



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 284 877**

51 Int. Cl.:
C07K 5/06 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02738349 .6**
86 Fecha de presentación : **06.06.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1395606**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.03.2004**

54 Título: **Derivados de pirrolidin-2-ona como inhibidores de Factor Xa.**

30 Prioridad: **08.06.2001 GB 0114004**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

73 Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

72 Inventor/es: **Chan, Chuen;**
Hamblin, Julie, Nicole;
Kelly, Henry, Anderson;
King, Nigel, Paul;
Mason, Andrew, McMurtrie;
Patel, Vipulkumar, Kantibhai;
Senger, Stefan;
Shah, Gita, Punjabhai;
Watson, Nigel, Stephen;
Weston, Helen, Elisabeth;
Whitworth, Caroline y
Young, Robert, John

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirrolidin-2-ona como inhibidores de factor Xa.

5 **Campo de la invención**

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

10 **Antecedentes de la invención**

El Factor Xa es un miembro de la clase de enzimas serina proteasa de tipo tripsina. Es una enzima clave en la cascada de coagulación. Una unión uno a uno de Factores Xa y Va con iones de calcio y fosfolípido convierte la protrombina en trombina. La trombina cumple una función central en el mecanismo de coagulación de la sangre, convirtiendo la proteína plasmática soluble, el fibrinógeno, en fibrina insoluble. Se requiere la matriz de la fibrina insoluble para la estabilización del tapón hemostático primario. Muchos estados patológicos importantes están relacionados con la hemostasia anormal. Con respecto a la vasculatura arterial coronaria, la formación de trombos anormales debida a la ruptura de una placa aterosclerótica establecida es la causa principal de infarto de miocardio agudo y angina inestable. El tratamiento de un trombo coronario oclusivo tanto con terapia trombolítica como con angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) a menudo van acompañados por un cierre trombótico del vaso afectado que requiere resolución inmediata. Con respecto a la vasculatura venosa, un porcentaje alto de pacientes que se someten a cirugía mayor en las extremidades inferiores o de la zona abdominal padecen formación de trombos en la vasculatura venosa, que puede dar como resultado un menor flujo sanguíneo en la extremidad afectada y una predisposición a la embolia pulmonar. La coagulopatía intravascular diseminada comúnmente ocurre dentro de ambos sistemas vasculares durante el choque séptico, ciertas infecciones víricas y cáncer, y se caracteriza por el rápido consumo de los factores de coagulación y coagulación sistémica que produce la formación de trombos potencialmente mortales que ocurren a través de la vasculatura, conduciendo a la propagación de la insuficiencia orgánica.

Más allá de su función directa en la formación de coágulos sanguíneos ricos en fibrina, se ha indicado que la trombina tiene profundos efectos biorreguladores en una diversidad de componentes celulares dentro de la vasculatura y la sangre, (Shuman, M.A., *Ann. NY Acad. Sci.*, 405: 349 (1986)).

Un inhibidor del Factor Xa puede ser útil en el tratamiento de las enfermedades vasculares agudas tales como la trombosis coronaria (por ejemplo, el infarto de miocardio y la angina inestable), tromboembolia, cierre agudo de vasos asociado con terapia trombolítica y angioplastia coronaria transluminal percutánea, ataques isquémicos transitorios, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, oclusión arterial periférica, prevención del estrechamiento luminal de vasos (reestenosis), y la prevención de sucesos tromboembólicos asociados con fibrilación atrial, p. ej., infarto cerebral. También pueden ser útiles como agentes anticoagulantes tanto *in vivo* como *ex vivo*, y en el edema y la inflamación. Se ha indicado que la trombina contribuye a la proliferación de fibroblasto pulmonar, por lo tanto, los inhibidores del Factor Xa podrían ser útiles para el tratamiento de algunas enfermedades fibróticas pulmonares. Los inhibidores del Factor Xa también podrían ser útiles en el tratamiento de la metástasis tumoral, previniendo la deposición de fibrina y metástasis producida por la activación inadecuada del Factor Xa por cisteína proteinasas producidas por algunas células tumorales. La trombina puede inducir la retracción del axón y, por lo tanto, los inhibidores del Factor Xa pueden tener potencial en enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. También se han indicado para usar junto con agentes trombolíticos, permitiendo así el uso de una dosis inferior de agente trombolítico.

La presente invención proporciona nuevos inhibidores del Factor Xa. Los compuestos de la presente invención tienen biodisponibilidad oral y perfiles de pK adecuados para las terapias agudas y crónicas.

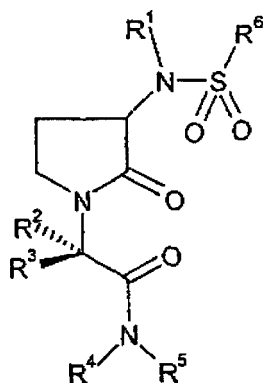
55

60

65

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ic):



(Ic)

en la que:

R¹ representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₃₋₆, -alquino C₃₋₆, -alquil(C₂₋₃)-OH, -alquil(C₂₋₃)-NR^bR^a, -alquil(C₂₋₃)-NHCOR^a, -alquil(C₂₋₃)-NHCO₂R^b, -alquil(C₂₋₃)-NHSO₂R^b, -alquil(C₂₋₃)-NHCONR^bR^c, -alquil(C₂₋₃)-OCONR^bR^c, -alquil(C₂₋₃)-O-alquilo(C₁₋₆), -alquil(C₂₋₃)-OCH₂fenilo, fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y el fenilo o grupo heterocíclico aromático están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -alquil(C₁₋₃)-OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH, o R¹ representa un grupo X-W;

X representa -alquileo C₁₋₃-, propenileno, propinileno;

W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -CO-alquilo(C₁₋₆), -CO₂-alquilo(C₁₋₆), -CO₂-alqueno(C₃₋₆), fenilo o grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y el fenilo o grupo heterocíclico aromático o no aromático están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -alquil(C₁₋₃)-OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

R^a representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₃, fenilo o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y el fenilo o grupo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -alquil(C₁₋₃)-OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

R^b y R^c representan de forma independiente hidrógeno o -alquilo C₁₋₄;

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

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que forma puente o no forma puente, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionados de O, N o S, y opcionalmente sustituido con:

(i) uno o más sustituyentes seleccionados de: -NH₂, -CF₃, F, -OH, =O, -CO₂H, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquil(C₁₋₆)-OH, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, -alquil(C₀₋₃)-CONR^bR^c, -NHSO₂CF₃, -NHSO₂-alquil(C₀₋₃)-R^a, -NHCH₂COCH₂O-alquilo(C₁₋₃), -alquil(C₀₋₃)-CO₂-alquilo(C₁₋₄), -CONH-alquil(C₂₋₃)-OH, -CH₂NH-alquil(C₂₋₃)-OH, -CH₂O-alquilo(C₁₋₃), -COCH₂NR^bR^c, -COCH₂N⁺(CH₃)₃ y -CH₂SO₂-alquil(C₁₋₃);

(ii) un grupo -NHCOR^d o -NR^bR^d,

R^d representa -alquilo C₁₋₆, -alquino C₂₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquil(C₁₋₆)-OH, -alquil(C₁₋₃)-CO₂H, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, -alquil(C₁₋₃)-CO₂-alquilo(C₁₋₃), -alquil(C₁₋₃)-CONR^bR^c y -alquil(C₁₋₃)-O-alquilo(C₁₋₃);

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

Y representa -alquileo C₁₋₃-, -NHCO-, -NHCO₂-alquileo(C₁₋₃)-, -NH-alquileo(C₁₋₃)-, -CO-, -alquil(C₁₋₃)-NH-, -alquil(C₁₋₃)-NHCO-, -alquil(C₁₋₃)-NHSO₂-, -CH₂NHSO₂CH₂- o un enlace directo,

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

(iv) un segundo anillo R^f que está condensado con el anillo heterocíclico no aromático formado por R⁴ y R⁵, en el que R^f representa fenilo, un grupo cicloalquilo de 5 ó 6 miembros o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y el grupo bicíclico condensado está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -alquil(C₁₋₃)-OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

con la condición de que cuando el sustituyente en el anillo no aromático formado por R⁴ y R⁵ sea -NH₂, -OH, -alcoxi C₁₋₆, -NHSO₂CF₃, -NHSO₂-alquil(C₀₋₃)R^a, -NHCOR^d, -NR^bR^d, -NHCOR^e, -NHCO₂-alquilen(C₁₋₃)R^e o -NH-alquilen(C₁₋₃)R^e, -NHCH₂COCH₂O-alquilo(C₁₋₃), el sustituyente no está unido a un átomo de carbono del anillo adyacente a un heteroátomo;

R⁶ representa:

(i) un grupo bicíclico condensado -R^gR^h;

(ii) un grupo -R^g-R^h;

(iii) un grupo -Z-R^h en el que Z representa -alquilen(C₁₋₃)-, -alquilen(C₂₋₃)- o un enlace directo;

en el que R^g y R^h de forma independiente representan fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y el fenilo o grupo heterocíclico aromático están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH; y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros aspectos de la invención son:

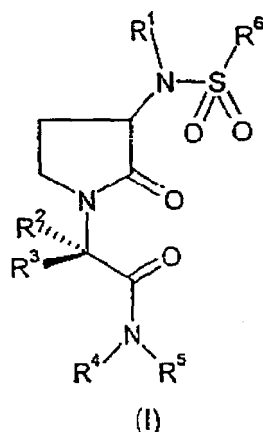
- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención junto con un vehículo y/o excipiente farmacéutico.

