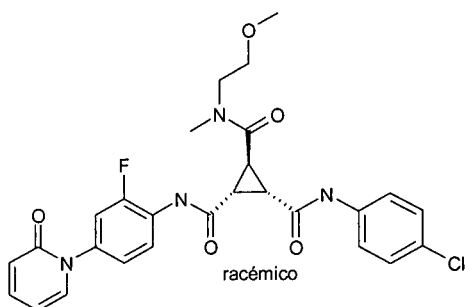
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piri-
din-1-il)-fenil]-amida} 2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] del
10 ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo
del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-
fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-
15 carboxílico (ejemplo 69) y metilamino-etanol se obtiene la 1-
[(4-cloro-fenil)-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-
il)-fenil]-amida} 2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] del ácido
(1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Aceite vis-
coso marrón. EM: 527 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 89

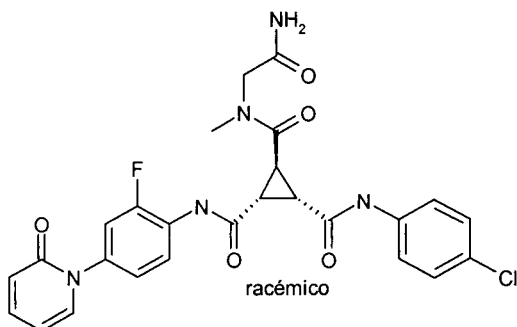
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piri-
din-1-il)-fenil]-amida} 2-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] del
ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-5 carboxílico (ejemplo 69) y N-(2-metoxietil)metilamina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} 2-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Sólido amarillo claro. EM: 539 (M-H)⁻.

10 Ejemplo 90

1-(carbamoilmetil-metil-amida) 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico

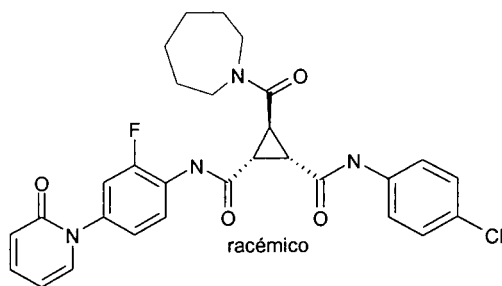


15 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-carboxílico (ejemplo 69) y (metilamino)acetamida se obtiene la 1-(carbamoilmetil-metil-amida) 2-[(4-cloro-fenil)-amida]

3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Sólido marrón. EM: 538 (M-H)⁻.

Ejemplo 91

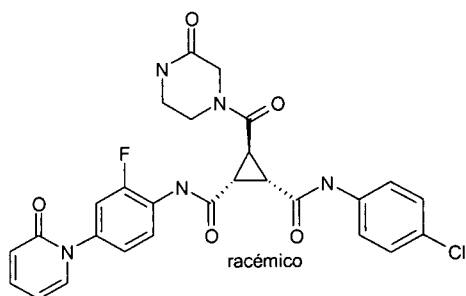
5 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(azepano-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo
10 del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-carboxílico (ejemplo 69) y hexametenimina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(azepano-1-carbo-
15 nil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido marrón. EM: 550 (M-H)⁻.

Ejemplo 92

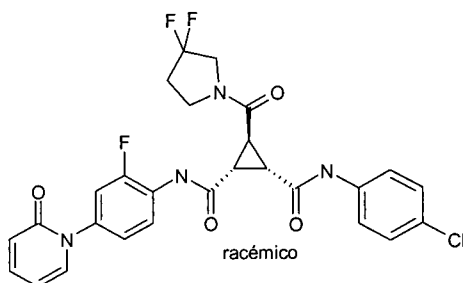
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(3-oxo-pi-
20 perazina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-5 carboxílico (ejemplo 69) y piperazin-2-ona se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(3-oxo-piperazina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido marrón. EM: 552 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 93

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

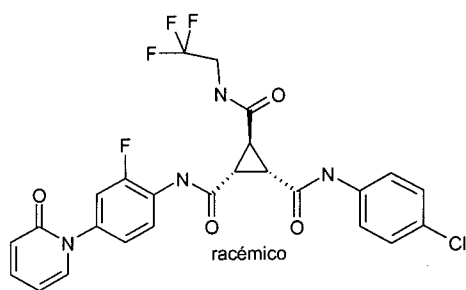


15 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (ejemplo 69) y del clorhidrato de la 3,3-difluor-pirrolidina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-20 fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido

(1RS,2SR,3SR)-3-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido marrón. EM: 552 (M+H)⁺.

Ejemplo 94

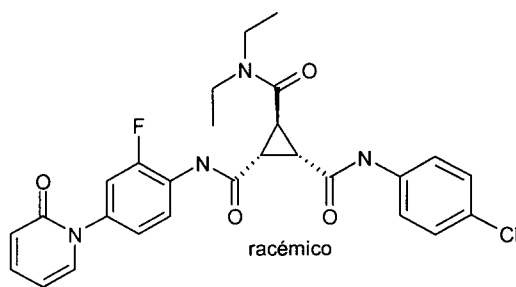
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} 2-[(2,2,2-trifluor-etil)-amida] del ácido (1SR,2SR,3RS)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico (ejemplo 69) y trifluoretilamina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} 2-[(2,2,2-trifluor-etil)-amida] del ácido (1SR,2SR,3RS)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Sólido blanco mate. EM: 551 (M+H)⁺.

Ejemplo 95

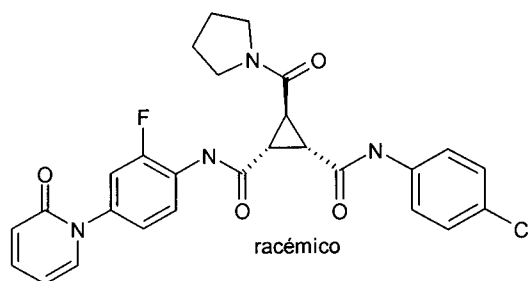
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-dietilamida 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-carboxílico (ejemplo 69) y del clorhidrato de dietilamina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Sólido blanco mate. EM: 525 (M+H)⁺.

Ejemplo 96

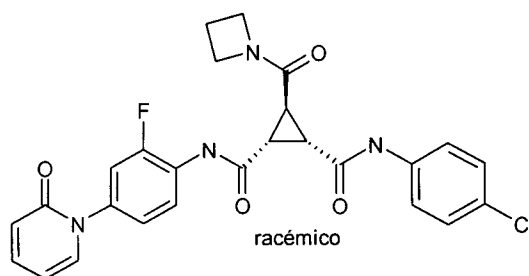
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-carboxílico (ejemplo 69) y pirrolidina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido marrón claro. EM: 523 (M+H)⁺.

Ejemplo 97

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

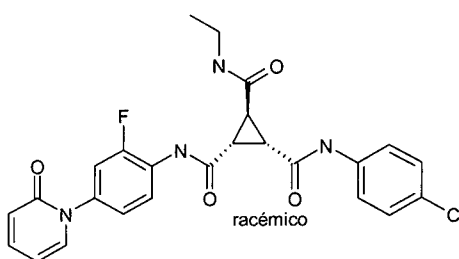


5

De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-carboxílico (ejemplo 69) y azetidina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(azetidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido marrón. EM: 509 (M+H)⁺.

Ejemplo 98

15 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-etilamida 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,3RS)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



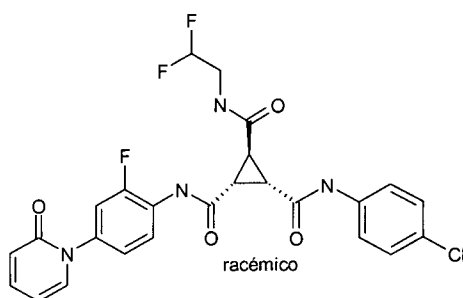
De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-

20

fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-
carboxílico (ejemplo 69) y del clorhidrato de etilamina se
obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-etilamida 3-{[2-fluor-
4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido
5 (1SR,2SR,3RS)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Sólido blan-
co mate. EM: 497 (M+H)⁺.

Ejemplo 99

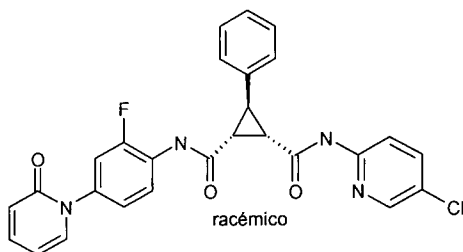
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[(2,2-difluor-etil)-amida]
3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido
10 (1SR,2SR,3RS)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo
del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-
fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-
15 carboxílico (ejemplo 69) y del clorhidrato de la 2,2-difluor-
etilamina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[(2,2-di-
fluor-etil)-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fe-
nil]-amida} del ácido (1SR,2SR,3RS)-ciclopropano-1,2,3-tri-
carboxílico. Sólido blanco mate. EM: 531 (M-H)⁻.

20 Ejemplo 100

1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-
2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-fe-
nil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



Paso 1:

Se trata una mezcla de 100 mg (0,48 mmoles) del ácido 3-fenil-ciclopropano-cis-1,2-dicarboxílico (adquirido a
5 Rarechem, n° de catálogo: AQ C30042), 109 mg (0,53 mmoles) de 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida por el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912), 0,32 ml (2,9 mmoles) de 4-metilmorfolina, 13 mg (0,1 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol en DMF con 139 (0,73
10 mmoles) del clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y se agita a t.a. durante 12 h. Se vierte la mezcla sobre 5 ml de una solución acuosa 0,5 M de HCl, se extrae con AcOEt, se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Por filtración y evaporación del disolvente se
15 obtienen 140 mg (74%) del ácido (1RS,2SR,3SR)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-3-fenil-ciclopropano-carboxílico. Aceite amarillo claro. EM: 391 (M-H)⁺.

Paso 2:

Se trata a 0°C una solución de 140 mg (0,36 mmoles) del
20 ácido (1RS,2SR,3SR)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-3-fenil-ciclopropanocarboxílico en 5 ml de metanol con aprox. 0,1 ml de cloruro de tionilo y se mantiene en agitación a t.a. durante una noche. Por evaporación del disolvente se obtienen 160 mg del metil éster del ácido
25 (1RS,2SR,3SR)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-

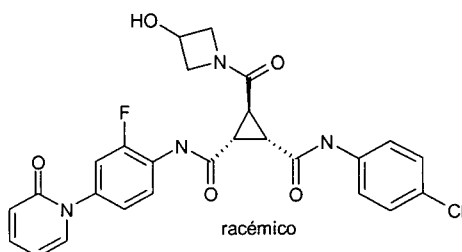
fenilcarbamoil]-3-fenil-ciclopropanocarboxílico. Aceite
amarillo claro. EM: 405 (M-H)⁻.

Paso 3:

Se trata una solución de 105 mg (0,82 mmoles) de 2-
5 amino-5-cloropiridina en 2,5 ml de dioxano con 0,41 ml de una
solución 2 M de AlMe₃ en hexano (0,82 mmoles) y se agita a
t.a. durante dos horas. A esta solución se le añade una
solución de 85 mg (0,2 mmoles) de metil éster del ácido
(1RS,2SR,3SR)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-
10 fenilcarbamoil]-3-fenil-ciclopropanocarboxílico en 2,5 ml de
dioxano. Se agita la mezcla resultante a 90°C durante 64 h,
se trata con 0,8 ml de agua, se diluye con 5 ml de dioxano y
se seca con Na₂SO₄. Por filtración, evaporación del
disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con
15 heptano/AcOEt 4:1 se obtienen 53 mg (52%) de la 1-[(5-cloro-
piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-
fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-fenil-ciclopropano-
1,2-dicarboxílico. Sólido cristalino marrón claro. EM: 504
(M+H)⁺.

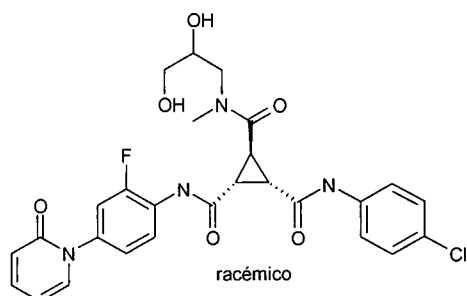
20 Ejemplo 101

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piri-
din-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(3-hidroxi-
azetidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



Ejemplo 103

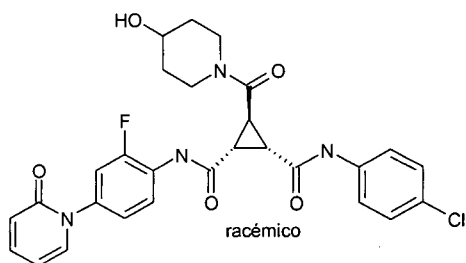
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[(2,3-dihidroxi-propil)-metil-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-10 carboxílico (ejemplo 69) y 3-metilamino-1,2-propanodiol se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[(2,3-dihidroxi-propil)-metil-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Aceite marrón claro. EM: 557 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 104

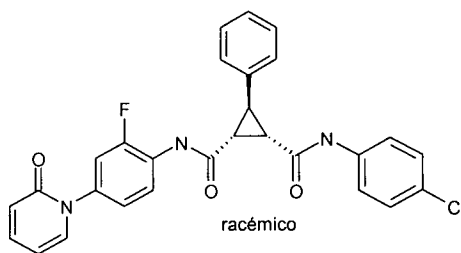
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 69) y 4-hidroxipiperidina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido cristalino amarillo claro. 554 (M+H)⁺.

Ejemplo 105

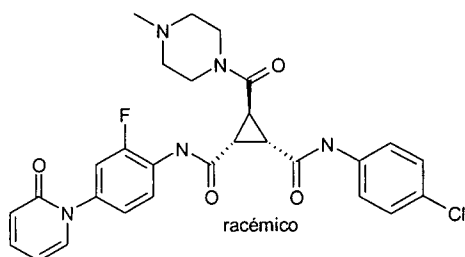
10 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-fenil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



15 De modo similar al descrito en el ejemplo 100, paso 3, partiendo de la 4-cloroanilina y del metil éster del ácido (1RS,2SR,3SR)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-3-fenil-ciclopropanocarboxílico se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-fenil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido cristalino marrón claro. EM: 502 (M+H)⁺.

Ejemplo 106

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico

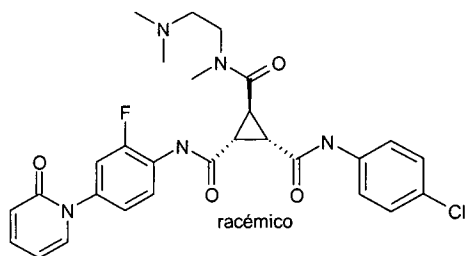


5

De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-carboxílico (ejemplo 69) y N-metilpiperazina se obtiene la 1-
10 [(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite amarillo. EM: 552 (M+H)⁺.

Ejemplo 107

15 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico

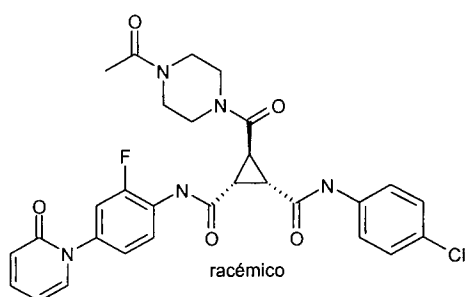


De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo
20 del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-

fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-
carboxílico (ejemplo 69) y N,N,N'-trimetiletilenodiamina se
obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[(2-dimetilamino-
etil)-metil-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fe-
5 nil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tri-
carboxílico. Aceite amarillo claro. EM: 554 (M)⁺.

Ejemplo 108

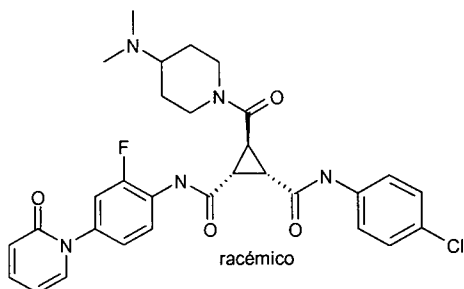
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piri-
din-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3RS)-3-(4-acetil-
10 piperazina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo
del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-
fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-
15 carboxílico (ejemplo 69) y 1-acetilpiperazina se obtiene la
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piri-
din-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3RS)-3-(4-acetil-pipe-
razina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite
marrón claro. EM: 578 (M-H)⁻.

Ejemplo 109

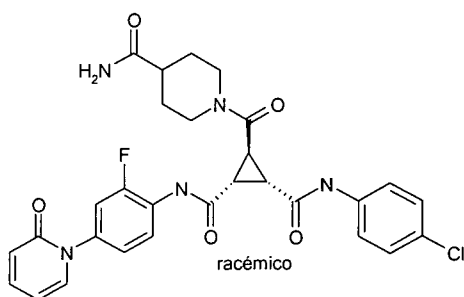
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piri-
din-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(4-dimetil-
amino-piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-5 carboxílico (ejemplo 69) y del diclorhidrato de la 4-(dime-tilamino)-piperidina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(4-dimetilamino-piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite marrón claro. EM: 578 (M-10 H)⁺.

Ejemplo 110

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(4-carbamoil-piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



15

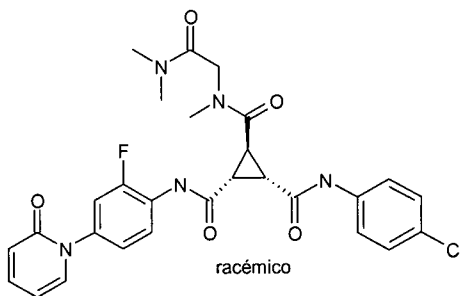
De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-carboxílico (ejemplo 69) y isonipecotamida se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-

20

il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(4-carbamoil-piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite marrón claro. EM: 578 (M-H)⁻.