- Un compuesto de la invención para usar en terapia.

- Uso de un compuesto de la invención para fabricar un medicamento para tratar a un paciente que padece una afección susceptible de mejorar mediante un inhibidor del Factor Xa.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



en la que:

R¹ representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alquilen(C₂₋₆)-, -alquilen(C₂₋₆)-, -alquil(C₂₋₃)-OH, -alquil(C₂₋₃)-NR^bR^a, -alquil(C₂₋₃)-NHCOR^a, -alquil(C₂₋₃)-NHCO₂R^b, -alquil(C₂₋₃)-NHSO₂R^b, -alquil(C₂₋₃)-NHCONR^bR^c, o un grupo X-W;

X representa -alquilen(C₁₋₃)-, propenileno, propinileno;

ES 2 284 877 T3

W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -CO-alquilo(C₁₋₆), -CO₂-alquilo(C₁₋₆), -CO₂-alqueno(C₂₋₆), -OCONR^bR^c, -O-alquilo(C₁₋₆), -OCH₂fenilo, fenilo o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y el fenilo o grupo heterocíclico aromático están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -alquil(C₁₋₃)-OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

R^a representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₃, fenilo o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y el fenilo o grupo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -alquil(C₁₋₃)-OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

R^b y R^c representan de forma independiente hidrógeno o -alquilo C₁₋₃;

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

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático de 5, 6 ó 7 miembros, que forma puente o no forma puente, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionados de O, N o S, y opcionalmente sustituido con: (i) uno o más sustituyentes seleccionados de: -NH₂, -CF₃, F, -OH, =O, -CO₂H, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquil(C₁₋₆)-OH, -(alquil C₁₋₃)NR^bR^c, -(alquil C₀₋₃)CONR^bR^c, -NHSO₂CF₃, -NHSO₂-alquil(C₀₋₃)R^a y -alquil(C₀₋₃)-CO₂-alquilo(C₁₋₃);

(ii) un grupo -NHCOR^d o -NR^bR^d,

R^d representa -alquilo C₁₋₆, -alquino C₂₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquil(C₁₋₆)-OH, -alquil(C₁₋₃)-CO₂H, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, -alquil(C₁₋₃)-CO₂-alquilo(C₁₋₃) o -alquil(C₁₋₃)-CONR^bR^c;

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

Y representa -alqueno C₁₋₃-, -NHCO-, -NHCO₂-alqueno(C₁₋₃)-, -NH-alqueno(C₁₋₃)-, -CO-, -alquil(C₁₋₃)-NH-, -alquil(C₁₋₃)-NHCO-, -alquil(C₁₋₃)-NHSO₂-, -CH₂NHSO₂CH₂- o un enlace directo,

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

(iv) un segundo anillo R^f que está condensado con el anillo heterocíclico no aromático formado por R⁴ y R⁵, en el que R^f representa fenilo, un grupo cicloalquilo de 5 ó 6 miembros o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y el grupo bicíclico condensado está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -alquil(C₁₋₃)-OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

con la condición de que cuando el sustituyente en el anillo no aromático formado por R⁴ y R⁵ sea -NH₂, -OH, -alcoxi C₁₋₆, -NHSO₂CF₃, -NHSO₂-alquil(C₀₋₃)R^a, -NHCOR^d, -NR^bR^d, -NHCOR^e, -NHCO₂-alqueno(C₁₋₃)R^e o -NH-alqueno(C₁₋₃)R^e, el sustituyente no está unido a un átomo de carbono adyacente a un heteroátomo;

R⁶ representa:

(i) un grupo bicíclico condensado -R^gR^h;

(ii) un grupo -R^g-R^h;

(iii) un grupo -Z-R^h en el que Z representa -alqueno C₁₋₃-, -alqueno C₂₋₃- o un enlace directo; en el que R^g y R^h representan de forma independiente fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Cuando R¹ representa un grupo X-W:

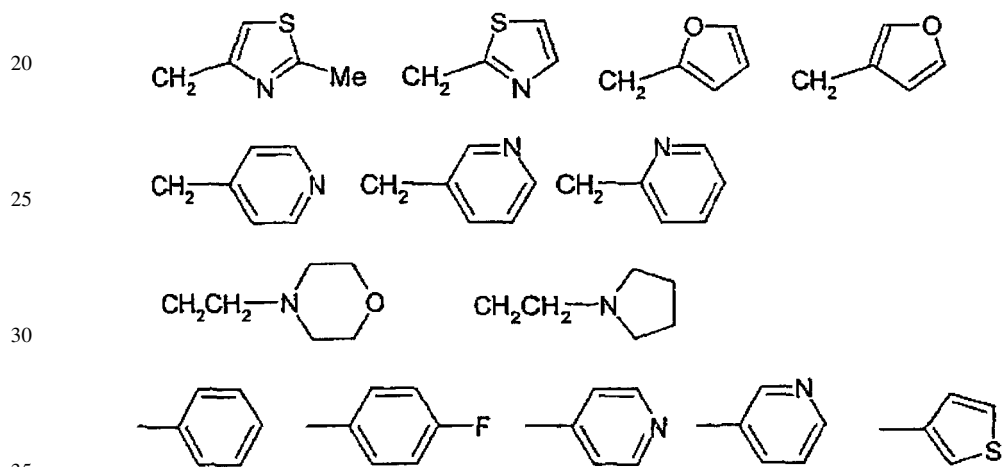
Preferiblemente, X representa -alqueno C₁₋₃-, más preferiblemente -metileno-.

Preferiblemente, W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -CO-alquilo(C₁₋₆), -CO₂-alquilo(C₁₋₆) o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionados de O, N o S.

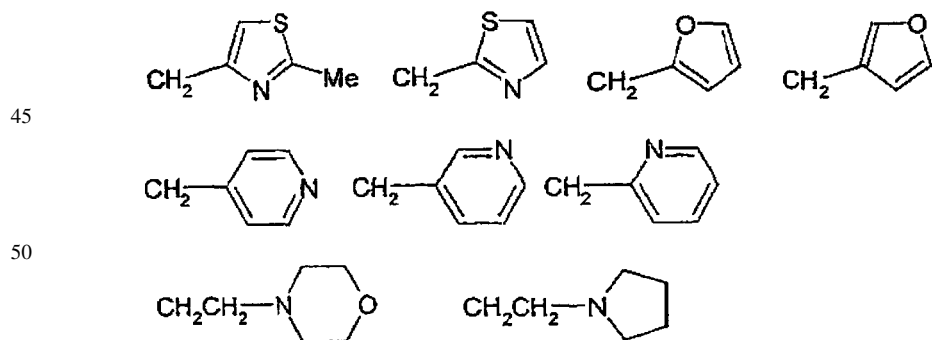
ES 2 284 877 T3

5 Preferiblemente, R¹ representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆ o un grupo X-W en el que X representa -alquilenilo C₁₋₃- y W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -CO-alquilo(C₁₋₆), -CO₂-alquilo(C₁₋₆) o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S. Más preferiblemente, R¹ representa un grupo seleccionado de hidrógeno, -CH₂CN, -CH₂CONH₂, -CH₂CO-alquilo(C₁₋₆) y -CH₂CO₂-alquilo(C₁₋₆).

10 En otro aspecto preferido, R¹ representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₃₋₆, -alquil(C₂₋₃)-NR^bR^a, -alquil(C₂₋₃)-NHCOR^a, fenilo o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros, o R¹ representa un grupo X-W en el que X representa -alquilenilo C₁₋₃- y W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -CO-alquilo(C₁₋₆), -CO₂-alquilo(C₁₋₆) o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S. Más preferiblemente, R¹ representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₃₋₈, -alquil(C₂₋₃)-NR^bR^a, -alquil(C₂₋₃)-NHCOR^a, o R¹ representa un grupo X-W en el que X representa -alquilenilo C₁₋₃- y W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -CO-alquilo(C₁₋₆), -CO₂-alquilo(C₁₋₆) o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S. Incluso más preferiblemente, R¹ representa un grupo seleccionados de: hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NHCOCH₃, -CH₂CN, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CO₂t-butilo, -CH₂CONH₂, -CH₂COCH₂CH₃, -CH₂COT-butilo, -CH₂CO₂CH₂CH₃,



40 Lo más preferiblemente, R¹ representa un grupo seleccionados de: hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NHCOCH₃, -CH₂CN, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CO₂t-butilo, -CH₂CONH₂, -CH₂COCH₂CH₃, -CH₂COT-butilo,



55 En otro aspecto preferido, R¹ representa un grupo seleccionados de hidrógeno, -CH₂CN, -CH₂CONH₂, -CH₂CO-alquilo(C₁₋₆) y -CH₂CO₂-alquilo(C₁₋₆).

Preferiblemente, R² representa -alquilo C₁₋₃ o hidrógeno, más preferiblemente metilo o hidrógeno.

60 Preferiblemente, R³ representa -alquilo C₁₋₃ o hidrógeno, más preferiblemente metilo o hidrógeno.

Cuando el anillo heterocíclico no aromático de 5, 6 ó 7 miembros formado por R⁴ y R⁵, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo (i):

65 preferiblemente, los sustituyentes en el grupo (i) son -NH₂, -CF₃, -OH, -CO₂H, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquil(C₁₋₆)-OH, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, -alquil(C₀₋₃)-CONR^bR^c y -NHSO₂CF₃, más preferiblemente -NH₂, -alquilo C₁₋₆, -alquil(C₁₋₆)-OH y -alquil(C₁₋₃)NR^bR^c.

ES 2 284 877 T3

Cuando el anillo heterocíclico no aromático de 5, 6 ó 7 miembros formado por R⁴ y R⁵, que opcionalmente contiene un heteroátomo, está sustituido con -NHCOR^d:

preferiblemente, R^d representa -alquilo C₁₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -alquil(C₁₋₃)-CO₂H, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, -alquil(C₁₋₃)-CO₂-alquilo(C₁₋₃), o -alquil(C₁₋₃)-CONR^bR^c, más preferiblemente -alquil(C₁₋₃)-CO₂H, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c o -alquil(C₁₋₃)-CO₂-alquilo(C₁₋₃).

Cuando el anillo heterocíclico no aromático de 5, 6 ó 7 miembros formado por R⁴ y R⁵, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional, está sustituido con -NR^bR^d:

preferiblemente, R^b representa hidrógeno;

preferiblemente, R^d representa -alquilo C₁₋₆ o -alquil(C₁₋₆)-OH.

Cuando el anillo heterocíclico no aromático de 5, 6 ó 7 miembros formado por R⁴ y R⁵, que opcionalmente contiene un heteroátomo, está sustituido con Y-R^e:

preferiblemente, Y representa -alquilenos C₁₋₃-, -NHCO-, -NHCO₂-alquilenos(C₁₋₃)-, -NH-alquilenos(C₁₋₃)- o -alquil(C₁₋₃)-NHSO₂-, más preferiblemente -alquilenos C₁₋₃-, -NHCO- o -NH-alquilenos(C₁₋₃)-, lo más preferiblemente -alquilenos C₁₋₃-;

preferiblemente, R^e representa imidazol, pirrol, pirazol, piridina, pirimidina, furano, oxazol, 1,2,4-triazol, fenilo o pirrolidina, más preferiblemente pirrol, pirazol, piridina, pirimidina, 1,2,4-triazol o pirrolidina, lo más preferiblemente pirrolidina; preferiblemente, R^c no está sustituido o está sustituido con -alquilo C₁₋₃, -NH₂ o -alquil(C₁₋₃)-OH. Un Y-R^e preferido es -alquilen(C₁₋₃)-pirrolidina.

Cuando el anillo heterocíclico no aromático de 5, 6 ó 7 miembros formado por R⁴ y R⁵, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional, está sustituido con un grupo (iv):

preferiblemente, R^f representa ciclohexilo. Preferiblemente, R^f no está sustituido.

Preferiblemente, R⁴ y R⁵, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional, seleccionado de O, N o S, y opcionalmente sustituido con:

(i) uno o más sustituyentes seleccionados de: -NH₂, -CF₃, -OH, -CO₂H, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquil(C₁₋₆)-OH, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, -alquil(C₀₋₃)-CONR^bR^c y -NHSO₂CF₃;

(ii) un grupo -NHCOR^d en el que R^d representa -alquilo C₁₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -alquil(C₁₋₃)-CO₂H, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, -alquil(C₁₋₃)-CO₂-alquilo(C₁₋₃) o -alquil(C₁₋₃)-CONR^bR^c o un grupo -NHR^d en el que R^d representa -alquilo C₁₋₆ o -alquil(C₁₋₆)-OH;

(iii) un grupo -Y-R^e, Y representa -alquilenos C₁₋₃-, -NHCO-, -NHCO₂-alquilenos(C₁₋₃)-, -NH-alquilenos(C₁₋₃)- o -alquil(C₁₋₃)-NHSO₂, R^e representa imidazol, pirrol, pirazol, piridina, pirimidina, furano, oxazol, 1,2,4-triazol, fenilo o pirrolidina opcionalmente sustituido con -alquilo C₁₋₃, -NH₂ o -alquil(C₁₋₃)-OH;

(iv) un segundo anillo R^f que está condensado con el anillo heterocíclico no aromático formado por R⁴ y R⁵, en el que R^f representa ciclohexilo;

con la condición de que cuando el sustituyente en el anillo no aromático formado por R⁴ y R⁵ sea -NH₂, -OH, -alcoxi C₁₋₆, -NHSO₂CF₃, -NHCOR^d, -NR^bR^d, -NHCOR^e, -NHCO₂-alquilen(C₁₋₃)-R^c o -NH-alquilen(C₁₋₃)-R^c, el sustituyente no está unido a un átomo de carbono adyacente a un heteroátomo. Más preferiblemente, R⁴ y R⁵, junto con el átomo de N al que están unidos, representan piperidina, 2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidina o morfolina.

En otro aspecto preferido, R⁴ y R⁵, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático de 4,5,6, 7 u 8 miembros, seleccionado de: piperidina; pirrolidina; hexametenimina (homopiperidina); morfolina; tiomorfolina; diazepina; tetrahydro-1,6-naftiridina; 2-azabicyclo[2.2.1]heptano; 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano; 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano; 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano; 2-azabicyclo[2.2.2]octano; 4,6,7,8-tetrahydro-5H-tieno[3,2-c]azepina; 1,2,5,6-tetrahidropiridina; azetidina; 2,5-dihidro-1H-pirrol; piperazina; hexahidropirimidina; tetrahydroquinolina; decahydroquinolina; tetrahydroquinoxalina; dihidroisoindol; tetrahydroisoquinolina; tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridina; 1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepina; 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano; opcionalmente sustituido con:

(i) uno o más sustituyentes seleccionados de: -NH₂, -CF₃, F, -OH, =O, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquil(C₁₋₆)-OH, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, -alquil(C₀₋₃)-CONR^bR^c, -NHSO₂CF₃, -NHCH₂COCH₂O-alquilo(C₁₋₃), -alquil(C₀₋₃)CO₂-alquilo(C₁₋₄), -CONH-alquilo(C₂₋₃)-OH, -COCH₂NR^bR^c, -COCH₂N⁺(CH₃)₃, -CH₂O-alquilo(C₁₋₃) y -CH₂SO₂-alquilo(C₁₋₃);

(ii) un grupo -NHCOR^d o -NR^bR^d,

ES 2 284 877 T3

R^d representa -alquilo C₁₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -alquil(C₁₋₆)-OH, -alquil(C₁₋₃)-CO₂H, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, -alquil(C₁₋₃)-CO₂-alquilo(C₁₋₃), -alquil(C₁₋₃)-O-alquilo(C₁₋₃) y -alquil(C₁₋₃)-CONR^bR^c;

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

5

Y representa -alquilenos C₁₋₃-, -NHCO-, -NH-alquilenos(C₁₋₃)-, -NHCO₂-alquilenos(C₁₋₃)-, -alquil(C₁₋₃)-NHCO-, alquil(C₁₋₃)-NHSO₂-, -CO- o un enlace directo,

R^e representa fenilo, piridina, pirrol, isoxazol, pirazol, pirrolidina, ciclopentilo, triazol, pirazina, furano, tiazol, imidazol, morfolina, piperazina, pirimidina, piperidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C₁₋₃, halógeno, -NH₂;

con la condición de que cuando el sustituyente en el anillo no aromático formado por R⁴ y R⁵ sea-NH₂, -OH, -alcoxi C₁₋₆, -NHSO₂CF₃, -NHCOR^d, -NR^bR^d, -NHCOR^e, o -NH-alquilen(C₁₋₃)-R^e, -NHCO₂-alquilen(C₁₋₃)-R^e, -NHCH₂COCH₂O-alquilo(C₁₋₃), el sustituyente no está unido a un átomo de carbono adyacente a un heteroátomo.