Ejemplo 111

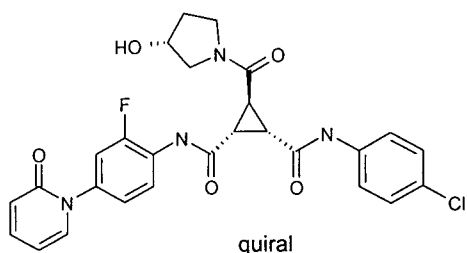
5 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-(dimetilcarbamoilmetil-metil-amida) 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo
10 del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-carboxílico (ejemplo 69) y (metilamino)N,N-dimetilacetamida se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-(dimetilcarbamoil-metil-metil-amida) 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fe-
15 nil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Aceite marrón claro. EM: 566 (M-H)⁻.

Ejemplo 112

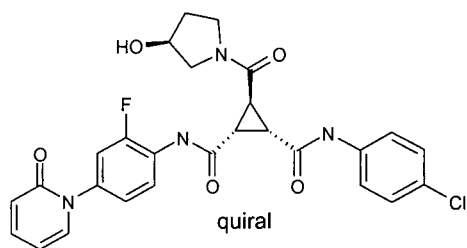
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1R,2S,3S)-3-((R)-3-hidro-
20 xi-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 71) y (R)-3-hidroxipirrolidina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-((R)-3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido cristalino blanco. EM: 539 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 113

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



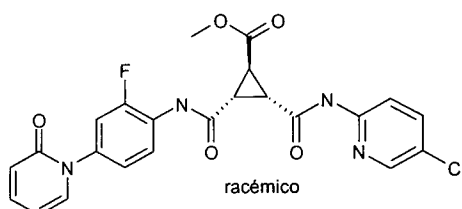
15 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 71) y (S)-3-hidroxipirrolidina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1R,2S,3S)-3-((S)-3-hidroxipirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico

pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico.

Sólido cristalino blanco. EM: 539 (M+H)⁺.

Ejemplo 114

Metil éster del ácido (1RS,2RS,3SR)-2-(5-cloro-piridin-
5 2-ilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-
fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico



Paso 1:

Se trata una solución de 10 g (100 mmoles) de 1,3-
10 dioxep-5-eno en 50 ml de diclorometano con 300 mg (0,68
mmoles) de tetraacetato de dirrodio y se calienta a reflujo.
Se añade por goteo una solución de 23,9 g de diazoacetato de
etilo en 35 ml de diclorometano durante un período de 3-4 h y
se agita la mezcla resultante a reflujo durante 10 h. Después
15 de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se filtra a
través de gel de sílice y se concentra. Se disuelve el aceite
amarillo resultante en una solución 0,5 M de HCl en EtOH y se
mantiene en ebullición a reflujo durante 3 h. Por evaporación
del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con
20 heptano/AcOEt 1:1 se obtienen 6,7 g (38%) de etil éster del
ácido (1RS,2RS,3SR)-2,3-bis-hidroximetil-
ciclopropanocarboxílico. Líquido amarillo. EM: 175 (M+H)⁺.

Paso 2:

Se trata una solución de 1,15 g (7 mmoles) de etil
25 éster del ácido (1R, 2S, 3R)-2,3-bis-hidroximetil-

ciclopropanocarboxílico en tolueno con 6,4 g de MnO_2 en polvo y se agita intensamente a 120°C durante 10 h. Por filtración y evaporación del disolvente se obtienen 600 mg (53%) de etil éster del ácido (1SR, 5SR, 6SR)-2-oxo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico. Aceite amarillo. EM: 169: (M-H)⁺.

Paso 3:

Se enfría a -78°C una solución de 600 mg (2,9 mmoles) de 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida por el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912) en 10 ml de THF y se trata por goteo con 3,2 ml de una solución 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF y se agita durante 30 min. A esta solución se le añaden en porciones 500 mg (3,2 mmoles) de etil éster del ácido (1SR, 5SR, 6SR)-2-oxo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico disueltos en 5 ml de THF. Se deja que la mezcla se caliente a t.a. y se agita durante 10 h. Seguidamente se vierte la mezcla sobre una solución acuosa diluida de HCl (aprox. 0,2 M) y se extrae con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con Na_2SO_4 . Por filtración, evaporación del disolvente se obtienen 630 mg (57%) del etil éster del ácido (1SR, 2SR, 3RS)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-3-hidroximetil-ciclopropanocarboxílico. Espuma anaranjada. EM: 373 (M-H)⁺.

Paso 4:

Se trata a 0°C una solución de 390 mg (1,04 mmoles) del etil éster del ácido (1SR, 2SR, 3RS)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-3-hidroximetil-

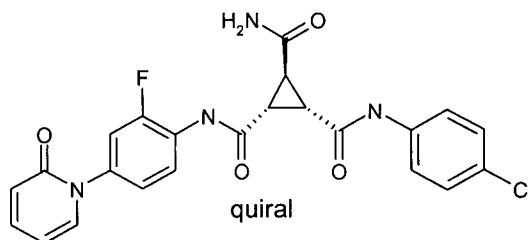
ciclopropanocarboxílico en 10 ml de acetona con 390 ml del reactivo de Jones y se agita a t.a. durante 2 h. Se trata la mezcla con 100 mg de NaHSO₃, se agita durante 15 min y se filtra. Por evaporación del disolvente se obtiene un sólido
5 verduzco, que se disuelve en diclorometano, se trata con 76 µl de cloruro de tionilo y se agita a t.a. durante 2 h. Por evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con AcOEt se obtienen 136 mg (35 %) del etil éster del ácido (1RS, 5SR, 6RS) 3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-
10 fenil]-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico. Sólido cristalino verde claro. EM: 369 (M-H)⁻.

Paso 5:

Se enfría a -78°C una solución de 27,5 mg (0,21 mmoles) de 2-amino-5-cloropiridina en 1 ml de THF y se trata con 0,26
15 ml de una solución 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF y se agita durante 30 min. A esta solución se le añaden en porciones 74,5 mg (0,20 mmoles) del etil éster del ácido (1RS, 5SR, 6RS)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-
fenilcarbamoil]-3-hidroximetil-ciclopropanocarboxílico
20 disueltos en 0,5 ml de THF. Se deja calentar la mezcla a t.a., se agita durante 10 h y se trata con 1 ml de metanol. Por evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con AcOEt/metanol 10:1 se obtienen 27 mg (26%) de metil éster del ácido (1RS,2RS,3SR)-2-(5-cloro-piridin-2-
25 ilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-
fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico. Sólido cristalino blanco. EM: 485 (M+H)⁺.

Ejemplo 115

1-amida 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S, 3R)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico

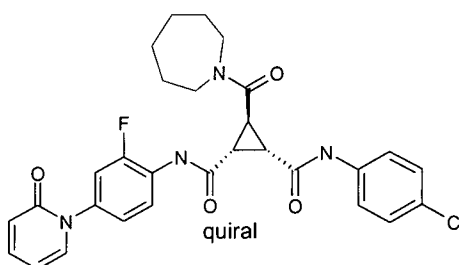


5

De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 71) y cloruro amónico se obtiene la 1-amida 2-
10 [(4-cloro-fenil)-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,3R)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Sólido blanco. EM: 467 (M-H)⁻

Ejemplo 116

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

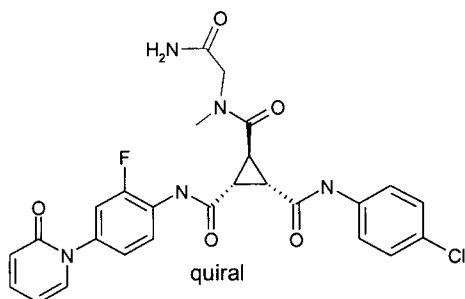


De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 71) y hexilenimina se obtiene la 1-[(4-cloro-
20

fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-(azepano-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite marrón claro. EM: 549 (M-H)⁻.

Ejemplo 117

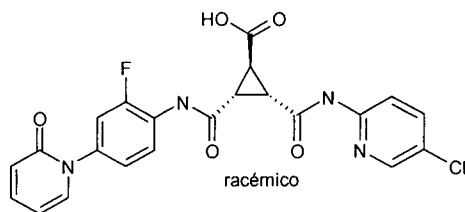
5 1-(carbamoilmetil-metil-amida) 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo
10 del ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 71) y (metilamino)-N,N-dimetilacetamida se obtiene la 1-(carbamoilmetil-metil-amida) 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida}
15 del ácido (1S,2R,3S)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Sólido blanco mate. 538 (M-H)⁻

Ejemplo 118

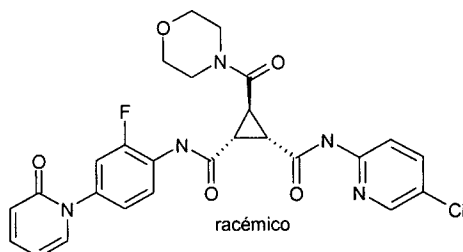
ácido (1RS,2SR,3SR)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico
20



Se trata una solución de 68 mg (0,14 mmoles) de metil
éster del ácido (1RS, 2SR, 3RS)-2-(5-cloro-piridin-2-
ilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-
fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 114, paso 5)
5 en 1,5 ml de THF con 0,2 ml de una solución acuosa 1M de
LiOH, se agita a t.a. durante 2 h y se acidifica hasta pH
aprox. 2 con HCl acuoso. Se extrae con AcOEt, se reúnen las
fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Por filtración y
evaporación del disolvente se obtienen 45 mg (68%) del ácido
10 (1RS,2SR,3SR)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-
(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-
ciclopropanocarboxílico. Sólido cristalino ligeramente
amarillo. EM: 469 (M-H)⁻.

Ejemplo 119

15 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-
2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3RS)-3-
(morfolina-4-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico

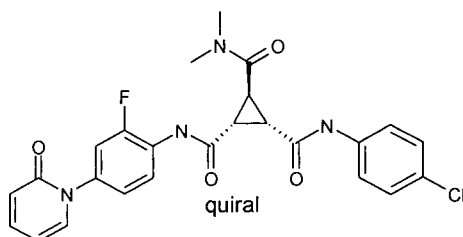


De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo
20 del ácido (1SR, 2SR, 3RS)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-
3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-
ciclopropanocarboxílico (ejemplo 118) y morfolina se obtiene
la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-
piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3RS)-3-

(morfolina-4-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido cristalino blanco mate. EM: 539 (M+H)⁺.

Ejemplo 120

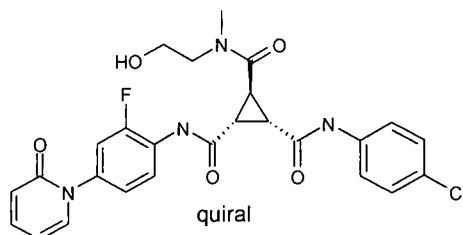
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-dimetilamida 3-{[2-fluor-4-
5 (2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1R,2S,3S)-
ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo
del ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-
10 (2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxí-
lico (ejemplo 71) y del clorhidrato de la dimetilamina se
obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-dimetilamida 3-{[2-
fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido
(1R,2S,3S)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Aceite viscoso
15 amarillo claro. EM: 498 (M+H)⁺.

Ejemplo 121

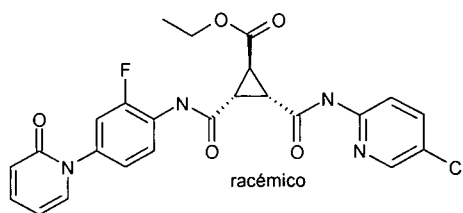
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piri-
din-1-il)-fenil]-amida} 2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] del
ácido (1R,2S,3S)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 71) y metilaminoetanol se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} 2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] del ácido (1R,2S,3S)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Sólido amorfo amarillo. EM: 528 (M+H)⁺.

Ejemplo 122

10 Etil éster del ácido (1RS,2RS,3SR)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico

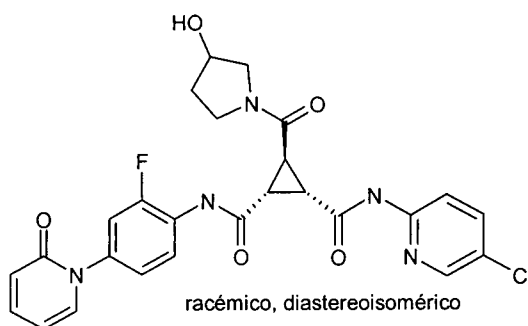


De modo similar al descrito en el ejemplo 114, paso 5, partiendo del etil éster del ácido (1RS, 5SR, 6R)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-3-hidroximetil-ciclopropanocarboxílico y 2-amino-5-cloropiridina pero sin tratamiento con metanol, se obtiene el etil éster del ácido (1RS,2RS,3SR)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico. Sólido cristalino blanco mate. EM: 500 (M+H)⁺.

Ejemplo 123

1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3RS)-3-(3-

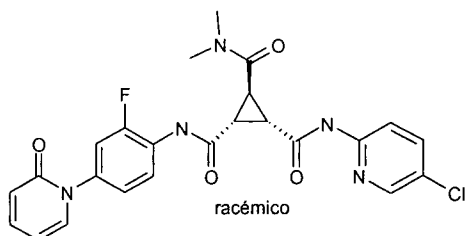
hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo
5 del ácido (1SR,2SR,3SR)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-3-
[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopro-
panocarboxílico (ejemplo 118) y de la 3-hidroxipirrolidina
racémica se obtiene la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-
{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido
10 (1RS,2SR,3RS)-3-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopro-
pano-1,2-dicarboxílico. Aceite marrón claro. EM: 541 (M+H)⁺.

Ejemplo 124

1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-dimetilamida 3-{[2-
fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido
15 (1RS,2RS,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico

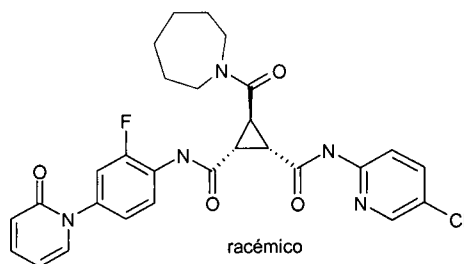


De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo
del ácido (1SR,2SR,3SR)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-3-
[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopro-
20 panocarboxílico (ejemplo 118) y cloruro de dimetilamino se

obtiene la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-dimetilamida 3-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2RS,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Aceite marrón claro. EM: 499 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 125

1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3RS)-3-(azepano-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



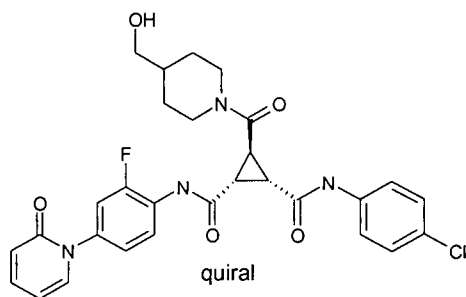
10 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2SR,3SR)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 118) y hexilenimina se obtiene la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3RS)-3-(azepano-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite marrón claro. EM: 553 (M+H)⁺.

Ejemplo 126

20 1-amida 3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2RS,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico

10 Ejemplo 127

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

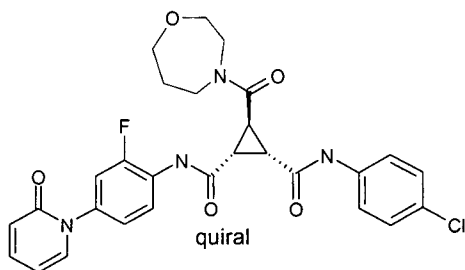


De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 71) y 4-piperidina-metanol se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1R,2S,3S)-3-(4-hidroximetil-piperidi-

na-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido cristallino marrón claro. EM: 565 (M-H)⁻.

Ejemplo 128

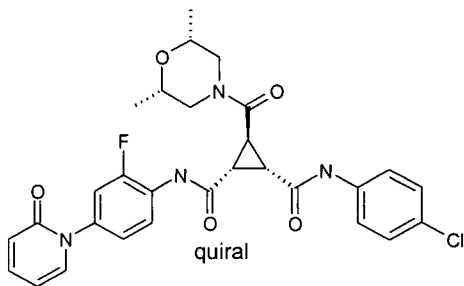
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1R,2S,3S)-3-([1,4]oxazepano-4-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 71) y homomorfolina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1R,2S,3S)-3-([1,4]oxazepano-4-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido amarillo claro. EM: 551 (M-H)⁻.

Ejemplo 129

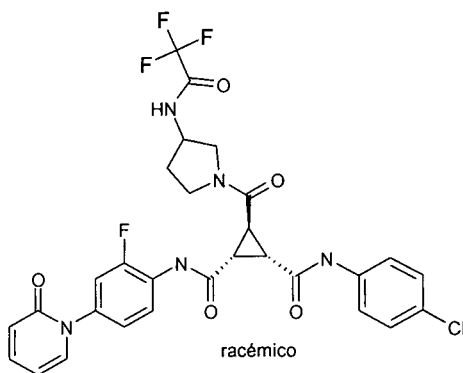
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1R,2S,3S)-3-(2,6-dimetilmorfolina-4-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 71) y 2,6-dimetilmorfolina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1R,2S,3S)-3-(2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido marrón claro. EM: 565 (M-H)⁻.