15

Más preferiblemente R⁴ y R⁵, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático de 5, 6, 7 u 8 miembros, seleccionado de: piperidina; pirrolidina; hexametilénimina (homopiperidina); morfolina; tiomorfolina; diazepina; tetrahydro-1,6-naftiridina; 2-azabicyclo[2.2.1]heptano; 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano; 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano; 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano; 2-azabicyclo[2.2.2]octano; 4,6,7,8-tetrahydro-5H-tieno[3,2-c]azepina; 1,2,5,6-tetrahidropiridina; y opcionalmente sustituido con:

20

(i) uno o más sustituyentes seleccionados de: -NH₂, -CF₃, F, -OH, =O, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquil(C₁₋₆)-OH, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, -alquil(C₀₋₃)-CO₂-alquilo(C₁₋₄), -COCH₂NR^bR^c y -COCH₂N⁺(CH₃)₃;

25

(ii) un grupo -NHCOR^d o -NR^bR^d,

R^d representa -alquilo C₁₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -alquil(C₁₋₆)-OH, -alquil(C₁₋₃)-CO₂H, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, -alquil(C₁₋₃)-CO₂-alquilo(C₁₋₃), -alquil(C₁₋₃)-O-alquilo(C₁₋₃) y -alquil(C₁₋₃)-CONR^bR^c;

30

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

Y representa -alquilenos C₁₋₃-, -NHCO-, -NH-alquilenos C₁₋₃-, -NHCO₂-alquilenos(C₁₋₃)-, -alquil(C₁₋₃)-NHSO₂- o un enlace directo,

35

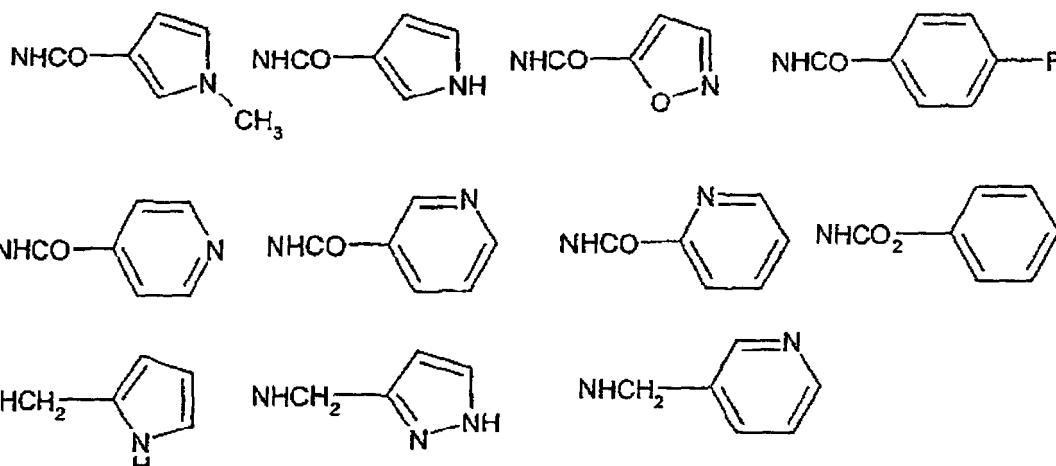
R^e representa fenilo, piridina, pirrol, isoxazol, pirazol, pirrolidina, ciclopentilo, triazol, pirazina, furano, tiazol, imidazol, morfolina, piperazina, pirimidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C₁₋₃, halógeno, -NH₂;

40

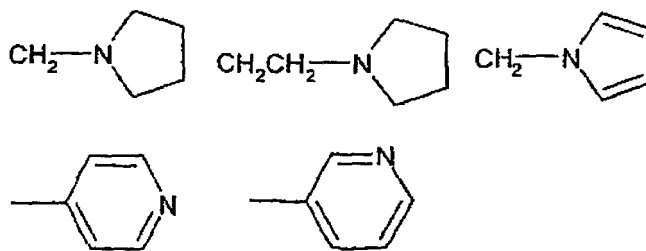
con la condición de que cuando el sustituyente en el anillo no aromático formado por R⁴ y R⁵ sea-NH₂, -OH, -alcoxi C₁₋₆, -NHCOR^d, -NR^bR^d, -NHCOR^e o -NH-alquilen(C₁₋₃)-R^e, -NHCO₂-alquilen(C₁₋₃)-R^e, el sustituyente no está unido a un átomo de carbono adyacente a un heteroátomo;

Incluso más preferiblemente R⁴ y R⁵, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático de 5, 6, 7 u 8 miembros, seleccionado de: piperidina; pirrolidina; hexametilénimina (homopiperidina); morfolina; tiomorfolina; diazepina; tetrahydro-1,6-naftiridina; 2-azabicyclo[2.2.1]heptano; 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano; 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano; 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano; 2-azabicyclo[2.2.2]octano; opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: -CH₃, =O, -NH₂, F, -CH₂OH, -CH₂CH₂NHCH₃, -NHCO-alquilo(C₁₋₃), -NHCOC≡CH, -NHCOC₂H₄CO₂H; -NHCOC₂H₄N(CH₃)₂, -NHCO-alquilo(C₁₋₃)-CO₂CH₃,

50



65



con la condición de que cuando el sustituyente en el anillo no aromático formado por R^4 y R^5 sea $-NH_2$, $NHCO_2$ -alquilen(C_{1-3})- R^e , $-NHCO$ - o $-NHCH_2$ -, el sustituyente no está unido a un átomo de carbono del anillo adyacente a un heteroátomo.

Cuando R^6 representa un grupo bicíclico condensado $-R^gR^h$:

Preferiblemente, R^g representa fenilo o tiofeno, más preferiblemente fenilo. Preferiblemente, R^g no está sustituido. Cuando R^g es tiofeno, preferiblemente está unido a un grupo sulfonilo en la posición 2.

Preferiblemente, R^h representa fenilo. Preferiblemente, R^h está sustituido con halógeno, más preferiblemente Cl. Preferiblemente, R^h está monosustituido.

Cuando R^6 representa un grupo $-R^g-R^h$:

Preferiblemente, R^g representa tiofeno o fenilo, más preferiblemente tiofeno. Preferiblemente, R^g no está sustituido. Cuando R^g es tiofeno, preferiblemente está unido a un grupo sulfonilo en la posición 2.

Preferiblemente, R^h representa tiofeno o fenilo, más preferiblemente tiofeno. Preferiblemente, R^h está sustituido con halógeno, más preferiblemente Cl. Preferiblemente, R^h está monosustituido.

Cuando R^6 representa un grupo $-Z-R^h$:

Preferiblemente, Z representa -alqueniilo C_{2-3} -, más preferiblemente $-CH=CH-$.

Preferiblemente, R^h representa fenilo. Preferiblemente, R^h está sustituido con halógeno, más preferiblemente Cl. Preferiblemente, R^h está monosustituido.

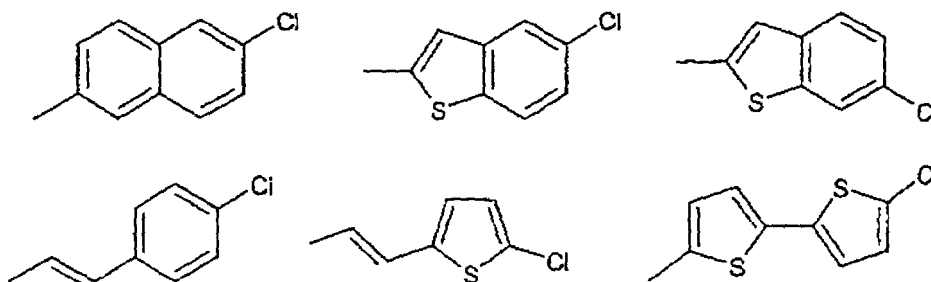
(iii) En otro aspecto preferido, R^6 representa:

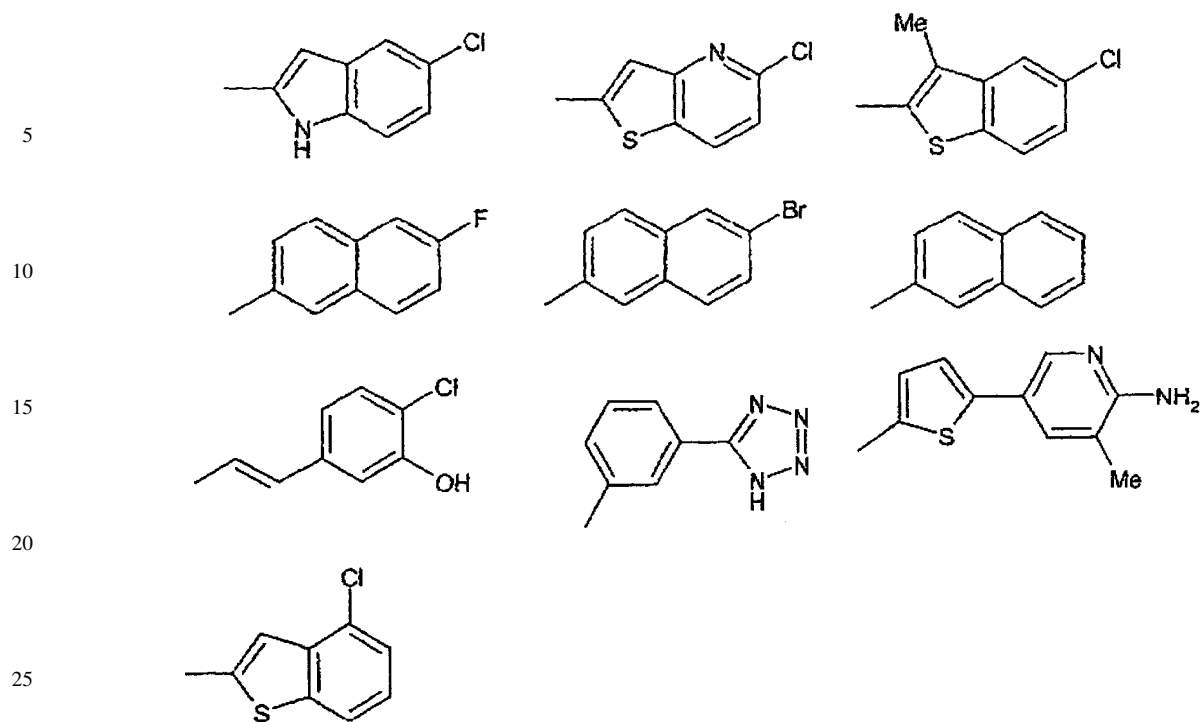
(i) un grupo bicíclico condensado $-R^gR^h$ en el que R^g representa fenilo, tiofeno, imidazol, tiazol, pirrol o furano opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C_{1-3} y R^h representa fenilo o piridina opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno y $-OH$;