Ejemplo 130

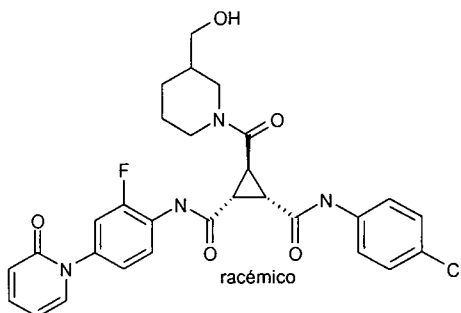
10 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-[3-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-pirrolidina-1-carbonil]-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



15 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 69) y 3-(trifluoracetamido)pirrolidina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-[3-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-pirrolidina-1-carbonil]-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite marrón claro. EM: 632 (M-H)⁻.

Ejemplo 131

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(3-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



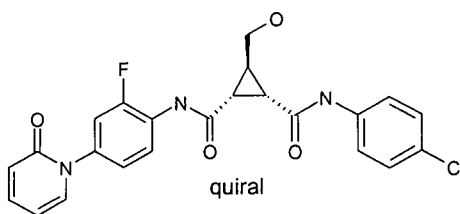
5

De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-carboxílico (ejemplo 71) y 3-piperidinametanol se obtiene la

10 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(3-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite amarillo. EM: 565 (M-H)⁻.

Ejemplo 132

15 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



Paso 1:

20

De modo similar al descrito en el ejemplo 100, paso 3, partiendo de la 4-cloro-anilina y metil éster del ácido (1S,

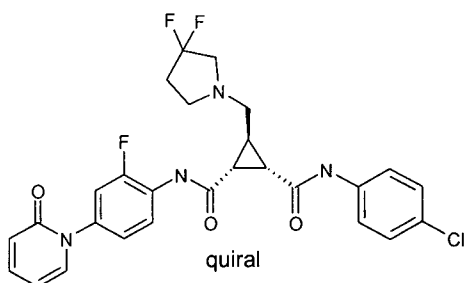
2R, 3R)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-
3-(4-metoxi-fenoximetil)-ciclopropanocarboxílico (ejemplo
157, paso 7) se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-
fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido
5 (1S,2R,3S)-3-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopropano-1,2-
dicarboxílico. Sólido amarillo claro. EM: 577 (M+H)⁺.

Paso 2:

Se trata una solución de 50 mg (0,086 mmoles) de 1-[(4-
cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fe-
10 nil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-(4-metoxi-benciloximetil)-
ciclopropano-1,2-dicarboxílico en diclorometano con 20 mg
(0,09 mmoles) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona y
se agita a t.a. durante 5 h. Se vierte la mezcla sobre una
solución acuosa diluida de HCl y se extrae con AcOEt. Se
15 reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄. Por
filtración, evaporación del disolvente y cromatografía a
través de gel de sílice con AcOEt se obtienen 35 mg (89 %) de
la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-
1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-hidroximetil-ci-
20 clopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido amarillo claro. EM: 458
(M+H)⁺.

Ejemplo 133

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piri-
din-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-(3,3-difluor-
25 pirrolidin-1-ilmetil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



Paso 1:

Se trata una solución de 100 mg (0,22 mmoles) de la 1-
[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-
5 il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-hidroximetil-ciclo-
propano-1,2-dicarboxílico (ejemplo 132, paso 9) en 1 ml de
diclorometano con 50 μ l de N,N-diisopropil-etil-amina y 30 μ l
de cloruro de metanosulfonilo. Se agita la solución durante 2
h y se vierte sobre una solución acuosa diluida de NaOH. Se
10 extrae con AcOEt, se reúnen las fases orgánicas, se secan con
Na₂SO₄. Por filtración y evaporación del disolvente se
obtienen 110 mg (94%) del (1S,2S,3R)- de 2-(4-cloro-
fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-
fenilcarbamoil]-ciclopropilmetil éster del ácido
15 metanosulfónico. Aceite amarillo. EM: 535 (M+H)⁺.

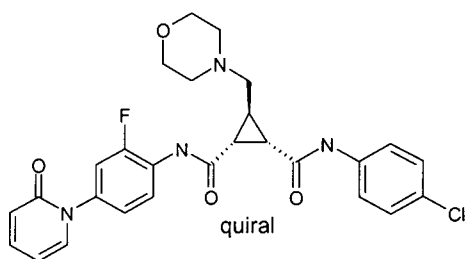
Paso 2:

Se trata una solución de 25 mg (0,047 mmoles) del
(1S,2S,3R) 2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-
piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropilmetil éster del
20 ácido metanosulfónico en DMF con 60 μ l de N,N-diisopropil-
etil-amina y 54 mg de 3,3-difluorpirrolidina. Se agita la
mezcla a 70 ° durante 10 h y se vierte sobre una solución
acuosa diluida de NaOH. Se extrae con AcOEt, se reúnen las
fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄. Por filtración,
25 evaporación del disolvente y cromatografía del residuo a

través de gel de sílice con AcOEt que contiene un 1% de trietilamina se obtienen 18 mg (71%) de la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-(3,3-difluor-pirrolidin-1-ilmetil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite amarillo. EM: 543 (M-H)⁻.

Ejemplo 134

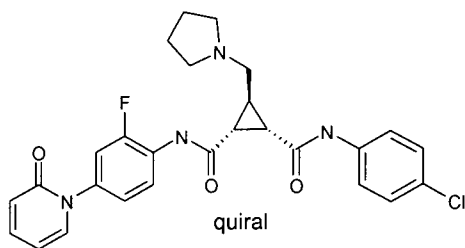
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-morfolin-4-ilmetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 133, paso 2, partiendo del (1S,2S,3R) 2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropilmetil éster del ácido metanosulfónico (ejemplo 133, paso 1) y morfolina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-morfolin-4-ilmetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite amarillo claro. EM: 523 (M+H)⁺.

Ejemplo 135

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

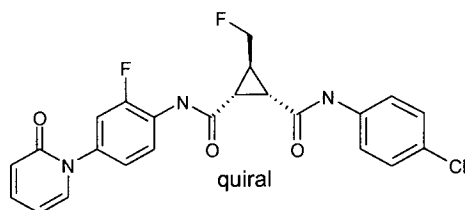


De modo similar al descrito en el ejemplo 133, paso 2, partiendo del (1S,2S,3R) 2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-

5 ciclopropilmetil éster del ácido metanosulfónico (ejemplo 133, paso 1) y pirrolidina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite amarillo claro. 507 (M-H)⁺.

10 Ejemplo 136

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

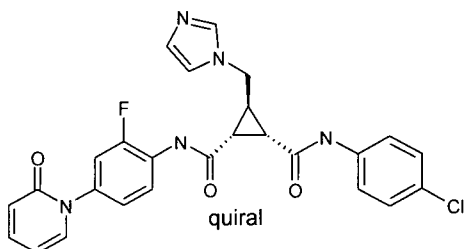


15 De modo similar al descrito en el ejemplo 133, paso 2, partiendo del (1S,2S,3R) 2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropilmetil éster del ácido metanosulfónico (ejemplo 133, paso 1) y fluoruro de tetrabutilamonio se obtiene la 1-
20 [(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-fluormetil-

ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite viscoso incoloro. EM: 456 (M-H)⁻.

Ejemplo 137

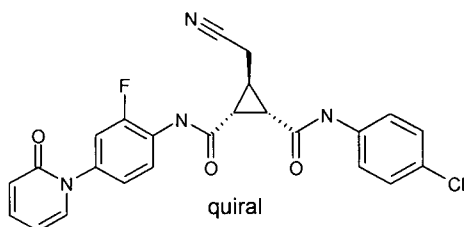
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-Imidazol-1-ilmetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 133, paso 2, partiendo del (1S,2S,3R) 2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropilmetil éster del ácido metanosulfónico (ejemplo 133, paso 1) e imidazol se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-imidazol-1-ilmetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido blanco. EM: 454 (M-H)⁻.

Ejemplo 138

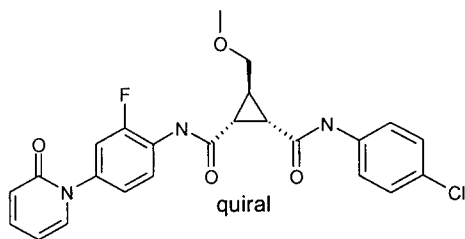
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-cianometil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 133, paso 2, partiendo del (1S,2S,3R) 2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropilmetil éster del ácido metanosulfónico (ejemplo 5 133, paso 1) y cianuro sódico se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-cianometil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite amarillo claro. EM: 563 (M-H)⁻.

Ejemplo 139

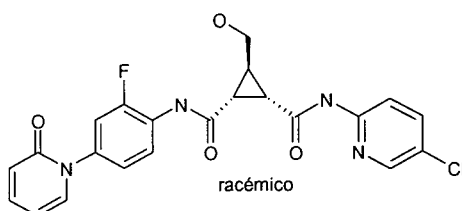
10 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 133, paso 2, 15 partiendo del (1S,2S,3R) 2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropilmetil éster del ácido metanosulfónico (ejemplo 133, paso 1) y metóxido sódico en metanol se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite amarillo claro. 470 (M+H)⁺.

Ejemplo 140

1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,3RS)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



5

Se trata una solución de 395 mg (0,79 mmoles) del etil éster del ácido (1RS,2RS,3SR)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoyl)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 122) en 10 ml de etanol con 63 mg (1,7 mmoles) de borhidruro sódico. Se agita durante 2 h, se añaden otros 30 mg (0,8 mmoles) de borhidruro sódico y se agita la mezcla a 60 ° durante 32 h. Se vierte la mezcla sobre una solución acuosa saturada de NaCl y se extrae con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se 15 secan con Na₂SO₄. Por filtración, evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con AcOEt/metanol 10:1 se obtienen 27 mg (8%) de la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,3RS)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2- 20 dicarboxílico. Aceite incoloro. EM: 455 (M-H)⁻.

Ejemplo 141

1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-1-ciano-ciclopropano-1,2-dicarboxílico

disolvente. Se añade HCl acuoso diluido, se extrae con AcOEt,

240

241

se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na_2SO_4 . Por filtración y evaporación del disolvente se obtienen 130 mg (52%) de ácido (1SR, 2RS)-1-ciano-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico. Semisólido ligeramente marrón. EM: 340 (M-H)⁻.

Paso 3:

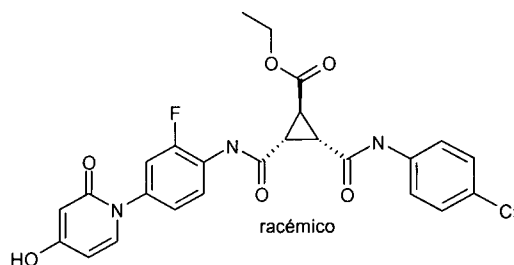
De modo similar al ejemplo 100, paso 2, partiendo del ácido (1SR, 2RS)-1-ciano-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico se obtiene el metil éster del ácido (1SR, 2RS)-1-ciano-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico. Semisólido marrón. EM: 356 (M+H)⁺.

Paso 4:

De modo similar al descrito en el ejemplo 100, paso 3, partiendo del metil éster del ácido (1SR, 2RS)-1-ciano-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico y 2-amino-5-cloropiridina se obtiene la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-1-ciano-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido blanco mate. EM: 450 (M-H)⁻.

Ejemplo 142

Etil éster del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-clorofenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico



Paso 1:

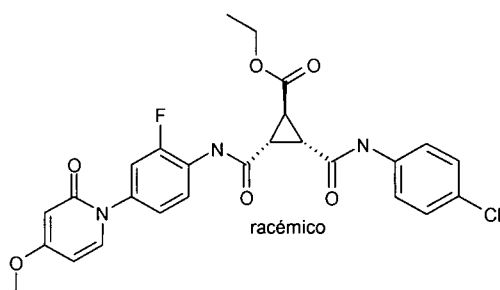
Se trata una solución de 580 mg (1,87 mmoles) 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-4-benciloxi-1H-piridin-2-ona (ejemplo 144, paso 1) en 20 ml de MeOH con 140 mg de Pd al 10 % sobre C y se hidrogena a presión atmosférica y agitación vigorosa durante 3 h. Por filtración y evaporación del disolvente se obtienen 398 mg (97%) de la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-4-hidrox-1H-piridin-2-ona. Sólido marrón claro. EM: 221 (M+H)⁺.

10 Paso 2:

De modo similar al descrito en el ejemplo 68, paso 4, partiendo de la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-4-hidrox-1H-piridin-2-ona, 2,2 equiv. de bis(trimetilsilil)amida de litio y etil éster del ácido (1RS, 5SR, 6RS)-3-(4-cloro-fenil)-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico se obtiene el etil éster del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(4-hidrox-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico. Sólido marrón. 512 (M-H)⁻.

20 Ejemplo 143

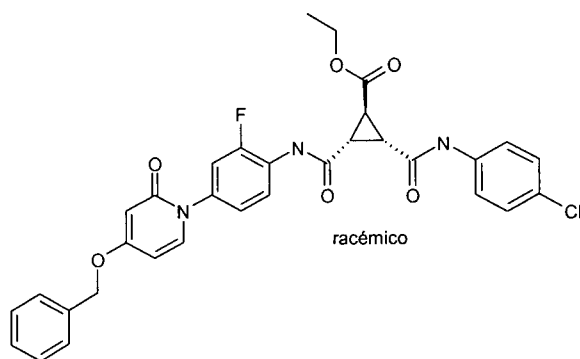
Etil éster del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(4-metoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico



Se trata una solución de 35 mg (0,07 mmoles) de etil éster del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoyl)-3-[2-fluor-4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 142, paso 2) en 5 ml de acetona con 94 mg (0,6 mmoles) de carbonato potásico y 8 μ l (0,08 mmoles) de sulfato de dimetilo. Se agita la mezcla se agita a t.a. durante 2 h y se filtra. Por evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con AcOEt/metanol 95:5 se obtienen 5 mg (13%) del etil éster del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoyl)-3-[2-fluor-4-(4-metoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-ciclopropanocarboxílico. Sólido blanco mate. 526 (M-H)⁻.

Ejemplo 144

Etil éster del ácido (1SR,2SR,3RS)-2-[4-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoyl]-3-(4-cloro-fenilcarbamoyl)-ciclopropanocarboxílico



Paso 1:

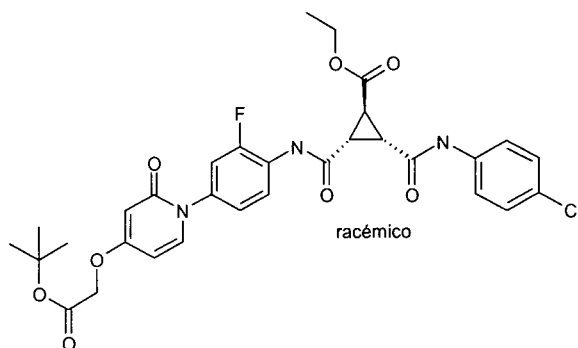
Se obtiene la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-4-benciloxi-1H-piridin-2-ona partiendo de la 4-benciloxi-1H-piridin-2-ona y 4-bromo-2-fluoranilina de modo similar al procedimiento descrito para la obtención de la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-
5 1H-piridin-2-ona por C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912. EM: 311 (M+H)⁺.

Paso 2:

De modo similar al descrito en el ejemplo 68, paso 4, partiendo del etil éster del ácido 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-
10 1H-piridin-2-ona y (1RS, 5SR, 6RS)-3-(4-cloro-fenil)-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico se obtiene el etil éster del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-[4-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico. Sólido marrón. EM:
15 602 (M-H)⁻.

Ejemplo 145

Etil éster del ácido (1SR,2SR,3RS)-2-[4-(4-tert-butoxicarbonilmetoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-
20 ciclopropanocarboxílico

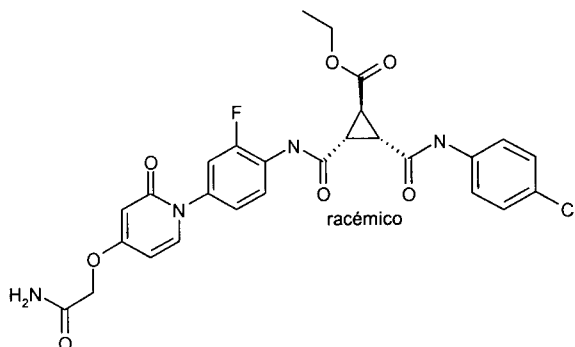


De modo similar al descrito en el ejemplo 143, partiendo del etil éster del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-

fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 142, paso 2) y bromoacetato de tert-butilo se obtiene el etil éster del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-[4-(4-tert-butoxicarbonilmetoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico. Sólido incoloro. EM: 626 (M-H)⁻.

Ejemplo 146

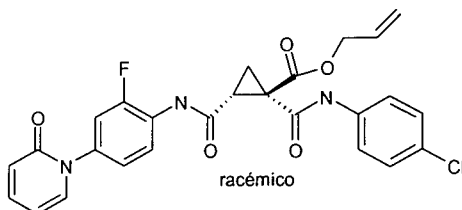
Etil éster del ácido (1SR,2SR,3RS)-2-[4-(4-carbamoilmetoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 143, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico y 2-bromoacetamida se obtiene el etil éster del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-[4-(4-carbamoilmetoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico. Sólido blanco mate. EM: 569 (M-H)⁻.

Ejemplo 147

Alil éster del ácido (1RS,2RS)-1-(4-cloro-fenilcarbamoil)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico



5

Paso 1:

De modo similar al descrito en el ejemplo 141, paso 1, partiendo del alil éster del ácido (1RS,2RS)-2-oxo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico (obtenido a partir del malonato de dialilo aplicando procedimientos que conducen a

10 malonato de dialilo aplicando procedimientos que conducen a 2-oxo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexanos similares, descritos por Toeke y col., Tetrahedron 1993, 49, pp. 5133-5146 y por Burgess y col., J. Org. Chem. 1992, 57, pp. 5931-5936), el reactivo de Jones y cloruro de tionilo se obtiene el alil

15 éster del ácido (1RS,2RS)-2,4-dioxo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico. Aceite rojo claro.

Paso 2:

De modo similar al descrito en el ejemplo 141, paso 2, partiendo del alil éster del ácido (1RS,2RS)-2,4-dioxo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico y 4-cloroanilina se

20 biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico y 4-cloroanilina se obtiene el alil éster del ácido (1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-ciclopropano-1,1-dicarboxílico. Aceite amarillo. 322 (M-H)⁻.

25

Paso 3:

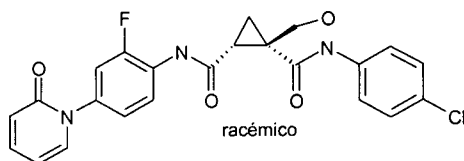
Se trata una solución de 400 mg (1,23 mmoles) de alil éster del ácido (1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-ciclopropano-1,1-dicarboxílico en diclorometano con 1,79 ml (24,6 mmoles) de cloruro de tionilo y se agita a t.a. durante 1 h. Por evaporación del disolvente se obtienen 320 mg del alil éster del ácido (1RS,2RS)-3-(4-cloro-fenil)-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico. Sólido cristalino gris claro. EM: 307 (M+H)⁺.

10 Paso 4:

De modo similar al descrito en el ejemplo 68, paso 4, partiendo de la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida por el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912) y alil éster del ácido (1RS,2RS)-3-(4-cloro-fenil)-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico se obtiene el alil éster del ácido (1RS,2RS)-1-(4-cloro-fenilcarbamoil)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico. Aceite amarillo claro. EM: 508 (M-H)⁻.

20 Ejemplo 148

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-1-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico

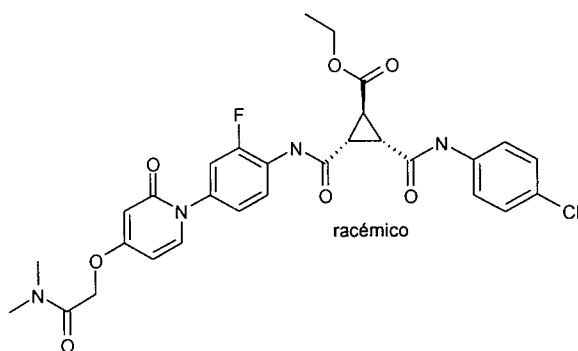


25 Se trata una solución de 50 mg (0,12 mmoles) de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-

fenil]-amida} del ácido (1RS,2RS)-1-hidroximetil-ciclopropa-
no-1,2-dicarboxílico (ejemplo 147, paso 4) en 1 ml de etanol
con 14,2 mg (0,37 mmoles) de borhidruro sódico y se agita a
t.a. durante 16 h. Se vierte la mezcla sobre una solución
5 acuosa 2M de HCl y se extrae con AcOEt. Se reúnen las fases
orgánicas y se secan. Por filtración y evaporación del
disolvente se obtienen 39 mg (71%) de la 1-[(4-cloro-fenil)-
amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida}
del ácido (1SR,2RS)-1-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarbo-
10 xílico. Aceite amarillo claro. EM: 454 (M-H)⁺.

Ejemplo 149

Etil éster del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-
fenilcarbamoil)-3-[4-(4-dimetilcarbamoilmetoxi-2-oxo-2H-
piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico



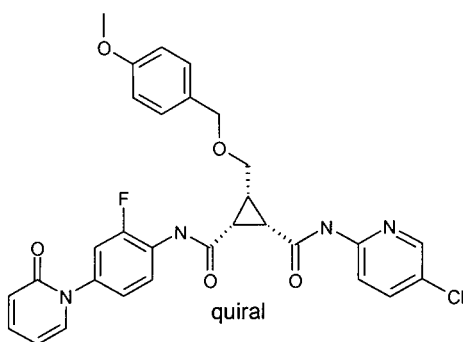
15

Se trata una mezcla de 23 mg (0,04 mmoles) de etil
éster del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-[4-(4-carboximetoxi-2-oxo-2H-
piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-3-(4-cloro-
fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 155), 5 mg
20 (0,06 mmoles) de clorhidrato de dimetilamina, 1 mg de 1-
hidroxibenzotriazol y 25 µl (0,23 mmoles) de N-metilmorfolina
en 2,5 ml de DMF con 11 mg (0,06 mmoles) de clorhidrato de 1-
(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y se agita a t.a.

durante 10 h. Se vierte la mezcla sobre una solución acuosa 2M de HCl y se extrae con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄. Por filtración, evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con 5 AcOEt/MeOH 10:1 se obtienen 22 mg (95%) de etil éster del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[4-(4-dimetilcarbamoilmetoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico. Sólido marrón claro. EM: 600 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 150

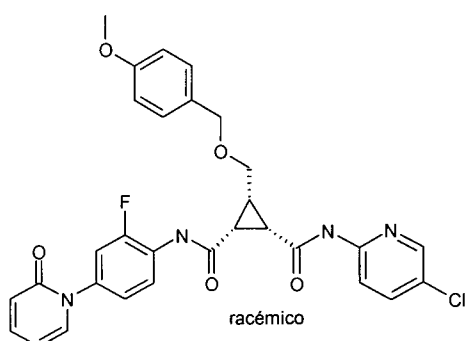
1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



15 De modo similar al descrito en los ejemplos 157, paso 1 - 157, paso 8 partiendo del cis-2-buteno-1,4-diol se obtiene la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite
20 amarillo claro. EM: 575 (M-H)⁻.

Ejemplo 151

1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(6-oxo-ciclohexa-2,4-dienil)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



5

Paso 1:

De modo similar al descrito en los ejemplos 157, paso 1 - 157, paso 3 partiendo del cis-2-buteno-1,4-diol se obtiene el cis-4-(4-metoxi-benciloxi)-but-2-enil éster del ácido diazo acético. Aceite amarillo.

10

Paso 2:

De modo similar al ejemplo 157, paso 4, partiendo del cis-4-(4-metoxi-benciloxi)-but-2-enil éster del ácido diazo acético y tetraacetato de dirrodio se obtiene la (1RS, 5SR, 6RS)-6-(4-metoxi-benciloximetil)-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexan-2-ona. Semisólido amarillo. EM: 453 (M+H)⁺.

15

Paso 3:

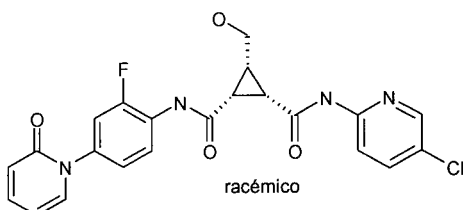
De modo similar al descrito en los ejemplos 157, paso 5-157, paso 8, partiendo de la (1RS, 5SR, 6RS)-6-(4-metoxi-benciloximetil)-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexan-2-ona se obtiene la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-(4-meto-

20

xi-benciloximetil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido cristalino blanco. EM: 577 (M+H)⁺.

Ejemplo 152

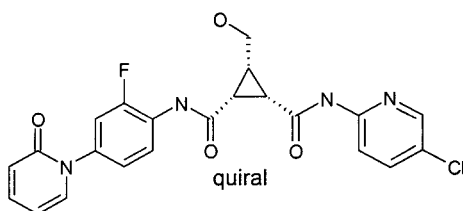
1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-
5 2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-hidroxi-
metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 132, paso 2, partiendo de la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-
10 4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (ejemplo 151, paso 3) se obtiene la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-hidroxi-
15 metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite amarillo claro. EM: 455 (M-H)⁻.

Ejemplo 153

1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-
2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-hidro-
20 ximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico

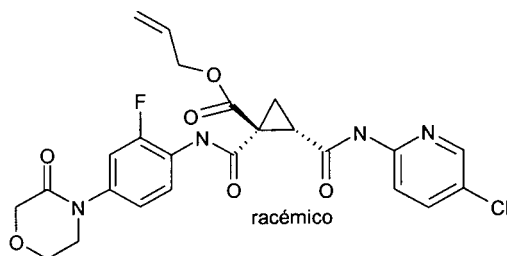


De modo similar al descrito en el ejemplo 132, paso 2, partiendo de la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico

5 (ejemplo 150) se obtiene la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido cristalino marrón claro. EM: 455 (M-H)⁻.

Ejemplo 154

10 Alil éster del ácido (1SR,2SR)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico



Paso 1:

15 De modo similar al descrito en el ejemplo 141, paso 2. partiendo del alil éster del ácido (1SR,2RS)-2,4-dioxo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico (ejemplo 147, paso 1) se obtiene el alil éster del ácido (1RS,2RS)-2-[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-1,1-dicarboxílico. Sólido blanco mate. EM: 405 (M-H)⁻.

Paso 2:

De modo similar al descrito en el ejemplo 141, paso 3, partiendo del alil éster del ácido (1RS,2RS)-2-[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-1,1-

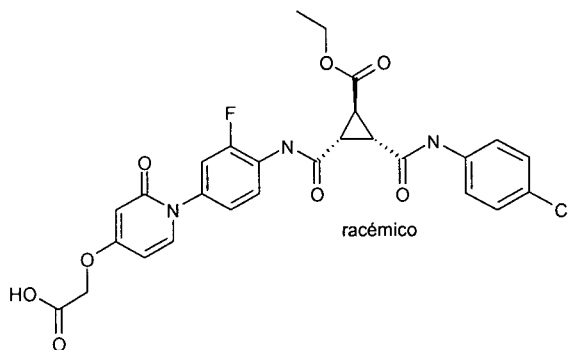
dicarboxílico anterior se obtiene el alil éster del ácido (1RS, 2RS)-3-[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2, 4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico. Sólido marrón. EM: 389 (M+H)⁺.

5 Paso 3:

De modo similar al descrito en el ejemplo 68, paso 4, partiendo del alil éster del ácido (1RS, 2RS)-3-[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico y 2-amino-5-cloropiridina se obtiene el
10 alil éster del ácido (1SR,2SR)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico. Sólido blanco. EM: 515 (M-H)⁻.

Ejemplo 155

15 Etil éster del ácido (1SR,2SR,3RS)-2-[4-(4-carboximetoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico

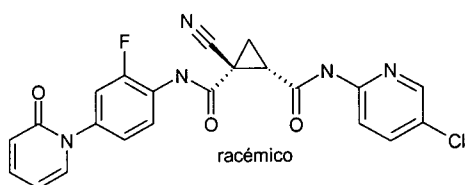


Se trata una solución de 49 mg (0,08 mmoles) de etil
20 éster del ácido (1SR,2SR,3RS)-2-[4-(4-tert-butoxicarbonilmetoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico en 3 ml de 1,2-diclorometano con 28

μ l de ácido trifluoracético y se agita a 75 °C durante 40 min. Por evaporación del disolvente se obtienen 31 mg (69%) del etil éster del ácido (1SR,2SR,3RS)-2-[4-(4-carboximetoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-3-(4-cloro-
5 fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico. Sólido blanco mate. EM: 571 (M-H)⁻.

Ejemplo 156

2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR, 2RS)-1-ciano-
10 ciclopropano-1,2-dicarboxílico



Paso 1:

De modo similar al descrito en el ejemplo 157, paso 5, partiendo del (1SR, 2RS)-2-oxo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexano-1-
15 carbonitrilo (obtenido a partir del alil éster del ácido acético aplicando procedimientos que conducen a 2-oxo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexanos similares, descritos por Toeke y col., Tetrahedron 1993, 49, pp. 5133-5146 y por Burgess y col., J. Org. Chem. 1992, 57, pp. 5931-5936) y 1-(4-amino-3-fluor-
20 fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida por el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912) se obtiene la [2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida del ácido (1SR, 2RS)-1-ciano-2-hidroximetil-ciclopropanocarboxílico. Sólido amarillo. EM: 328 (M+H)⁺.

Paso 2:

De modo similar al descrito en el ejemplo 157, paso 6, partiendo de la [2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida del ácido (1SR, 2RS)-1-ciano-2-hidroximetil-ciclopropanocarboxílico y del reactivo de Jones se obtiene el ácido (1SR, 2RS)-2-ciano-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico. Sólido amarillo. EM: 340 (M-H)⁻.

Paso 3:

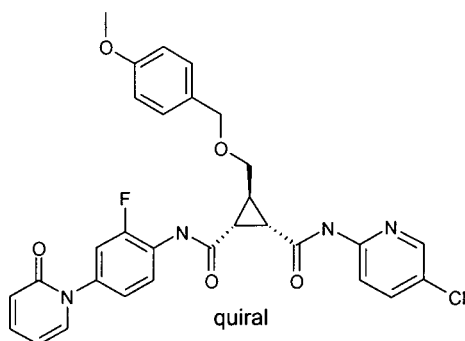
De modo similar al descrito en el ejemplo 157, paso 7, partiendo del ácido (1SR, 2RS)-2-ciano-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico e yodometano se obtiene el metil éster del ácido (1SR, 2RS)-2-ciano-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico. Sólido amarillo. EM: 354 (M-H)⁻.

Paso 4:

De modo similar al descrito en el ejemplo 100, paso 3, partiendo de la 2-amino-5-cloropiridina y del metil éster del ácido (1SR, 2RS)-2-ciano-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico se obtiene la 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR, 2RS)-1-ciano-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Espuma incolora. EM: 452 (M+H)⁺.

Ejemplo 157

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



Paso 1:

Se trata una solución de 11,8 g (133,4 mmoles) de trans-2-buten-1,4-diol en 100 ml de DMF con 6,4 g (147
5 mmoles) de una dispersión de hidruro sódico (al 55 %) en aceite, se agita a 0 °C durante 45 min y se trata por goteo con 25,1 g (160 mmoles) de cloruro de 4-metoxibencilo. La mezcla se agita a t.a. durante 5 h y después se vierte sobre una solución acuosa saturada de NaCl. Se extrae con AcOEt, se
10 reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄. Por filtración, evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con heptano/AcOEt 9:1 se obtienen 5,7 g (21%) de trans-4-(4-metoxi-benciloxi)-but-2-en-1-ol. Aceite amarillo claro. EM: 207 (M-H)⁺.

15 Paso 2:

Se trata una solución de 4,7 g (22,6 mmoles) 4-(4-metoxi-benciloxi)-but-2-en-1-ol en 100 ml THF con 90 mg (1,13 mmoles) de acetato sódico y se calienta a reflujo. A esta mezcla se le añaden por goteo 1,9 ml (24,8 mmoles) de
20 diceteno y se continúa el reflujo durante 10 h. Se enfría a t.a., se evapora parcialmente el disolvente y se vierte la mezcla sobre una solución acuosa saturada de NaCl. Se extrae con AcOEt, se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄. Por filtración, evaporación del disolvente y

cromatografía a través de gel de sílice con heptano/AcOEt 2: se obtienen 4,29 g (65%) de 4-(4-metoxi-benciloxi)-but-2-enil éster del ácido trans-3-oxo-butírico. Aceite amarillo claro. EM: 291 (M-H)⁺.

5 Paso 3:

Se trata una solución de 4,29 g (14,7 mmoles) de 4-(4-metoxi-benciloxi)-but-2-enil éster del ácido trans-3-oxo-butírico en 150 ml de acetonitrilo con 3,27 ml (19,1 mmoles) N,N-etil-diisopropilamina y después, en 30 min, con una
10 solución de 4,58 g (19,1 mmoles) de 4-acetamidobencenosulfonil-azida en 25 ml de acetonitrilo. Se agita la mezcla a t.a. durante 2,5 h y se trata con 44 ml de una solución acuosa 1M de LiOH. Se prosigue la agitación durante 10 h y se vierte la mezcla sobre una solución acuosa
15 saturada de NaCl. Se extrae con Et2O/AcOEt 2:1, se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na2SO4. Por filtración, evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con heptano/AcOEt 2:1 se obtienen 2,87 g (70%) de trans-4-(4-metoxi-benciloxi)-but-2-enil éster del ácido diazo
20 acético. Aceite amarillo.

Paso 4:

A una solución de 1 g (3,6 mmoles) de 4-(4-metoxi-benciloxi)-but-2-enil éster del ácido diazo acético en 50 ml diclorometano a reflujo se le añaden en 8 h 25 mg (0,03
25 mmoles) de Rh₂ (5S-MEPY)₄ (Doyle dirhodium catalyst de Acros, CAS: 132435-65-5) disueltos en 100 ml de diclorometano. Por reflujo durante 20 h más, evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con heptano/AcOEt se

obtienen 850 mg (96%, >92% ee) de la (1R, 5S, 6S)-6-(4-metoxi-benciloximetil)-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexan-2-ona.

Aceite incoloro. EM: 247 (M-H)⁻.

Paso 5:

5 Se enfría a -78 °C una solución de 850 mg (3,4 mmoles) de 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida por el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912) en 80 ml de THF, se trata por goteo con 4,8 ml de una solución 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF y
10 se agita a -78°C durante 30 min. A esta solución se le añaden 839 mg (4,8 mmoles) de (1R, 5S, 6S)-6-(4-metoxi-benciloximetil)-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexan-2-ona disueltos en 5 ml de THF. Se continúa la agitación a -78 °C durante 1 h y después a t.a. durante 3 h. Se vierte la mezcla sobre una solución
15 acuosa 2M de HCl, se extrae con AcOEt, se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Por filtración y evaporación del disolvente se obtienen 1,2 g (77%) de la [2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida del ácido (1S, 2S, 3S)-2-hidroximetil-3-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopropanocarboxílico.
20 lico. Semisólido amarillo. 453 (M+H)⁺.