(ii) un grupo $-R^g-R^h$ en el que R^g representa tiofeno o fenilo y R^h representa fenilo, piridina, tiofenilo, tiadiazol, tetrazol, isoxazol o furano opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C_{1-3} , halógeno, $-NH_2$, $-O$ -alquilo(C_{1-3}) y $-OH$;

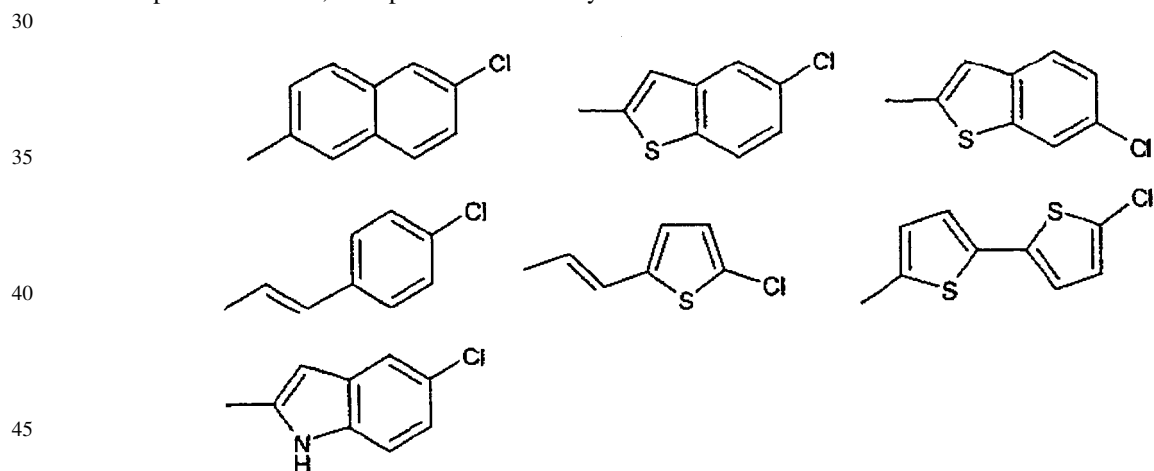
(iii) un grupo $-Z-R^h$ en el que Z representa -alquenileno C_{2-3} - o un enlace directo, en el que R^h representa fenilo o tiofeno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, OH y $-CN$.

Preferiblemente, R^6 representa un sustituyente seleccionado de:

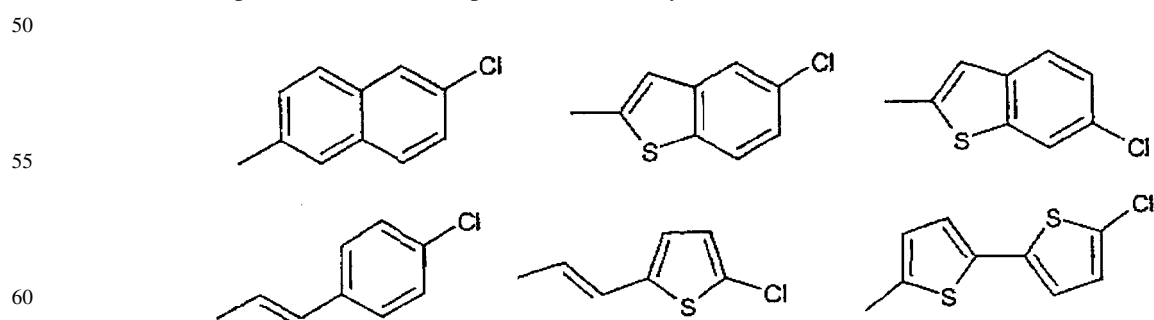




Más preferiblemente, R⁶ representa un sustituyente seleccionado de:



Incluso más preferiblemente, R⁶ representa un sustituyente seleccionado de:



Lo más preferiblemente, R⁶ representa (clorotienil)eteno.

65 En otro aspecto de la invención, R⁶ representa cloronaftileno, clorobenzotiofeno, clorobitiofeno o clorofeniletano. Más preferiblemente, A representa un grupo seleccionados de: 6-cloronaftilo, 5'-cloro-2,2'-bitiofeno, (4-clorofenil) eteno, 6-cloro-1-benzotiofeno.

ES 2 284 877 T3

Hay que entender que la presente invención cubre todas las combinaciones de grupos adecuados, convenientes y preferidos descritos en lo que antecede.

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

R^1 representa hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{3-6} , -alquil(C_{2-3})- NR^bR^a , -alquil(C_{2-3})- $NHCOR^a$, fenilo o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros, o R^1 representa un grupo X-W en el que X representa -alqueno C_{1-3} y W representa -CN, - CO_2H , - $CONR^bR^c$, -CO-alquilo(C_{1-6}), - CO_2 -alquilo(C_{1-6}), o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S.

R^2 y R^3 representan de forma independiente hidrógeno o -alquilo C_{1-3} , con la condición de que uno de R^2 y R^3 sea -alquilo C_{1-3} y el otro sea hidrógeno;

R^4 y R^5 , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, seleccionado de: piperidina; pirrolidina; hexametenimina (homopiperidina); morfolina; tiomorfolina; diazepina; tetrahydro-1,6-naftiridina; 2-azabicyclo[2.2.1]heptano; 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano; 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano; 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano; 2-azabicyclo[2.2.2]-octano; 4,6,7,8-tetrahydro-5H-tieno[3,2-c]azepina; 1,2,5,6-tetrahidropiridina; azetidina; 2,5-dihidro-1H-pirrol; piperazina; hexahidropirimidina; tetrahydroquinolina; decahydroquinolina; tetrahydroquinoxalina; dihidroisoindol; tetrahydroisoquinolina; tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridina; 1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepina; 2,5-diazabicyclo[2.2.1]-heptano; 3,5,6,7-tetrahydro-4H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina; 2,3-dihidro-1H-indol; opcionalmente sustituido con:

(i) uno o más sustituyentes seleccionados de: - NH_2 , - CF_3 , F, -OH, =O, -alquilo C_{1-6} , -alcoxi C_{1-6} , -alquil(C_{1-6})-OH, -alquil(C_{1-3})- NR^bR^c , -alquil(C_{0-3})- $CONR^bR^c$, - $NHSO_2CF_3$, - $NHCH_2COCH_2O$ -alquilo(C_{1-3}), -alquil(C_{0-3})- CO_2 -alquilo(C_{1-4}), - $CONH$ -alquil(C_{2-3})-OH, - $COCH_2NR^bR^c$, - $COCH_2N^+(CH_3)_3$, - CH_2O -alquilo(C_{1-3}) y - CH_2SO_2 -alquilo(C_{1-3});

(ii) un grupo - $NHCOR^d$ o - NR^bR^d ,

R^d representa -alquilo C_{1-6} , -alquino C_{2-6} , -alquil(C_{1-6})-OH, -alquil(C_{1-3})- CO_2H , -alquil(C_{1-3})- NR^bR^c , -alquil(C_{1-3})- CO_2 -alquilo(C_{1-3}), -alquil(C_{1-3})-O-alquilo(C_{1-3}) y -alquil(C_{1-3})- $CONR^bR^c$;

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

Y representa -alqueno C_{1-3} , - $NHCO$ -, -NH-alqueno(C_{1-3})-, - $NHCO_2$ -alqueno(C_{1-3})-, -alquil(C_{1-3})- $NHCO$ -, -alquil(C_{1-3})- $NHSO_2$ -, - $CH_2NHSO_2CH_2$ -, -CO- o un enlace directo,

R^e representa fenilo, piridina, pirrol, isoxazol, pirazol, pirrolidina, ciclopentilo, triazol, pirazina, furano, tiazol, imidazol, morfolina, piperazina, pirimidina, piperidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C_{1-3} , halógeno, - NH_2 ;

con la condición de que cuando el sustituyente en el anillo aromático formado por R^4 y R^5 sea - NH_2 , -OH, -alcoxi C_{1-6} , - $NHSO_2CF_3$, - $NHCOR^d$, - NR^bR^d , - $NHCOR^e$, o -NH-alqueno(C_{1-3})- R^e , - $NHCO_2$ -alqueno(C_{1-3})- R^e , - $NHCH_2COCH_2O$ -alquilo(C_{1-3}), el sustituyente no está unido a un átomo de carbono adyacente a un heteroátomo;

R^a representa hidrógeno, -alquilo C_{1-3} , fenilo o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y el fenilo o grupo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-3} , -alquil(C_{1-3})-OH, halógeno, -CN, - CF_3 , - NH_2 , - CO_2H y -OH;

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

R^6 representa:

(i) un grupo bicíclico condensado - R^gR^h en el que R^g representa fenilo, tiofeno, imidazol, tiazol, pirrol o furano opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C_{1-3} y R^h representa fenilo o piridina opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno y -OH;

(ii) un grupo - R^gR^h en el que R^g representa tiofeno o fenilo y R^h representa fenilo, piridina, tiofenilo, tiadiazol, tetrazol, isoxazol o furano opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C_{1-3} , halógeno, - NH_2 , -O-alquilo(C_{1-3}) y -OH;

(iii) un grupo -Z- R^h en el que Z representa -alqueno C_{2-3} o un enlace directo, en el que R^h representa fenilo o tiofeno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: halógeno, OH y -CN;

y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

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

R^1 representa hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{3-6} , -alquil(C_{2-3})- NR^bR^a , -alquil(C_{2-3})- $NHCOR^a$, fenilo o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros, o R^1 representa un grupo X-W en el que X representa -alqueno C_{1-3} - y W representa -CN, - CO_2H , - $CONR^bR^c$, -CO-alquilo(C_{1-6}), - CO_2 -alquilo(C_{1-6}) o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S.