Paso 6:

Se enfría a 0°C una solución de 100 mg (0,22 mmoles) de la [2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida del ácido (1S, 2S, 3S)-2-hidroximetil-3-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopropanocarboxílico en 5 ml de acetona y se trata por goteo
25 con 1 ml del reactivo de Jones. Se agita la mezcla a t.a. durante 2 h con 50 mg de NaHSO₃ y de la solución se separa un precipitado verdoso. Por secado de la solución con Na₂SO₄,

filtración y evaporación del disolvente se obtienen 90 mg (90%) del ácido (1S, 2R, 3R)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-3-(4-metoxi-fenoximetil)-ciclopropanocarboxílico. Sólido verdoso. EM: 451 (M-H)⁻.

5 Paso 7:

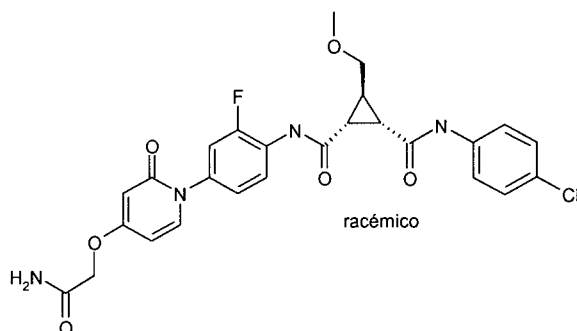
Se trata una solución de 90 mg (0,19 mmoles) del ácido (1S, 2R, 3R)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-3-(4-metoxi-fenoximetil)-ciclopropanocarboxílico en 3 ml de DMF con 100 mg de K₂CO₃ y 0,5 ml ml de yodometano. Se
10 agita la mezcla durante 3 h y se vierte sobre una solución acuosa diluida de NaOH. Se extrae con AcOEt, se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Por filtración y evaporación del disolvente se obtienen 90 mg (97%) del metil
15 éster del ácido (1S, 2R, 3R)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-3-(4-metoxi-fenoximetil)-ciclopropanocarboxílico. Aceite amarillo. EM: 467 (M+H)⁺.

Paso 8:

De modo similar al descrito en el ejemplo 100, paso 3, partiendo de la 2-amino-5-cloropiridina y del metil éster del
20 ácido (1S, 2R, 3R)-2-[4-(acriloil-propenil-amino)-2-fluor-fenilcarbamoil]-3-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopropanocarboxílico se obtiene la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S, 2R, 3R)-3-(4-metoxi-benciloximetil)-
25 ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Espuma incolora. EM: 577 (M+H)⁺.

Ejemplo 158

1- { [4- (4-carbamoilmetoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il) -2-fluor-fenil] -amida} 2- [(4-cloro-fenil) -amida] del ácido (1SR,2RS,3RS) -3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



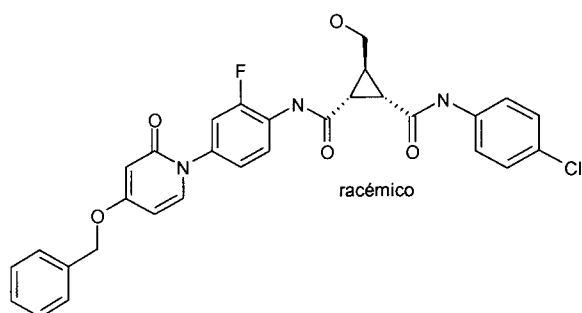
5

De modo similar al descrito en el ejemplo 143, partiendo de la 1-[(4-cloro-fenil) -amida] 2-{[2-fluor-4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-piridin-1-il) -fenil] -amida} del ácido (1SR,2RS,3RS) -3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (ejemplo 161) y 2-bromoacetamida se obtiene la 1-{[4-(4-carbamoilmetoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il) -2-fluor-fenil] -amida} 2-[(4-cloro-fenil) -amida] del ácido (1SR,2RS,3RS) -3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido amarillo claro. EM: 543 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 159

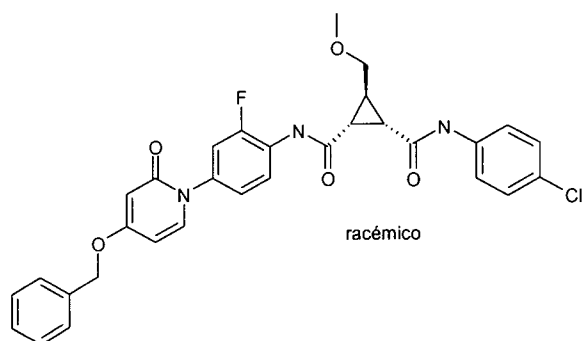
1- { [4- (4-benciloxi-2-oxo-2H-piridin-1-il) -2-fluor-fenil] -amida} 2- [(4-cloro-fenil) -amida] del ácido (1SR,2RS,3RS) -3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al ejemplo 140, partiendo del etil éster del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-[4-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 144) se obtiene la 1-{[4-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenil]-amida} 2-[(4-cloro-fenil)-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido amarillo. EM: 562 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 160

1-{[4-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenil]-amida} 2-[(4-cloro-fenil)-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



15 Paso 1:

De modo similar al descrito en el ejemplo 133, paso 1, partiendo de la 1-{[4-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenil]-amida} 2-[(4-cloro-fenil)-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico

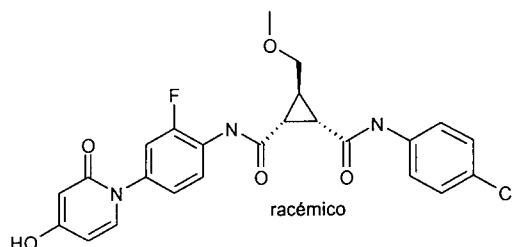
(ejemplo 159) se obtiene el (1SR,2RS,3SR) 2-[4-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-3-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-ciclopropilmetil éster del ácido metanosulfónico. Aceite amarillo. EM: 642 (M+H)⁺.

5 Paso 2:

De modo similar al descrito en el ejemplo 133, paso 2, partiendo del (1SR,2RS,3SR) 2-[4-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-3-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-ciclopropilmetil éster del ácido metanosulfónico
10 y de metóxido sódico en metanol, se obtiene la 1-{[4-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenil]-amida} 2-[(4-cloro-fenil)-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido marrón. EM: 577 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 161

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



20 Se trata una solución de 100 mg (0,17 mmoles) de la 1-{[4-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenil]-amida} 2-[(4-cloro-fenil)-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (ejemplo 160, paso 2) en
10 ml de metanol con 43 mg de Pd al 10 % sobre C y se
25 hidrogena a presión atmosférica durante 30 min. Por

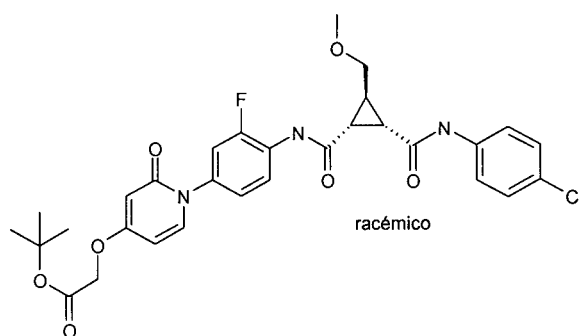
filtración y evaporación del disolvente se obtienen 70 mg (80%) de la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico.

5 Sólido incoloro. EM: 484 (M-H)⁻.

Ejemplo 162

tert-butil éster del ácido [1-(4-{[(1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-metoximetil-ciclopropanocarbonil]-amino}-3-fluor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-iloxi]-

10 acético



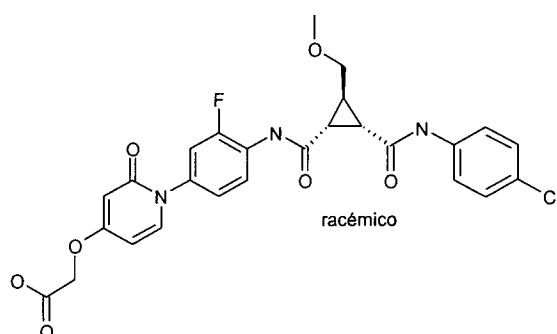
De modo similar al descrito en el ejemplo 143, partiendo de la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido

15 (1SR,2RS,3SR)-3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (ejemplo 162) y bromoacetato de tert-butilo se obtiene el tert-butil éster del ácido [1-(4-{[(1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-metoximetil-ciclopropanocarbonil]-amino}-3-fluor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-iloxi]-acético.

20 Sólido incoloro. EM: 600 (M+H)⁺.

Ejemplo 163

ácido [1-(4-{[(1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-metoximetil-ciclopropanocarbonil]-amino}-3-fluor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-iloxi]-acético



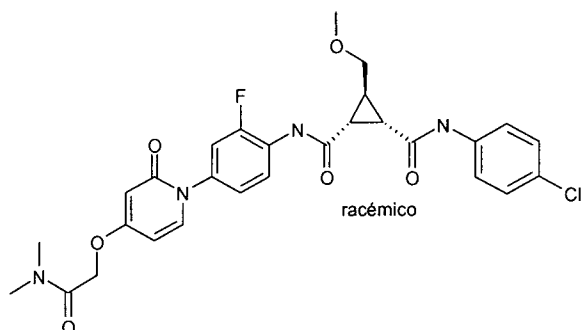
5

De modo similar al descrito en el ejemplo 155, partiendo del tert-butil éster del ácido [1-(4-{[(1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-metoximetil-ciclopropanocarbonil]-amino}-3-fluor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-iloxi]-acético (ejemplo 162) se obtiene el ácido [1-(4-{[(1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-metoximetil-ciclopropanocarbonil]-amino}-3-fluor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-iloxi]-acético. Sólido marrón. EM: 544 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 164

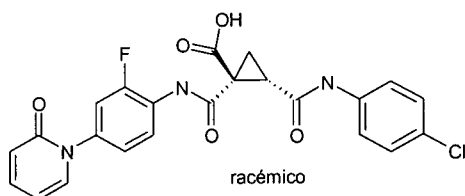
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[4-(4-dimetilcarbamoilmetoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 149, partiendo del ácido [1-(4-{[(1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenil-carbamoil)-3-metoximetil-ciclopropanocarbonil]-amino}-3-fluor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-iloxi]-acético (ejemplo 163) se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[4-(4-dimetilcarbamoilmetoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido blanco. EM: 571 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 165

ácido (1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico



15 Paso 1:

De modo similar al descrito en el ejemplo 141, paso 2, partiendo del alil éster del ácido (1RS,2RS)-2,4-dioxo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico (ejemplo 147, paso 3) y de la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida por el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912) se obtiene el alil éster del ácido (1RS,2RS)-2-

[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-1,1-dicarboxílico. Sólido cristalino marrón claro. EM: 401 (M+H)⁺.

Paso 2:

5 De modo similar al descrito en el ejemplo 147, paso 3, partiendo del alil éster del ácido (1RS,2RS)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-1,1-dicarboxílico, se obtiene el alil éster del ácido (1RS,2RS)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-2,4-dioxo-3-aza-
10 biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico. Sólido cristalino amarillo claro. EM: 383 (M+H)⁺.

Paso 3:

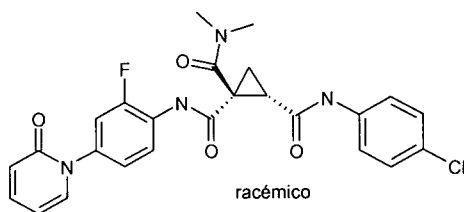
Se trata una solución de 1,13 g (2,96 mmoles) de alil éster del ácido (1RS,2RS)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico
15 en 30 ml de diclorometano/THF 1:1 con 257 µl (2,96 mmoles) de morfolina y 103 mg (0,09 mmoles) de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio y se agita a t.a. durante 1,5 h. Se vierte la mezcla sobre una solución acuosa aprox. 2M de bicarbonato
20 sódico y se extrae con éter. Se acidifica la fase acuosa con HCl acuoso hasta un pH de aprox. 1 y se extrae con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Por filtración y evaporación del disolvente se obtienen 823 mg (81%) del ácido (1RS,2RS)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fe-
25 nil]-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico. Sólido cristalino blanco. EM: 343 (M+H)⁺.

Paso 4:

Se enfría a -78°C una solución de 223 mg (1,75 mmoles) de 4-cloroanilina en 10 ml de THF y se trata por goteo con 1,75 ml de una solución 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF y se agita durante 30 min. A esta solución se le añaden en porciones 200 mg (0,58 mmoles) del ácido (1RS,2RS)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico y se deja que la mezcla se caliente a t.a. en unas pocas horas. Seguidamente se vierte la mezcla sobre una solución acuosa aprox. 2M de bicarbonato sódico y se extrae con éter. Se acidifica la fase acuosa con HCl acuoso hasta un pH de aprox. 1 y se extrae con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con Na_2SO_4 . Por filtración y evaporación del disolvente se obtienen 58 mg (77%) del ácido (1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-carboxílico. Sólido cristalino amarillo claro. EM: 468 (M-H)⁻.

Ejemplo 166

2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-dimetilamida 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2RS)-ciclopropano-1,1,2-tricarboxílico

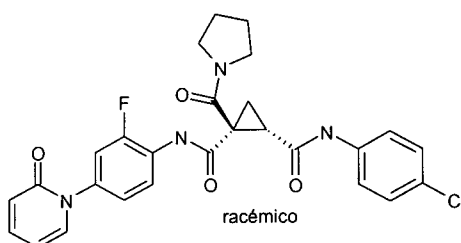


De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxí-

lico (ejemplo 165) y clorhidrato de dimetil-amina se obtiene la 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2RS)-ciclopropano-1,1,2-tricarboxílico. Aceite marrón claro. EM:
5 497 (M+H)⁺.

Ejemplo 167

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

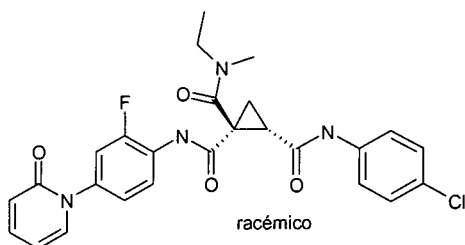


10

De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 165) y pirrolidina se obtiene la 2-[(4-cloro-
15 fenil)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2RS)-1-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido cristalino amarillo claro. EM: 521 (M-H)⁻.

Ejemplo 168

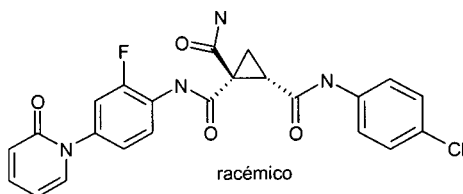
20 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-(etil-metil-amida) 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2RS)-ciclopropano-1,1,2-tricarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 165) y del clorhidrato de la etilmetilamina se obtiene la 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-(etil-metil-amida) 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2RS)-ciclopropano-1,1,2-tricarboxílico. Sólido cristalino amarillo claro. EM: 509 (M-H)⁻.

10 Ejemplo 169

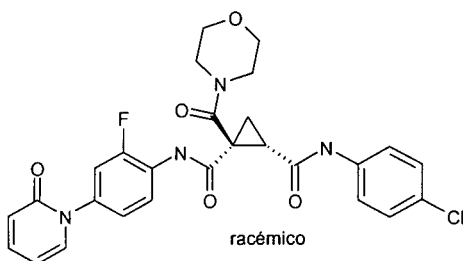
1-amida 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-ciclopropano-1,1,2-tricarboxílico



15 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 165) y cloruro amónico se obtiene la 1-amida 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-ciclopropano-1,1,2-tricarboxílico. Sólido cristalino blanco. EM: 467 (M-H)⁻.

Ejemplo 170

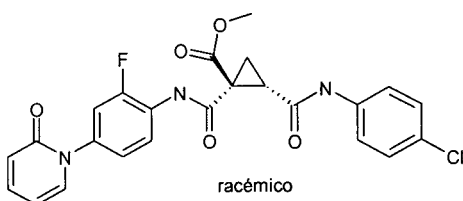
2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2RS)-1-(morfolina-4-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



5 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 165) y morfolina se obtiene la 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-
10 amida} del ácido (1RS,2RS)-1-(morfolina-4-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido cristalino amarillo claro. EM: 539 (M+H)⁺.

Ejemplo 171

Metil éster del ácido (1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-
15 fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico

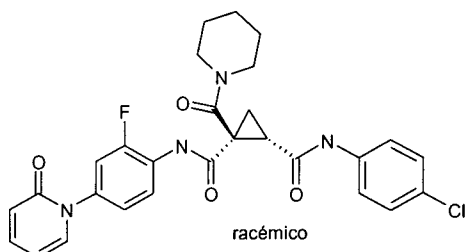


De modo similar al descrito en el ejemplo 157, paso 7, partiendo del ácido (1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 165) e yodometano se obtiene el
20

metil éster del ácido (1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico. Aceite amarillo. EM: 482 (M-H)⁻.

Ejemplo 172

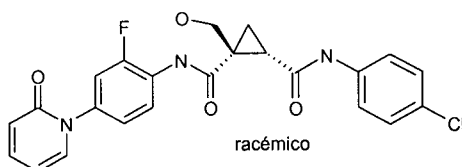
5 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2RS)-1-(piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo
10 del ácido (1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 165) y piperidina se obtiene la 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2RS)-1-(piperidina-1-carbonil)-ciclo-
15 propano-1,2-dicarboxílico. Aceite amarillo claro. EM: 535 (M-H)⁻.