R^2 y R^3 representan de forma independiente hidrógeno o -alquilo C_{1-3} , con la condición de que uno de R^2 y R^3 sea -alquilo C_{1-3} y el otro sea hidrógeno;

R^4 y R^5 , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, seleccionado de: piperidina; pirrolidina; hexametenimina (homopiperidina); morfolina; tiomorfolina; diazepina; tetrahidro-1,6-naftiridina; 2-azabicyclo[2.2.1]heptano; 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano; 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano; 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano; 2-azabicyclo[2.2.2]-octano; 4,6,7,8-tetrahidro-5H-tieno[3,2-c]azepina; 1,2,5,6-tetrahidropiridina; azetidina; 2,5-dihidro-1H-pirrol; piperazina; hexahidropirimidina; tetrahidroquinolina; decahidroquinolina; tetrahidroquinoxalina; dihidroisoindol; tetrahidroisoquinolina; tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina; 1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepina; 2,5-diazabicyclo[2.2.1]-heptano; opcionalmente sustituido con:

(i) uno o más sustituyentes seleccionados de: - NH_2 , - CF_3 , F, -OH, =O, -alquilo C_{1-6} , -alcoxi C_{1-6} , -alquil(C_{1-6})-OH, -alquil(C_{1-3})- NR^bR^c , -alquil(C_{0-3})- $CONR^bR^c$, - $NHSO_2CF_3$, - $NHCH_2COCH_2O$ -alquilo(C_{1-3}), -alquil(C_{0-3}) CO_2 -alquilo(C_{1-4}), - $CONH$ -alquil(C_{2-3})-OH, - $COCH_2NR^bR^c$, - $COCH_2N^+(CH_3)_3$, - CH_2O -alquilo(C_{1-3}) y - CH_2SO_2 -alquilo(C_{1-3});

(ii) un grupo - $NHCOR^d$ o - NR^bR^d ,

R^d representa -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{2-6} , -alquil(C_{1-6})-OH, -alquil(C_{1-3})- CO_2H , -alquil(C_{1-3})- NR^bR^c , -alquil(C_{1-3})- CO_2 -alquilo(C_{1-3}), -alquil(C_{1-3})-O-alquilo(C_{1-3}) y -alquil(C_{1-3})- $CONR^bR^c$;

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

Y representa -alqueno C_{1-3} -, - $NHCO$ -, -NH-alqueno(C_{1-3})-, - $NHCO_2$ -alqueno(C_{1-3})-, -alquil(C_{1-3})- $NHCO$ -, alquil(C_{1-3})- $NHSO_2$ -, -CO- o un enlace directo,

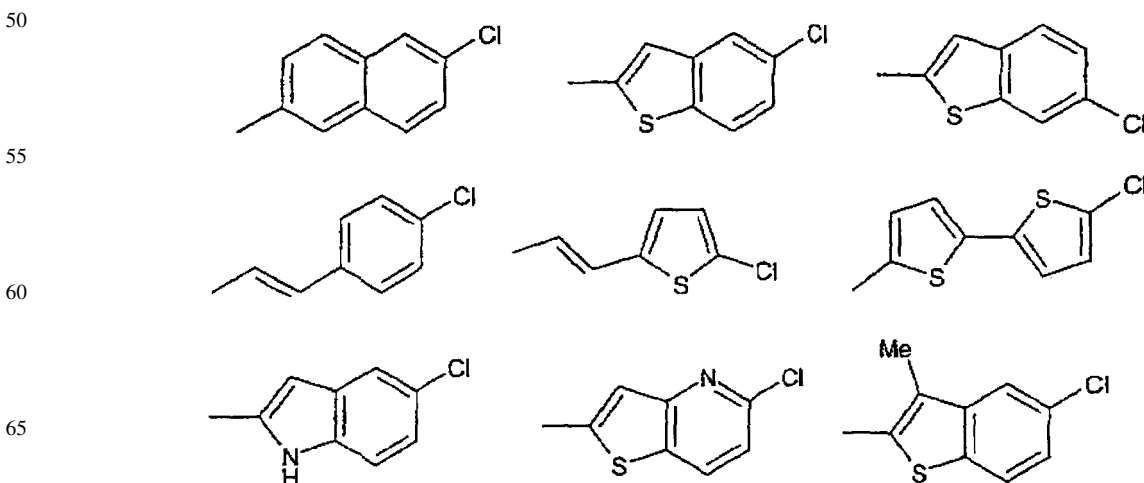
R^e representa fenilo, piridina, pirrol, isoxazol, pirazol, pirrolidina, ciclopentilo, triazol, pirazina, furano, tiazol, imidazol, morfolina, piperazina, pirimidina, piperidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C_{1-3} , halógeno, - NH_2 ;

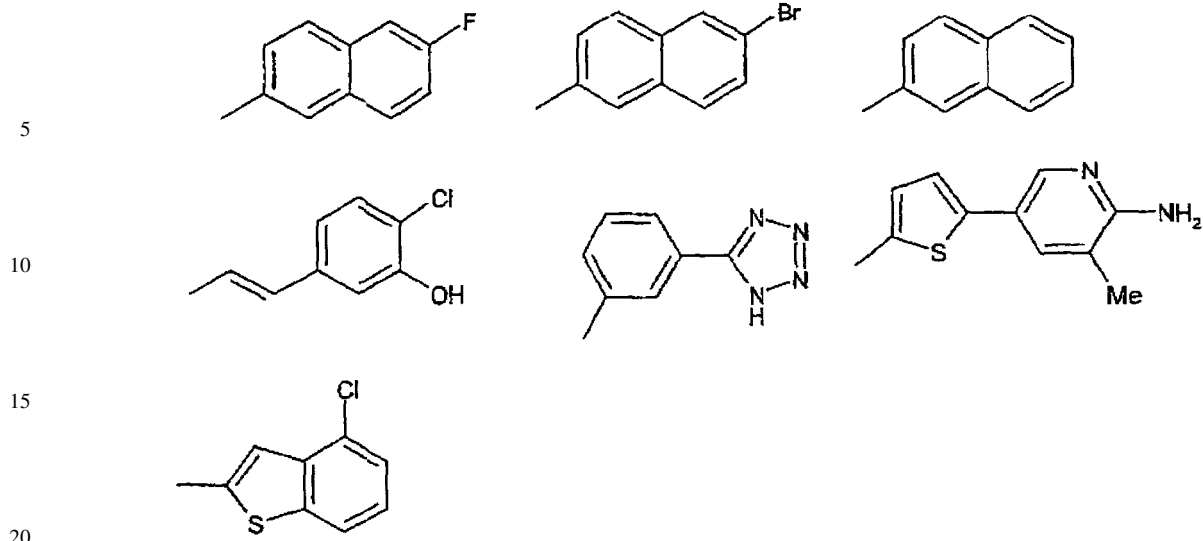
con la condición de que cuando el sustituyente en el anillo aromático formado por R^4 y R^5 sea - NH_2 , -OH, -alcoxi C_{1-6} , - $NHSO_2CF_3$, - $NHCOR^d$, - NR^bR^d , - $NHCOR^e$, o -NH-alqueno(C_{1-3})- R^e , - $NHCO_2$ -alqueno(C_{1-3})- R^e , - $NHCH_2COCH_2O$ -alquilo(C_{1-3}), el sustituyente no está unido a un átomo de carbono adyacente a un heteroátomo;

R^a representa hidrógeno, -alquilo C_{1-3} , fenilo o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y el fenilo o grupo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-3} , -alquil(C_{1-3})-OH, halógeno, -CN, - CF_3 , - NH_2 , - CO_2H y -OH;

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

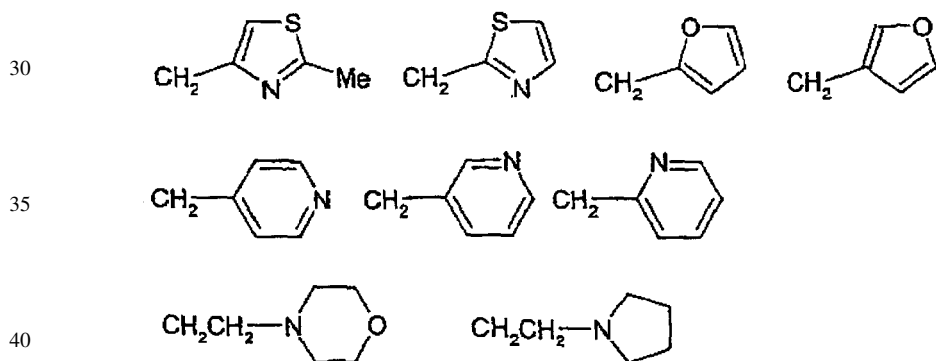
R^6 representa un sustituyente seleccionado de:





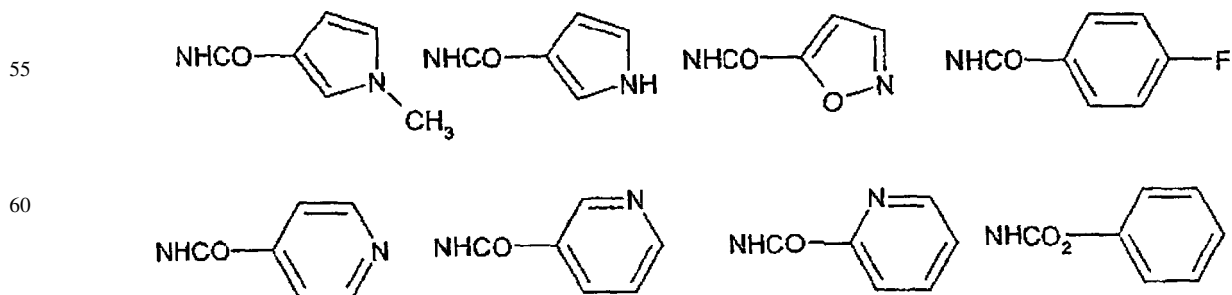
y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

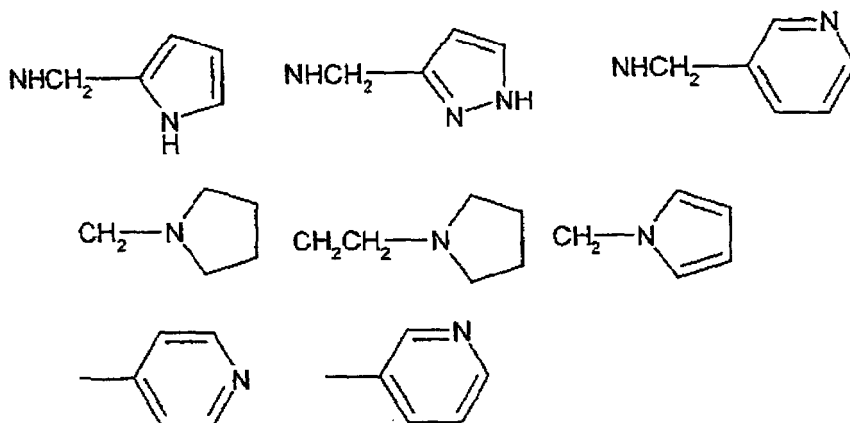
En un aspecto incluso más preferido, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), en la que: R¹ representa un grupo seleccionado de: hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂NHCOCH₃, -CH₂CN, -CH₂CO₂H, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CO₂t-butilo, -CH₂CONH₂, -CH₂COCH₂CH₃, -CH₂COt-butilo,



R² y R³ representan de forma independiente hidrógeno o -alquilo C₁₋₃, con la condición de que uno de R² y R³ sea -alquilo C₁₋₃ y el otro sea hidrógeno;

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático de 5, 6, 7, 8 miembros, seleccionado de: piperidina; pirrolidina; hexametenimina (homopiperidina); morfolina; tiomorfolina; diazepina; tetrahydro-1,6-naftiridina; 2-azabicyclo[2.2.1]heptano; 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano; 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano; 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano; 2-azabicyclo[2.2.2]octano; opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de: -CH₃, =O, -NH₂, F, -CH₂OH, -CH₂CH₂NHCH₃, -NHCO-alquilo(C₁₋₃), -NHCOC≡CH, -NHCOCH₂CH₂CO₂H; -NHCOCH₂N(CH₃)₂, -NHCO-alquil(C₁₋₃)-CO₂CH₃,



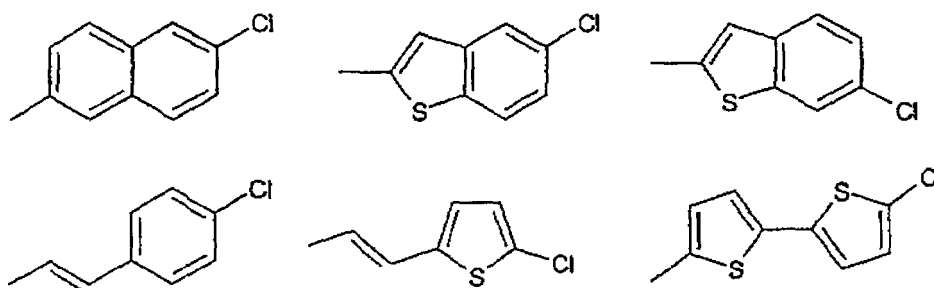


20 con la condición de que cuando el sustituyente en el anillo no aromático formado por R^4 y R^5 sea $-NH_2$, $NHCO_2$ -alquilen(C_{1-3})- R^c , $-NHCO$ - o $-NHCH_2$ -, el sustituyente no está unido a un átomo de carbono del anillo adyacente a un heteroátomo.

25 R^a representa hidrógeno, -alquilo C_{1-3} , fenilo o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y el fenilo o grupo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-3} , -alquil(C_{1-3})-OH, halógeno, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, $-CO_2H$ y -OH;

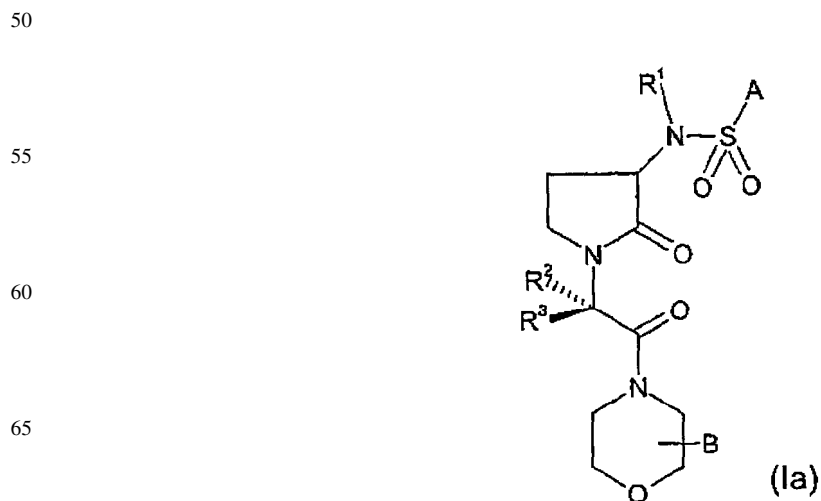
R^b y R^c representan de forma independiente hidrógeno o -alquilo C_{1-3} ;

30 R^6 representa un sustituyente seleccionado de:



45 y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

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



ES 2 284 877 T3

en la que:

5 R^1 representa hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -alquenilo C_{2-6} o un grupo X-W, en el que X representa -alquileo C_{1-3} y W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -CO-alquilo(C_{1-6}), -CO₂-alquilo(C_{1-6}), fenilo o grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, seleccionado de O, N o S, y el grupo fenilo o grupo heterocíclico aromático están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-3} , -alquil(C_{1-3})-OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

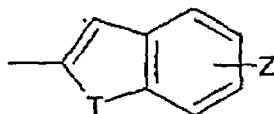
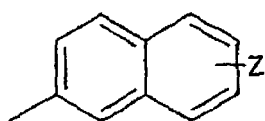
10 R^2 y R^3 representan de forma independiente hidrógeno, -alquilo C_{1-3} o -CF₃, con la condición de que cuando uno de R^2 y R^3 es -alquilo C_{1-3} o -CF₃, el otro es hidrógeno;

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

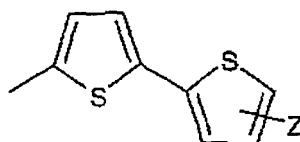
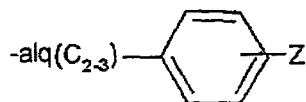
15 A representa un grupo seleccionado de:

15

20



25



30

Z representa un sustituyente halógeno opcional,

35 alq representa alquileo o alquenileno,

T representa un heteroátomo seleccionado de S o N;

40 B representa uno o más sustituyentes opcionales en átomos de carbono del anillo, seleccionados de: (i) uno o más sustituyentes seleccionados de -CF₃, -F, =O, -CO₂H, -alquilo C_{1-6} , -alquil(C_{1-6})-OH, -alquil(C_{1-3})-NR^bR^c, -alquil(C_{0-3})-CONR^bR^c y -alquil(C_{0-3})-CO₂-alquilo(C_{1-3});

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

45 Y representa -alquileo C_{1-3} , -CO-, -alquil(C_{1-3})-NH-, -alquil(C_{1-3})-NHCO-, -alquil(C_{1-3})-NHSO₂-, -CH₂NHSO₂CH₂- o un enlace directo,