Ejemplo 173

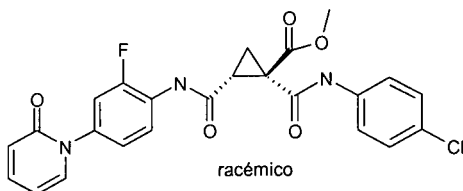
2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-1-hidroximetil-
20 ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 148, partiendo del metil éster del ácido (1RS,2RS)-2-(4-clorofenilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 171) y
5 borhidruro sódico se obtiene la 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-1-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico.
Sólido cristalino blanco. EM: 454 (M-H)⁻.

Ejemplo 174

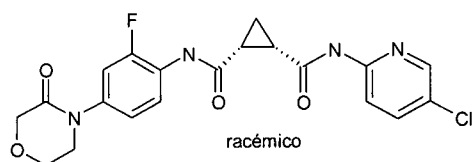
10 Metil éster del ácido (1RS,2RS)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 165, paso 3,
15 el ácido (1RS,2RS)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico que se metila de modo similar al descrito en el ejemplo 157, paso 7, para obtener el metil éster del ácido (1RS,2RS)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico. Aceite amarillo
20 claro. EM: 482 (M-H)⁻.

Ejemplo 175

1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico
25



Paso 1:

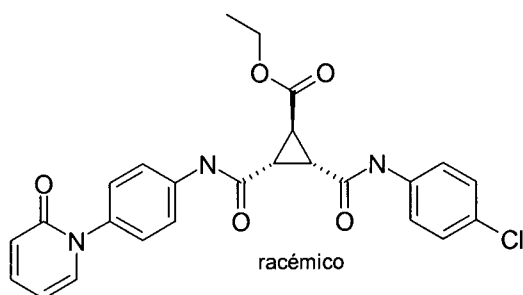
De modo similar al descrito en el ejemplo 114, paso 5, partiendo de la 3-oxa-biciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (adquirida a ACROS, n° de catálogo: 37012-0010) y de la 4-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolin-3-ona (obtenida por el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912) se obtiene la (1SR,2RS)-3-[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona. Sólido blanco mate. EM: 321 (M-H)⁻.

Paso 2:

De modo similar al descrito en el ejemplo 114, paso 6, partiendo de la (1SR,2RS)-3-[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona y de la 2-amino-5-cloropiridina se obtiene la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido blanco. EM: 433 (M+H)⁺.

Ejemplo 176

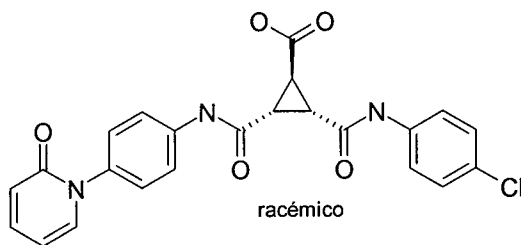
Etil éster del ácido (1SR,2SR,3RS)-2-(4-clorofenilcarbamoil)-3-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 68, paso 4, partiendo de la 1-(4-amino-fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida por el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912) y del etil éster del ácido (1SR, 5SR, 6RS)-3-(4-cloro-fenil)-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico se obtiene el etil éster del ácido (1SR,2SR,3RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico. Sólido amorfo marrón claro. EM: 480 (M+H)⁺.

Ejemplo 177

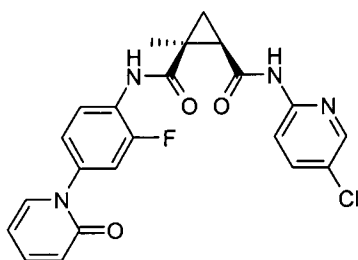
ácido (1SR,2SR,3RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 69, partiendo del etil éster del ácido (1SR,2SR,3RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico se obtiene el ácido (1SR,2SR,3RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico. Sólido blanco mate. EM: 450 (M-H)⁻.

Ejemplo 178

2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-
piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-1-metil-ci-
clopropano-1,2-dicarboxílico



5

Paso 1:

En atmósfera de argón se agita a t.a. durante 2 h una mezcla del ácido 1-metil-1,2-ciclopropanodicarboxílico (0,4 g; CAS 82235-80-1) en anhídrido trifluoracético (5 ml). Se concentra la solución transparente a 0 °C para obtener el producto intermedio anhídrido en forma de aceite incoloro. Se disuelve este residuo en THF (5 ml), se enfría a 0 °C y se trata con 2-amino-5-cloropiridina (0,5 g). Se prosigue la agitación a t.a. durante una noche, con lo cual la suspensión se convierte en una solución ligeramente amarilla y después en una suspensión blanca. Se concentra la mezcla reaccionante. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: CH₂Cl₂ -> CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose el ácido (1SR,2RS)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-1-metil-ciclopropano-carboxílico (182 mg) en forma de sólido blanco. EM: 253,1 ([M-H]⁻).

Paso 2:

Se enfri a a 0 C una suspensión del  cido (1SR,2RS)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-1-metil-ciclopropano-carbox -

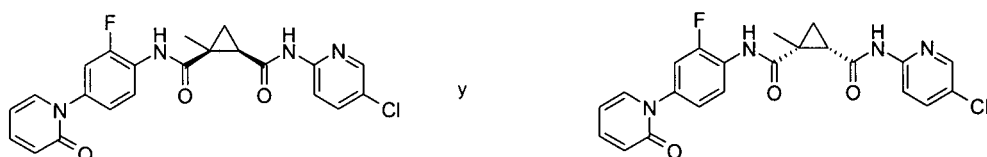
lico (176 mg) en MeOH (5 ml) y se trata con cloruro de tionilo (15 gotas). Después de agitar a 0°C durante 2 h se añade más cloruro de tionilo (10 gotas). Se concentra la solución transparente. Se purifica el producto en bruto por 5 cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: CH₂Cl₂ -> CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose el metil éster del ácido (1SR,2RS)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-1-metil-ciclopropanocarboxílico (163 mg) en forma de sólido incoloro amorfo. EM: 269,5 ([M+H]⁺).

10 Paso 3:

Se trata a t.a. en atmósfera de argón una suspensión de la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona (447 mg; CAS 536747-52-1, obtenida según el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912) en dioxano (8 ml) con 15 trimetil-aluminio (solución 2M en heptano; 1,09 ml). Después de agitar a t.a. durante 2 h se añade el metil éster del ácido (1SR,2RS)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-1-metil-ciclopropanocarboxílico (147 mg). Se mantiene la mezcla reaccionante a 100°C durante una noche. Se enfría la 20 suspensión a t.a. y se trata con H₂O (0,8 ml). Después de agitar durante 15 min, se añade el Na₂SO₄. Después de agitar durante 15 min se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: CH₂Cl₂ -> CH₂Cl₂/MeOH), 25 obteniéndose la 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (180 mg) en forma de sólido blanco mate. EM: 441,3 ([M+H]⁺)

Ejemplo 179

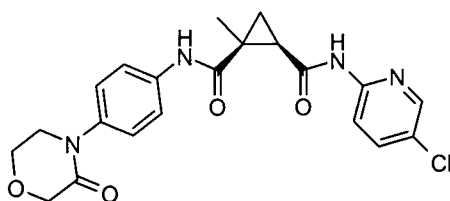
2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-
piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R)-1-metil-ciclo-
propano-1,2-dicarboxílico y 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida]
5 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido
(1R,2S)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



Se separa la 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-{[2-
fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido
10 (1SR,2RS)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (ejemplo
178,3) en sus enantiómeros por cromatografía HPLC a través de
una fase estacionaria quiral (Chiralcel OD) utilizando como
eluyente una mezcla de EtOH al 20% en heptano, obteniéndose
la 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-
15 piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R)-1-metil-
ciclopropano-1,2-dicarboxílico y la 2-[(5-cloro-piridin-2-
il)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-amida}
del ácido (1R,2S)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
ambas en forma de sólido blanco mate.

20 Ejemplo 180

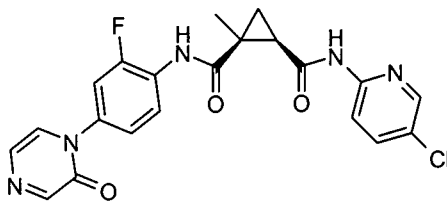
2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-{[4-(3-oxo-morfolin-
4-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-1-metil-ciclopropano-
1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 178, paso 3, se hace reaccionar el metil éster del ácido (1SR,2RS)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-1-metil-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 178, paso 2) con la 4-(4-amino-fenil)-morfolin-3-ona (CAS 438056-69-0), obteniéndose la 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-{[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: 427,4 ([M-H]⁻).

10 Ejemplo 181

2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-pirazin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico

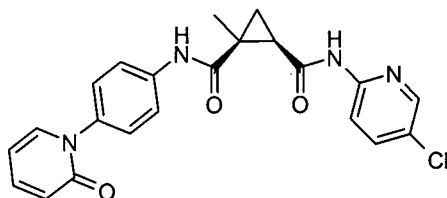


15 De modo similar al descrito en el ejemplo 178, paso 3, se hace reaccionar el metil éster del ácido (1SR,2RS)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-1-metil-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 178, paso 2) con la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-pirazin-2-ona (obtenida a partir de la 2-fluor-4-yodoanilina por reacción con la 1H-pirazin-2-ona, Cu(I)I, N,N'-dimetiletilenodiamina y carbonato de cesio en dioxano a 120 °C), obteniéndose la 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-pirazin-1-il)-fenil]-amida} del ácido

(1SR,2RS)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico en forma de sólido blanco mate. EM: 440,3 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 182

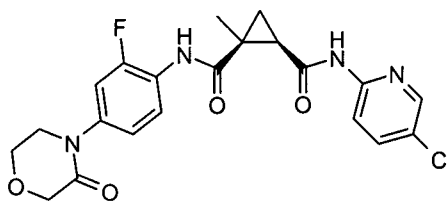
2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-{[4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 178, paso 3, se hace reaccionar el metil éster del ácido (1SR,2RS)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-1-metil-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 178, paso 2) con la 1-(4-amino-fenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 13143-47-0), obteniéndose la 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-{[4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico en forma de sólido blanco mate. EM: 421,1 ($[M-H]^+$).

Ejemplo 183

2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-{[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



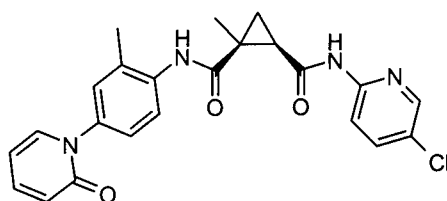
20

De modo similar al descrito en el ejemplo 178, paso 3, se hace reaccionar el metil éster del ácido (1SR,2RS)-2-(5-

cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-1-metil-ciclopropanocarboxílico
(ejemplo 178, paso 2) con 4-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolin-
3-ona (CAS 438056-69-0), obteniéndose la 2-[(5-cloro-piridin-
2-il)-amida] 1-{[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-
5 amida} del ácido (1SR,2RS)-1-metil-ciclopropano-1,2-
dicarboxílico en forma de sólido amarillo. EM: 445,1 ([M-H]⁻
) .

Ejemplo 184

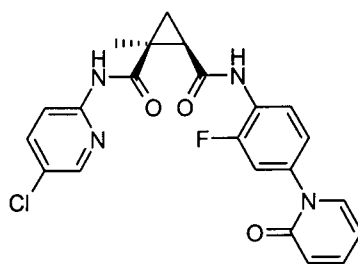
2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-{[2-metil-4-(2-oxo-
10 piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-1-metil-
ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 178, paso 3,
se hace reaccionar el metil éster del ácido (1SR,2RS)-2-(5-
15 cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-1-metil-ciclopropanocarboxílico
(ejemplo 178, paso 2) con la 1-(4-amino-3-metil-fenil)-1H-
piridin-2-ona, obteniéndose la 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-
amida] 1-{[2-metil-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-amida} del
ácido (1SR,2RS)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico en
20 forma de sólido blanco mate. EM: 435,1 ([M-H]⁻) .

Ejemplo 185

1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-
piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-1-metil-ci-
clopropano-1,2-dicarboxílico



Paso 1:

De modo similar al descrito en el ejemplo 178, paso 1, se convierte el ácido 1-metil-1,2-ciclopropanodicarboxílico
5 (CAS 82235-80-1) en el anhídrido correspondiente y después se hace reaccionar con la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 536747-52-1, obtenida según el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912), obteniéndose el ácido (1SR,2RS)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-
10 fenilcarbamoil]-1-metil-ciclopropanocarboxílico. Sólido blanco mate.

Paso 2:

De modo similar al descrito en el ejemplo 178, paso 2, se convierte el ácido (1SR,2RS)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-
15 1-il)-fenilcarbamoil]-1-metil-ciclopropanocarboxílico en el metil éster del ácido (1SR,2RS)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-1-metil-ciclopropanocarboxílico. Sólido blanco amorfo. 345,4 ([M+H]⁺).

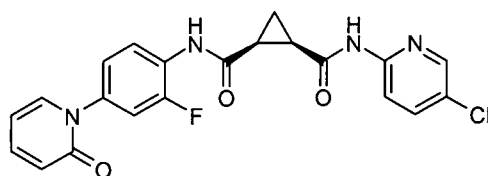
Paso 3:

20 De modo similar al descrito en el ejemplo 178, paso 3, se hace reaccionar el metil éster del ácido (1SR,2RS)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-1-metil-ciclopropanocarboxílico con la 2-amino-5-cloro-piridina, obteniéndose la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-
25 4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-1-

metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico en forma de sólido amorfo ligeramente amarillo. EM: 441,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 186

1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-
5 2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



Paso 1:

Se trata una solución de 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-
10 diona (160 mg) en THF (5 ml) con 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-
1H-piridin-2-ona (321 mg; CAS 536747-52-1, obtenida según el
método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO
2003045912). Se agita la suspensión a t.a. durante una noche.
Se recoge el sólido por filtración, se tritura con HCl 1N (5
15 ml), se recoge de nuevo por filtración, se lava con HCl 1N,
H₂O, después con ciclohexano y se seca, obteniéndose el ácido
(1RS,2SR)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarba-
moil]-ciclopropanocarboxílico (144 mg) en forma de sólido
blanco mate. EM: 315,3 ($[M-H]^-$).

20 Paso 2:

Se enfría a 0°C una suspensión agitada del ácido
(1RS,2SR)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarba-
moil]-ciclopropanocarboxílico (140 mg) en MeOH (5 ml) y se
trata con cloruro de tionilo (10 gotas). La mezcla se con-
25 vierte inmediatamente en una solución transparente. Se conti-
núa la agitación a 0°C durante 3 h. Después se concentra la

mezcla reaccionante. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), obteniéndose el metil éster del ácido (1RS,2SR)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-

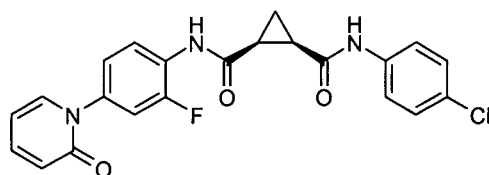
5 fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (84 mg) en forma de sólido incoloro amorfo. EM: 353,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Paso 3:

Se trata a t.a. y en atmósfera de argón una solución de 2-amino-5-cloropiridina (125 mg) en dioxano (4 ml) con
10 trimetil-aluminio (solución 2M en heptano; 0,48 ml). Se agita a t.a. durante 1 h y se le añade el metil éster del ácido (1RS,2SR)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (80 mg) en dioxano (1 ml). Se mantiene la mezcla reaccionante a 90°C durante una noche,
15 después se enfría a t.a. y se trata con H_2O (0,6 ml). Se agita durante 15 min y se le añade Na_2SO_4 . Se agita la mezcla durante 15 min, se diluye con CH_2Cl_2 y se filtra. Se concentra el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente:
20 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), obteniéndose la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (85 mg) en forma de sólido amarillo claro. EM: 427,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 187

25 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico

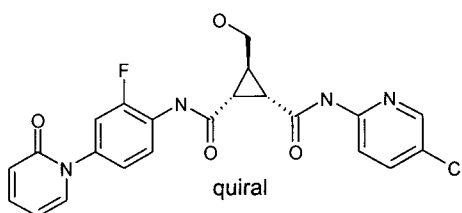


De modo similar al descrito en el ejemplo 186, paso 2, se hace reaccionar el metil éster del ácido (1RS,2SR)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-

5 ciclopropanocarboxílico (ejemplo I.2) con la 4-cloroanilina, obteniéndose la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1RS,2SR)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico en forma de sólido blanco mate. EM: 426,0 ([M+H]⁺).

10 Ejemplo 188

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



15 De modo similar al descrito en el ejemplo 132, paso 2, partiendo de la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3R)-3-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (ejemplo 157) se obtiene la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida]
20 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3R)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido incoloro. EM: 455 (M-H)⁻.

Ejemplo A

Se pueden fabricar de modo convencional tabletas recubiertas de película, que contengan los ingredientes siguientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>por tableta</u>	
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
Povidona 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
recubrimiento de película:		
hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

- 5 Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime para obtener núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se
- 10 barnizan los núcleos con una solución / suspensión acuosa de la película recién mencionada.

Ejemplo B

De un modo convencional pueden fabricarse cápsulas que contengan los ingredientes siguientes:

<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

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en 5 cápsulas de 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, cantidad sufic. hasta	pH 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de 10 polietilenglicol 400 y agua para inyección (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con 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 utilizando un exceso adecuado y se esteriliza.

15 Ejemplo D

De modo convencional se pueden fabricar cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes:

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. hidrogen.	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 ingrediente activo en una masa fundida de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño adecuado. Se tratan las cápsulas de gelatina blanda y su contenido con arreglo a los
5 procedimientos usuales.

Ejemplo E

De un modo convencional pueden fabricarse bolsitas que contengan los ingredientes siguientes:

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

Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetil-celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos
5 saborizantes y se envasa en bolsitas.

Reivindicaciones:

1. Compuestos de la fórmula (I)



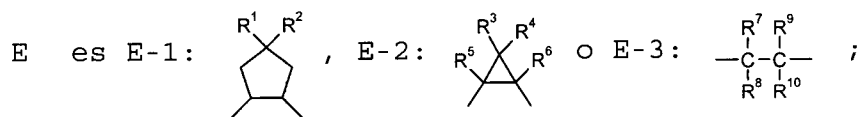
en la que

5 A es -CONH- o -NHCO-;

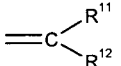
B es fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

10 R^c es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, uno o dos átomos de carbono de dicho anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituido por un grupo carbonilo;

15 D es arilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres átomos de halógeno elegidos con independencia entre cloro, flúor y bromo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres átomos de halógeno elegidos con independencia entre cloro, flúor y bromo;



20 R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil 3-7-alquilo C₁₋₆, amino, amino monosustituido, amino disustituido, hidroxil, alcoxi C₁₋₆, amino monosustituido-alquilo C₁₋₆, amino disustituido-alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆ o

25 R¹ y R² juntos forman =O o  , o

R¹ y R² están unidos entre sí para formar heterociclilo opcionalmente sustituido, junto con el átomo de carbono al que R¹ y R² están unidos;

5 R³ y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carboxilo, alcóxicarbonilo C₁₋₆, carbamoílo, amino mono- o disustituido-carbonilo, heterociclicarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, 10 heterociclilo opcionalmente sustituido, hidroxil-alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, alcóxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, amino mono- o disustituido-alquilo C₁₋₆, arilo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclilo alquilo C₁₋₆ 15 opcionalmente sustituido, heteroarilo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, arilalcóxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilalcóxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclilo alcóxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o

20 R³ y R⁴ están unidos entre sí para formar cicloalquilo C₃₋₇, junto con el átomo de carbono al que R³ y R⁴ están unidos;

R⁵ y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, ciano, alcóxicarbonilo C₁₋₆, alquéniloxycarbonilo C₂₋ 25 6, alquíniloxycarbonilo C₂₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, alcóxicarbonilo C₁₋₆, carboxilo, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, heterociclicarbonilo opcionalmente sustituido,

heteroarilocarbonilo opcionalmente sustituido o arilo
carbonilo opcionalmente sustituido;

R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ con independencia entre sí son hidrógeno,
alquilo C₁₋₆ o hidroxilo;

5 R¹¹ y R¹² con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo
C₁₋₆ o alqueno C₂₋₆;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;
en los que

el término "fenilo opcionalmente sustituido" significa un
10 grupo fenilo opcionalmente sustituido de una a cinco veces
por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre
el grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-
alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo
C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino-alquilo C₁₋₆, amino mono- o
15 disustituido-alquilo C₁₋₆, nitro, ciano, acilo, carbamoilo,
amino mono- o disustituido, aminocarbonilo, amino mono- o
disustituido-carbonilo, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₆, amino mono-
o disustituido-carbonil-alcoxi C₁₋₆, hidroxilo-alquilo C₁₋₆,
carboxilo, alcoxycarbonilo C₁₋₆, aril-alcoxi C₁₋₆, heteroaril-
20 alcoxi C₁₋₆, heterociclicil-alcoxi C₁₋₆, alcoxycarbonil C₁₋₆-
alcoxi C₁₋₆, carbamoil-alcoxi C₁₋₆ y carboxil-alcoxi C₁₋₆;

el término "arilo" significa fenilo o naftilo;

el término "arilo opcionalmente sustituido" significa un
grupo arilo opcionalmente sustituido de una a cinco veces por
25 sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el
grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-
alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo
C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino-alquilo C₁₋₆, amino mono- o

disustituido-alquilo C_{1-6} , nitro, ciano, acilo, carbamoílo, amino mono- o disustituido, aminocarbonilo, amino mono- o disustituido-carbonilo, aminocarbonil-alcoxi C_{1-6} , amino mono- o disustituido-carbonil-alcoxi C_{1-6} , hidroxil-alquilo C_{1-6} ,
5 carboxilo, alcoxycarbonilo C_{1-6} , aril-alcoxi C_{1-6} , heteroaril-alcoxi C_{1-6} , heterociclílo-alcoxi C_{1-6} , alcoxycarbonil C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , carbamoil-alcoxi C_{1-6} y carboxil-alcoxi C_{1-6} ;
el término "heterociclílo" significa restos monocíclicos no aromáticos de tres a ocho átomos en el anillo en los que uno
10 o dos átomos del anillo son heteroátomos elegidos entre N, O y S(O)_n (en el que n es un número entero de 0 a 2), los demás átomos del anillo son C, y uno o dos átomos de carbono del anillo pueden reemplazarse por un grupo carbonilo;
el término "heterociclílo opcionalmente sustituido" significa
15 un grupo heterociclílo, que está opcionalmente sustituido con independencia entre sí por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxil, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , amino, amino-alquilo
20 C_{1-6} , amino mono- o disustituido-alquilo C_{1-6} , nitro, ciano, acilo, carbamoílo, amino mono- o disustituido, aminocarbonilo, amino mono- o disustituido-carbonilo, aminocarbonil-alcoxi C_{1-6} , amino mono- o disustituido-carbonil-alcoxi C_{1-6} , hidroxil-alquilo C_{1-6} , carboxilo, alcoxycarbonilo C_{1-6} , aril-alcoxi C_{1-6} , heteroaril-alcoxi C_{1-6} , heterociclílo-alcoxi C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , carbamoil-alcoxi C_{1-6} y
25 carboxil-alcoxi C_{1-6} ;

el término "heteroarilo" significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, dando por supuesto que el punto de unión del heteroarilo radical estará situado en un anillo aromático, y uno o dos átomos de carbono del anillo pueden reemplazarse por un grupo carbonilo;

el término "heteroarilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con independencia entre sí por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxil, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , amino, amino-alquilo C_{1-6} , amino mono- o disustituido-alquilo C_{1-6} , nitro, ciano, acilo, carbamoilo, amino mono- o disustituido, aminocarbonilo, amino mono- o disustituido-carbonilo, aminocarbonil-alcoxi C_{1-6} , amino mono- o disustituido-carbonil-alcoxi C_{1-6} , hidroxil-alquilo C_{1-6} , carboxilo, alcóxicarbonilo C_{1-6} , aril-alcoxi C_{1-6} , heteroaril-alcoxi C_{1-6} , heterociclil-alcoxi C_{1-6} , alcóxicarbonilo C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , carbamoil-alcoxi C_{1-6} y carboxil-alcoxi C_{1-6} ;

el término "amino monosustituido" y "amino disustituido" significan -NHR y -NRR' respectivamente, en los que R y R' se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxil, alquilo C_{1-6} , hidroxil-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , carbamoilo alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil $3-7$ -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilsulfonilo

carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , carboxilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo y ciano;

el término "heteroarilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con independencia entre sí por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , amino, amino monosustituido por alquilo C_{1-6} , amino disustituido por alquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , amino monosustituido por alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} , amino disustituido por alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} , nitro y ciano;

el término "amino monosustituido" y "amino disustituido" significan $-NHR$ y $-NRR'$ respectivamente, en los que R y R' se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} alquilo C_{1-6} , carbamoilo alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil $3-7$ alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} sulfonilo, amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} sulfinilo, amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} tio, amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} , amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6} carbonilalquilo C_{1-6} , acilo y alcoxicarbonilo C_{1-6} .

3. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en los que

- R^3 y R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , carboxilo, alcóxicarbonilo C_{1-6} , amino mono- o disustituido-carbonilo, heterociclilocarbonilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, hidroxil-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , amino-alquilo C_{1-6} , amino mono- o disustituido-alquilo C_{1-6} , heterocicliloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heteroariloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o
- 10 R^3 y R^4 están unidos entre sí para formar cicloalquilo C_{3-7} , junto con el átomo de carbono al que R^3 y R^4 están unidos; el término "heterociclilo" significa restos monocíclicos no aromáticos de tres a ocho átomos en el anillo en los que uno o dos átomos del anillo son heteroátomos elegidos entre N, O
- 15 y $S(O)_n$ (en el que n es un número entero de 0 a 2), los demás átomos del anillo son C;
- el término "heterociclilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con independencia entre sí por uno, dos o tres sustituyentes
- 20 elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxil, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , amino, amino mono-sustituido por alquilo C_{1-6} , amino disustituido por alquilo C_{1-6} , amino-alquilo C_{1-6} , amino monosustituido por alquilo C_{1-6} -
- 25 alquilo C_{1-6} , amino disustituido por alquilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , nitro y ciano;
- el término "heteroarilo" significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene por lo

menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O, y S, los demás átomos del anillo son C, dando por supuesto que el punto de unión del heteroarilo radical estará situado en un anillo
5 aromático ;

el término "amino monosustituido" y "amino disustituido" significan -NHR y -NRR' respectivamente, en los que R y R' se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxil, alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆,
10 cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil 3-7-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆-sulfonilo, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆-sulfinilo, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆-tio, acilo y alcóxicarbonilo C₁₋₆.
15 6.

4. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en los que E es E-1.

5. Los compuestos según la reivindicación 4, en los que D es arilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, elegido entre cloro y bromo o heteroarilo opcionalmente
20 sustituido por un átomo de halógeno, elegido entre cloro y bromo.

6. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4 y 5, en los que D es fenilo, piridilo, tienilo, pirimidinilo, piridazinilo o indolilo, dicho fenilo, piridilo, tienilo, pirimidinilo, piridazinilo o indolilo están
25 opcionalmente sustituidos por un átomo de halógeno, elegido entre cloro y bromo.

7. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en los que D es clorofenilo o cloropiridilo.

8. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-7, en los que B es fenilo opcionalmente sustituido
5 o heteroarilo opcionalmente sustituido.

9. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-8, en los que B es fenilo o piridilo, dicho fenilo o piridilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos átomos de halógeno, elegidos con independencia entre sí entre
10 el grupo formado por cloro, flúor y bromo.

10. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-9, en los que B es fenilo sustituido por uno o dos átomos de flúor.

11. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-10, en los que B es fluorfenilo.
15

12. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-11, en los que B es 2-fluorfenilo.

13. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-12, en los que R^c es arilo, heteroarilo o
20 heterociclilo, un átomo de carbono de dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo, y dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos por hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino-alquilo
25 C₁₋₆, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, o amino disustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

14. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-13, en los que R^c es arilo, heteroarilo o

heterociclilo, un átomo de carbono de dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo se ha reemplazado por un grupo carbonilo en posición orto con respecto a B, y dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente
5 sustituidos por hidroxí, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

15 15. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-14, en los que R^c es 2-oxo-2H-piridin-1-ilo opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

16. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-15, en los que -B-R^c es 2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilo.

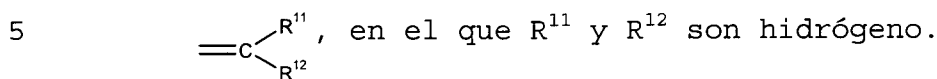
15 17. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-16, en los que R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxí, alcoxi C₁₋₆, hidroxí-alquilo C₁₋₆ o R¹ y R² juntos forman =O o $\begin{matrix} & R^{11} \\ & \diagup \\ =C & \\ & \diagdown \\ & R^{12} \end{matrix}$, o

20 R¹ y R² están unidos entre sí para formar heterociclilo opcionalmente sustituido, junto con el átomo de carbono al que R¹ y R² están unidos.

18. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-17, en los que R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxí, alcoxi C₁₋₆, hidroxí-alquilo C₁₋₆ o
25 R¹ y R² juntos forman $\begin{matrix} & R^{11} \\ & \diagup \\ =C & \\ & \diagdown \\ & R^{12} \end{matrix}$, en el que R¹¹ y R¹² son hidrógeno, o

R^1 y R^2 están unidos entre sí para formar , junto con el átomo de carbono al que R^1 y R^2 están unidos.

19. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-18, en los que R^1 y R^2 juntos forman



20. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-19, en los que A es -CONH-.

21. Los compuestos según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

- 10 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,
- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1R,2S)-4-metileno-ciclopentano-
- 15 1,2-dicarboxílico,
- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4S)- o (1S,2S,4R)-4-hidroximetil-4-metoxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,
- (4-cloro-fenil)-amida [2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fe-
- 20 nil]-amida del ácido (5S,6S)-espiro[2,4]heptano-5,6-dicarboxílico,
- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4S)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,
- 25 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4R)-4-hidroxí-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4S)-4-hidroxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico.

22. Los compuestos según la reivindicación 4, dichos
5 compuestos son:

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4S)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,

1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-pi-
10 ridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4R)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,

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

15 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido ((1S,2S,4R)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,

1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4R)-4-fluor-
20 ciclopentano-1,2-dicarboxílico.

23. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en los que E es E-2.

24. Los compuestos según la reivindicación 23, en los que D es arilo opcionalmente sustituido por un átomo de
25 halógeno, elegido entre cloro y bromo o heteroarilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, elegido entre cloro y bromo.

25. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-24, en los que D es fenilo, piridilo, tienilo, pirimidinilo, piridazinilo o indolilo, dicho fenilo, piridilo, tienilo, pirimidinilo, piridazinilo o indolilo está
5 opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, elegido entre cloro y bromo.

26. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-25, en los que D es clorofenilo o cloropiridilo.

10 27. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-26, en los que B es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

28. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-27, en los que B es fenilo o piridilo, dicho
15 fenilo o piridilo está opcionalmente sustituido por uno o dos átomos de halógeno, elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por cloro, flúor y bromo.

29. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-28, en los que B es fenilo sustituido por uno o
20 dos átomos de flúor.

30. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-29, en los que B es fluorfenilo.

31. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-30, en los que B es 2-fluorfenilo.

25 32. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-31, en los que R^c es arilo, heteroarilo o heterociclilo, un átomo de carbono de dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente reemplazado

por un grupo carbonilo, y dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos por hidroxí, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino
5 disustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

33. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-32, en los que R^c es arilo, heteroarilo o heterociclilo, un átomo de carbono de dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo está reemplazado por un grupo
10 carbonilo en posición orto con respecto a B, y dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos por hidroxí, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆-
15 alquilo C₁₋₆.

34. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-33, en los que R^c es 2-oxo-2H-piridin-1-ilo opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

35. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-34, en los que -B-R^c es 2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilo.

36. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-35, en los que A es -CONH-.

37. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-36, en los que R³ es hidrógeno y R⁴ es aminocarbonilo mono- o disustituido.

38. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-37, en los que R³ es hidrógeno y R⁴ es amino

disustituido-carbonilo, es decir $-C(O)-NRR'$, en el R es alquilo C_{1-6} y R' es hidroxialquilo C_{1-6} .

39. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-36, en los que R^3 es hidrógeno y R^4 es heterociclicarbonilo opcionalmente sustituido o heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido.

40. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 23-36, en los que R^3 es hidrógeno y R^4 es heterociclicarbonilo opcionalmente sustituido en el que el grupo heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno como eslabón del anillo y el átomo de carbono del carbonilo está unido al átomo de nitrógeno del grupo heterociclilo.

41. Los compuestos según la reivindicación 23, que son:
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-cianometil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3S)-3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-1-ciano-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,

- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-1-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR, 2RS)-1-ciano-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 5 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS)-1-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 10 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-{[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1R,2S)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
- 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-{[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2R,3R)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico.
- 15

42. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en los que E es E-3.

43. Los compuestos según la reivindicación 42, en los que D es arilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, elegido entre cloro y bromo o heteroarilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, elegido entre cloro y bromo.

20

44. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 42-43, en los que D es fenilo, piridilo, tienilo, pirimidinilo, piridazinilo o indolilo, dicho fenilo, piridilo, tienilo, pirimidinilo, piridazinilo o indolilo está opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno, elegido entre cloro y bromo.

25

45. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 42-44, en los que D es clorofenilo o cloropiridilo.

46. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 42-45, en los que B es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

47. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 42-46, en los que B es fenilo o piridilo, dicho fenilo o piridilo está opcionalmente sustituido por uno o dos átomos de halógeno, elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por cloro, flúor y bromo.

48. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 42-47, en los que B es fenilo sustituido por uno o dos átomos de flúor.

49. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 42-48, en los que B es fluorfenilo.

50. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 42-49, en los que B es 2-fluorfenilo.

51. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 42-50, en los que R^c es arilo, heteroarilo o heterociclilo, un átomo de carbono de dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo, y dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos por hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

52. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 42-51, en los que R^c es arilo, heteroarilo o heterociclilo, un átomo de carbono de dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo está reemplazado por un grupo carbonilo en posición orto con respecto a B, y dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos por hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

53. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 42-52, en los que R^c es 2-oxo-2H-piridin-1-ilo opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

54. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 42-53, en los que -B-R^c es 2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilo.

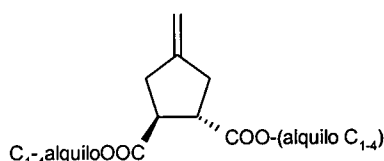
55. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 42-54, en los que A es -CONH-.

56. Un proceso para la obtención de di alquil C₁₋₄ éster del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico, que consiste en un paso de conversión de un di alquil C₁₋₄ éster del ácido trans-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico en un di alquil C₁₋₄ éster del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico por acción de un biocatalizador elegido entre el grupo formado por la lipasa G del *Penicillium camemberti*, la lipasa N del *Rhizopus niveus* y la lipasa PN del *Phycomyces nitens*.

57. Un proceso de obtención de un monoalquil C_{1-4} éster del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico, que consiste en un paso de conversión de un di alquil C_{1-4} éster del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico en un monoalquil C_{1-4} éster del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico por acción de un biocatalizador elegidos entre el grupo formado por la lipasa OF de la *Candida rugosa*, la lipasa RMM del *Rhizomucor miehei*, la esterasa PLE de hígado de cerdo y la proteasa subtilisina A del *Bacillus licheniformis*.

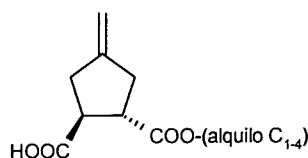
58. Un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 4-21, que consiste en el proceso según la reivindicación 56 y/o 57.

59. Compuestos de la fórmula (II)

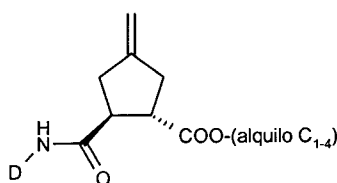


que son enantioméricamente puros.

60. Compuestos de la fórmula (III)

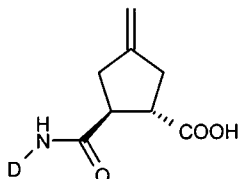


61. Compuestos de la fórmula (IV)



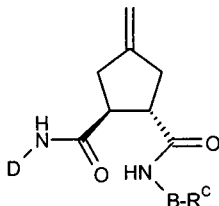
en la que D tiene el significado definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

62. Compuestos de la fórmula (V)



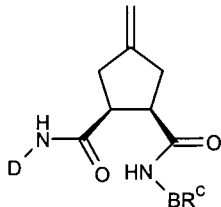
5 en la que D tiene el significado definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

63. Compuestos de la fórmula (VI)



10 en la que B, R^c y D tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

64. Compuestos de la fórmula (VII)



en la que B, R^c y D tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

15 65. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-55 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-04-27-298
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Colombia

Caso 22828

Declaración

Yo, el suscrito notario público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Traspaso' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea/Suiza.

Basilea/Suiza, este día 24-08-2005 (día veinticuatro de agosto de dos mil cinco)

Sello notarial.

Leg. Prot. 2005 No. 330

(firma: ilegible)

Notario Público

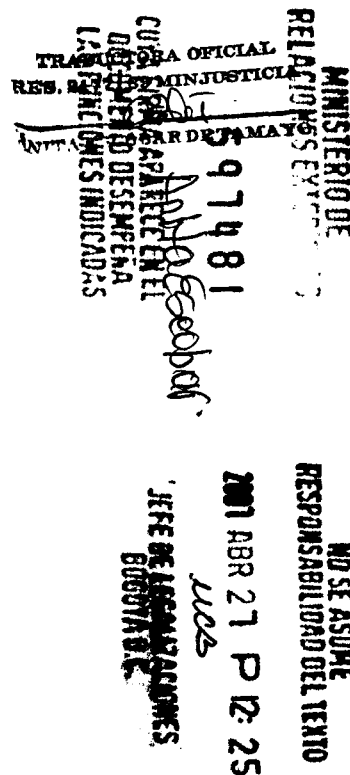
APOSTILLA

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

1. País: Suiza
Este documento oficial
2. ha sido firmado por (ilegible) P. Kuster
3. actuando en calidad de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de (ilegible)

Certificado

5. en Basilea, Suiza
6. el día 26 de agosto de 2005
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de la ciudad de Basilea
8. No. 8054/13580
9. Sello/Estampilla
Sello de la Cancillería de Estado
Ciudad de Basilea
10. Firma: (ilegible)
Ruedi Eggs



Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito(s)

Markus **Boehringer**, químico, ciudadano suizo

Dachsweg 4

CH-4313 Moehlin, Suiza

Katrin **Groecke Zbinden**, químico, ciudadano suizo

Laubibergstrasse 61, CH-4410 Liestal, Suiza

Wolfgang **Haap**, químico, ciudadano alemán

Fridolin-Engel-Strasse 51

D-79540 Loerrach, Alemania

Hans **Hilpert**, químico, ciudadano suizo

Gustav Bay-Strasse 34

CH-4142 Muenchensterin, Suiza

Jacques **Himber**, biólogo, ciudadano francés

1 Chemin du Peternit

F-68500 Guebwiller, Francia

Roland **Humm**, ingeniero, ciudadano alemán

Lindenweg 32, D-79424 Auggen, Alemania

Hans **Iding**, químico, ciudadano alemán

Augsterstrasse 5d

D-79618 Rheinfelden, Alemania

Dietmar **Knopp**, químico asistente, ciudadano alemán

Blaesiring 10

CH-4057 Basel, Suiza

Narenda **Panday**, químico, ciudadano francés

Passauerstrasse 35, D-81369 Muenchen, Alemania

Fabienne **Ricklin**, químico, ciudadano francés

6 Impasse des cerisiers

F-68490 Hombourg, Francia

Christoph Martin **Stahl**, químico, ciudadano alemán

Lerchenstrasse 28

D-79104 Freiburg, Alemania

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es) único/conjunto de la invención llamada:

Nuevos Derivados de Dicarboxamida

para la cual la primera solicitud(es) se registró así:

País

Fecha de registro

No. Serial

22828 EP 03.11.2004

04105465.1

22828 EP1 12.01.2005

05100132.9

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Suiza)

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhtán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Firmado en Basilea, Suiza, el 22 de junio de 2005

(firma: ilegible)	Markus Boehringer
(firma: ilegible)	Katrin Groebke Zbinden
(firma: ilegible)	Wolfgang Haap
(firma: ilegible)	Hans Hilpert
(firma: ilegible)	Jacques Himber
(firma: ilegible)	Roland Humm
(firma: ilegible)	Hans Iding
(firma: ilegible)	Dietmar Knopp
(firma: ilegible)	Narenda Panday
(firma: ilegible)	Fabienne Ricklin
(firma: ilegible)	Christoph Martin Stahl

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

Markus Boehringer, químico
Katrin Groebke Zbinden, químico
Wolfgang Haap, químico
Hans Hilpert, químico
Jacques Himber, biólogo
Roland Humm, ingeniero
Hans Iding, químico
Dietmar Knopp, químico asistente

Narenda Panday, químico
Fabienne Ricklin, químico
Christoph Martin Stahl, químico

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conocemos personalmente,
es auténtica.

Basilea, Suiza 11 JULIO 2005

No. 10'(ilegible)

(firma: ilegible)

Heidi Fischer

Cancillería de Estado del

Cantón de la Ciudad de Basilea

Sello: Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 27 de abril de 2007, en
la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res.
2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Colombia

Case 22828

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/Swi. this 24-08-2005 (twenty-fourth day of August two thousand five)

Dr. P. Kuster
Notar

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

Leg. F. J. 2005 No. 230

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. jur.

..... P. Kuster

3. in his/her function as all. Adv.

4. and certified by the seal of the Gub.

Certified

5. in Basel (Bâle)

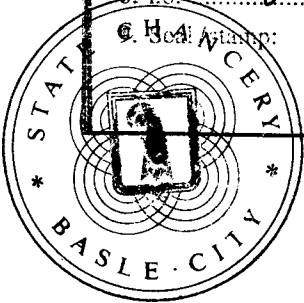
6. on 26. Aug. 2005

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

8. no. 8054/1358

9. Seal: Apostille:

10. Signature:



Assignment

I/WE, the undersigned

Markus Boehringer, chemist, a Swiss citizen
Dachsweg 4
CH-4313 Moehlin, Switzerland

Katrin Groebke Zbinden, chemist, a Swiss citizen
~~Wettsteinallee 64~~ Laubbergstrasse 61, CH-4410 Liestal, Switzerland
~~CH-4058 Basel, Switzerland~~

Wolfgang Haap, chemist, a German citizen
Fridolin-Engel-Strasse 51
D-79540 Loerrach, Germany

Hans Hilpert, chemist, a Swiss citizen
Gustav Bay-Strasse 34
CH-4142 Muenchenstein, Switzerland

Jacques Himber, biologist, a French citizen
1 Chemin du Peternit
F-68500 Guebwiller, France

Roland Humm, engineer, a German citizen
~~In den Sigristmatten 2a~~ Lindenweg 32, D-79424 Auggen, Germany
~~D-79115 Freiburg, Germany~~

Hans Iding, chemist, a German citizen
~~Bahnhofstrasse 45~~ Augsterstrasse 5d
D-79618 Rheinfelden, Germany

Dietmar Knopp, chemistry assistant, a German citizen
Blaesiring 10
CH-4057 Basel, Switzerland

Narendra Panday, chemist, a French citizen
~~Gueterstrasse 213~~ Passauerstrasse 35, D-81369 Muenchen, Germany
~~CH-4053 Basel, Switzerland~~

Fabienne Ricklin, chemist, a French citizen
6 Impasse des cerisiers
F-68490 Hombourg, France

Christoph Martin Stahl, chemist, a German citizen
Lerchenstrasse 28
D-79104 Freiburg, Germany

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Novel dicarboxamide derivatives

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
22828 EP	03.11.2004	04105465.1
22828 EP1	12.01.2005	05100132.9

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)

320

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.

Signed at Basel, Switzerland, on June 22, 2005.

<u>Markus Boehringer</u>	Markus Boehringer
<u>Katrin Groebke Zbinden</u>	Katrin Groebke Zbinden
<u>Wolfgang Haap</u>	Wolfgang Haap
<u>Hans Hilpert</u>	Hans Hilpert
<u>Jacques Himber</u>	Jacques Himber
<u>Roland Humm</u>	Roland Humm
<u>Hans Iding</u>	Hans Iding
<u>Dietmar Knopp</u>	Dietmar Knopp
<u>Narendra Panday</u>	Narendra Panday
<u>Fabienne Ricklin</u>	Fabienne Ricklin
<u>Christoph Martin Stahl</u>	Christoph Martin Stahl

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Markus Boehringer, chemist
Katrin Groebke Zbinden, chemist
Wolfgang Haap, chemist
Hans Hilpert, chemist
Jacques Himber, biologist
Roland Humm, engineer
Hans Iding, chemist
Dietmar Knopp, chemistry assistant
Narendra Panday, chemist
Fabienne Ricklin, chemist
Christoph Martin Stahl, chemist

in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are personally known to us, is genuine.

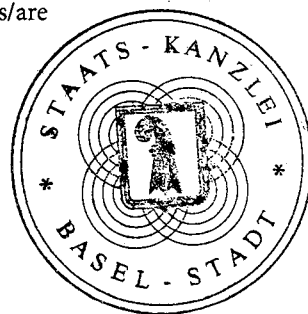
Basle, Switzerland

No.

10. P. f. 12 JUN 2005

Staatskanzlei des
Kantons Basel - Stadt

Heidi Fischer
Heidi Fischer



 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 07-53084		(51) Int Cl: C07D 213/64 ; A61K 31/4412 A61P 7/02	
(22) Fecha de solicitud: 31-05-07		(71) Solicitante(s) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	04105465.1	03/11/04	EP
	05100132.9	12/01/05	EP
		(72) Inventor(es) BOEHRINGER Markus; GROEBKE ZBINDEN Katrin; HAAP Wolfgang; HILPERT Hans; HIMBER, Jacques; HUMM Roland; IDING Hans; KNOPP Dietmar; PANDAY Narendra; RICKLIN Fabienne y STAHL, Christoph, Martin	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 03-06-07		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 11-05-06	
Fecha de presentación de la solicitud: 25-10-05		N° publicación: WO 2006/048152 A3	
No. de solicitud PCT/EP2005/011430			
(54) Título: NUEVOS DERIVADOS DE DICARBOXAMIDA			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Compuestos de la fórmula (I)



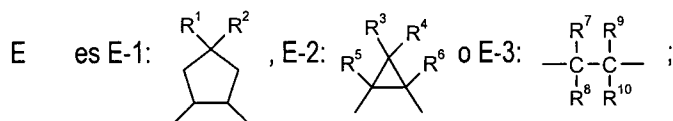
en la que

A es -CONH- o -NHCO-;

B es fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^c es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido, uno o dos átomos de carbono de dicho anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituido por un grupo carbonilo;

D es arilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres átomos de halógeno elegidos con independencia entre cloro, flúor y bromo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres átomos de halógeno elegidos con independencia entre cloro, flúor y bromo;



R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil 3-7-alquilo C₁₋₆, amino, amino monosustituido, amino disustituido, hidroxil, alcoxi C₁₋₆, amino monosustituido-alquilo C₁₋₆, amino disustituido-alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆ o

R¹ y R² juntos forman =O o $\text{=C} \begin{matrix} \text{R}^{11} \\ \text{R}^{12} \end{matrix}$, o

R¹ y R² están unidos entre sí para formar heterociclilo opcionalmente sustituido, junto con el átomo de carbono al que R¹ y R² están unidos;

R³ y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carboxilo, alcoxicarbonilo C₁₋₆, carbamoilo, amino mono- o disustituido-carbonilo, heterociclicarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, hidroxil-alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, amino mono- o disustituido-alquilo C₁₋₆, arilo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclilo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, ariloalcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroariloalcoxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclilo alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o

R³ y R⁴ están unidos entre sí para formar cicloalquilo C₃₋₇, junto con el átomo de carbono al que R³ y R⁴ están unidos;

R⁵ y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, ciano, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alqueniloxicarbonilo C₂₋₆, alquiniloxicarbonilo C₂₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, carboxilo, amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, heterociclicarbonilo opcionalmente sustituido, heteroarilcarbonilo opcionalmente sustituido o arilo carbonilo opcionalmente sustituido;

R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxil;

R¹¹ y R¹² con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alqueno C₂₋₆;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en los que

el término "fenilo opcionalmente sustituido" significa un grupo fenilo opcionalmente sustituido de una a cinco veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, hidroxil, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino-alquilo C₁₋₆, amino mono- o disustituido-alquilo C₁₋₆, nitro, ciano, acilo, carbamoilo, amino mono- o disustituido, aminocarbonilo, amino mono- o disustituido-carbonilo, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₆, amino mono- o disustituido-carbonil-alcoxi C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, carboxilo, alcoxicarbonilo C₁₋₆, aril-alcoxi C₁₋₆, heteroaril-alcoxi C₁₋₆, heterociclic-alcoxi C₁₋₆, alcoxicarbonil C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, carbamoil-alcoxi C₁₋₆ y carboxil-alcoxi C₁₋₆;

el término "arilo" significa fenilo o naftilo;

el término "arilo opcionalmente sustituido" significa un grupo arilo opcionalmente sustituido de una a cinco veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , amino, amino-alquilo C_{1-6} , amino mono- o disustituido-alquilo C_{1-6} , nitró, ciano, acilo, carbamoilo, amino mono- o disustituido, aminocarbonilo, amino mono- o disustituido-carbonilo, aminocarbonil-alcoxi C_{1-6} , amino mono- o disustituido-carbonil-alcoxi C_{1-6} , hidroxilo-alquilo C_{1-6} , carboxilo, alcoxycarbonilo C_{1-6} , aril-alcoxi C_{1-6} , heteroaril-alcoxi C_{1-6} , heterociclicil-alcoxi C_{1-6} , alcoxycarbonil C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , carbamoil-alcoxi C_{1-6} y carboxil-alcoxi C_{1-6} ;

el término "heterociclilo" significa restos monocíclicos no aromáticos de tres a ocho átomos en el anillo en los que uno o dos átomos del anillo son heteroátomos elegidos entre N, O y $S(O)_n$ (en el que n es un número entero de 0 a 2), los demás átomos del anillo son C, y uno o dos átomos de carbono del anillo pueden reemplazarse por un grupo carbonilo;

el término "heterociclilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con independencia entre sí por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , amino, amino-alquilo C_{1-6} , amino mono- o disustituido-alquilo C_{1-6} , nitró, ciano, acilo, carbamoilo, amino mono- o disustituido, aminocarbonilo, amino mono- o disustituido-carbonilo, aminocarbonil-alcoxi C_{1-6} , amino mono- o disustituido-carbonil-alcoxi C_{1-6} , hidroxilo-alquilo C_{1-6} , carboxilo, alcoxycarbonilo C_{1-6} , aril-alcoxi C_{1-6} , heteroaril-alcoxi C_{1-6} , heterociclicil-alcoxi C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , carbamoil-alcoxi C_{1-6} y carboxil-alcoxi C_{1-6} ;

el término "heteroarilo" significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, dando por supuesto que el punto de unión del heteroarilo radical estará situado en un anillo aromático, y uno o dos átomos de carbono del anillo pueden reemplazarse por un grupo carbonilo;

el término "heteroarilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con independencia entre sí por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , amino, amino-alquilo C_{1-6} , amino mono- o disustituido-alquilo C_{1-6} , nitró, ciano, acilo, carbamoilo, amino mono- o disustituido, aminocarbonilo, amino mono- o disustituido-carbonilo, aminocarbonil-alcoxi C_{1-6} , amino mono- o disustituido-carbonil-alcoxi C_{1-6} , hidroxilo-alquilo C_{1-6} , carboxilo, alcoxycarbonilo C_{1-6} , aril-alcoxi C_{1-6} , heteroaril-alcoxi C_{1-6} , heterociclicil-alcoxi C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , carbamoil-alcoxi C_{1-6} y carboxil-alcoxi C_{1-6} ;

el término "amino monosustituido" y "amino disustituido" significan $-NHR$ y $-NRR'$ respectivamente, en los que R y R' se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxilo, alquilo C_{1-6} , hidroxilo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} .