50 R^e representa fenilo, un cicloalquilo de 5 ó 6 miembros o un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-3} , -alquil(C_{1-3})-OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH; o

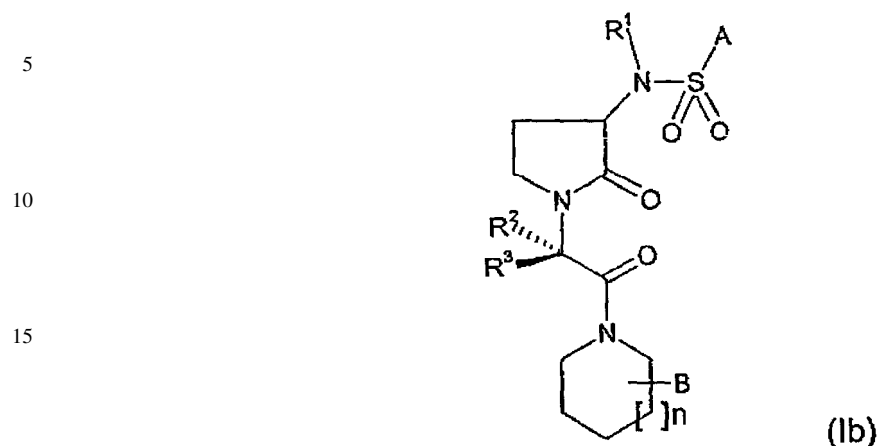
55 (iii) un segundo anillo R^f que está condensado con el anillo heterocíclico, en el que R^f representa fenilo, un grupo cicloalquilo de 5 ó 6 miembros o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y el grupo bicíclico condensado está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-3} , -alquil(C_{1-3})-OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

60

65

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (Ib):



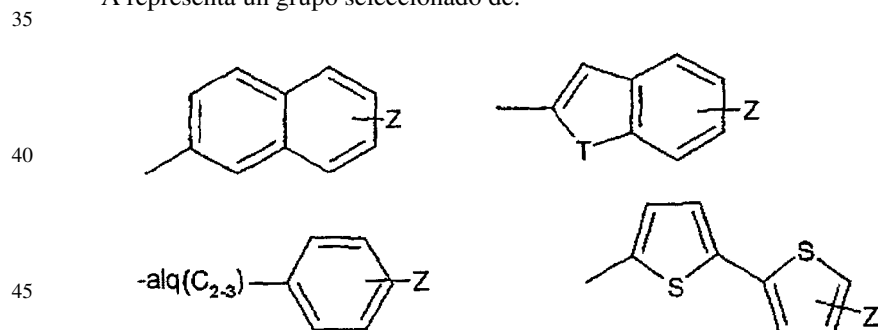
en la que:

25 R^1 representa hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{2-6} o un grupo X-W, en el que X representa -alqueno C_{1-3} y W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -CO-alquilo(C_{1-6}), -CO₂-alquilo(C_{1-6}), fenilo o grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo, seleccionado de O, N o S, y el grupo fenilo o grupo heterocíclico aromático están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-3} , -alquil(C_{1-3})-OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

30 R^2 y R^3 representan de forma independiente hidrógeno, -alquilo C_{1-3} o -CF₃, con la condición de que cuando uno de R^2 y R^3 es -alquilo C_{1-3} o -CF₃, el otro es hidrógeno;

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

A representa un grupo seleccionado de:



Z representa un sustituyente halógeno opcional,

alq representa alqueno o alquenoileno,

T representa un heteroátomo seleccionado de S o N;

n representa 0 ó 1;

B representa uno o más sustituyentes opcionales en átomos de carbono del anillo, seleccionados de:

60 (i) uno o más sustituyentes seleccionados de: -NH₂, -CF₃, F, -OH, =O, -CO₂H, -alquilo C_{1-6} , -alcoxi C_{1-6} , -alquil (C_{1-6})-OH, -(alquil C_{1-3})NR^bR^c, -(alquil C_{0-3})CONR^bR^c, -NHSO₂CF₃, -NHSO₂-alquil(C_{0-3})R^a y -alquil(C_{0-3})-CO₂-alquilo(C_{1-3});

65 R^a representa hidrógeno, -alquilo C_{1-3} , fenilo o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y el fenilo o grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-3} , -alquil(C_{1-3})-OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

(ii) un grupo -NHCOR^d o -NR^bR^d,

ES 2 284 877 T3

R^d representa -alquilo C₁₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquil(C₁₋₆)-OH, -alquil(C₁₋₃)-CO₂H, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, -alquil(C₁₋₃)-CO₂-alquilo(C₁₋₃) o -alquil(C₁₋₃)-CONR^bR^c;

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

5

Y representa -alquilenos C₁₋₃-, -NHCO-, -NHCO₂-alquilenos(C₁₋₃)-, -NH-alquilenos(C₁₋₃)-, -CO-, -alquil(C₁₋₃)-NH-, -alquil(C₁₋₃)-NHCO-, -alquil(C₁₋₃)-NHSO₂-, -CH₂NHSO₂CH₂- o un enlace directo,

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

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

con la condición de que cuando B es -NH₂, -OH, -alcoxi C₁₋₆, -NHSO₂CF₃, -NHSO₂-alquil(C₀₋₃)R^a, -NHCOR^d, -NR^bR^d, -NHCOR^e, -NHCO₂-alquilen(C₁₋₃)-R^e o -NH-alquilen(C₁₋₃)-R^e, no está unido a un átomo de carbono del anillo adyacente a un heteroátomo;

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25

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

R¹ representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -alquil(C₂₋₃)-OH, -alquil(C₂₋₃)-NR^bR^a, -alquil(C₂₋₃)-NHCOR^a, -alquil(C₂₋₃)-NHCO₂R^b, -alquil(C₂₋₃)-NHSO₂R^b, -alquil(C₂₋₃)-NHCONR^bR^c, o un grupo X-W;

30

X representa -alquilenos C₁₋₃-, propenileno, propinileno;

W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -CO-alquilo(C₁₋₆), -CO₂-alquilo(C₁₋₆), -CO₂-alqueno(C₂₋₆), -OCONR^bR^c, -O-alquilo(C₁₋₆), -OCH₂fenilo, fenilo o un grupo heterocíclico aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y el fenilo o grupo heterocíclico aromático están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -alquil(C₁₋₃)-OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

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

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional, y opcionalmente sustituido con:

45

(i) uno o más sustituyentes seleccionados de -NH₂, -CF₃, -OH, -CO₂H, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquil(C₁₋₆)-OH, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, -alquil(C₀₋₃)-CONR^bR^c y NHSO₂CF₃;

(ii) un grupo -NHCOR^d o -NR^bR^d,

50

R^d representa -alquilo C₁₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -alquil(C₁₋₆)-OH, -alquil(C₁₋₃)-CO₂H, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, -alquil(C₁₋₃)-CO₂CH₃ o -alquil(C₁₋₃)-CONR^bR^c;

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

55

Y representa -alquilenos C₁₋₃-, -NHCO-, -NHCO₂-alquilenos(C₁₋₃)-, -NH-alquilenos(C₁₋₃)- o -alquil(C₁₋₃)-NHSO₂-,

R^e representa imidazol, pirrol, pirazol, piridina, pirimidina, furano, oxazol, 1,2,4-triazol, fenilo o pirrolidina opcionalmente sustituido con -alquilo C₁₋₃, NH₂ o -alquil(C₁₋₃)-OH; con la condición de que cuando el sustituyente en el anillo no aromático formado por R⁴ y R⁵ sea -NH₂, -OH, -alcoxi C₁₋₆, -NHSO₂CF₃, -NHCOR^d, -NR^bR^d, -NHCOR^e, -NHCO₂-alquilen(C₁₋₃)-R^e o -NH-alquilen(C₁₋₃)-R^e, el sustituyente no está unido a un átomo de carbono adyacente a un heteroátomo;

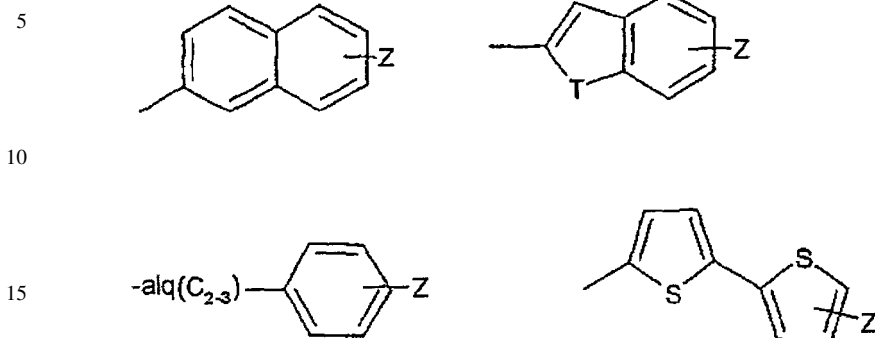
60

R^b y R^c representan de forma independiente hidrógeno o -alquilo C₁₋₃;

65

ES 2 284 877 T3

R⁶ representa un grupo seleccionado de:



Z representa un sustituyente halógeno opcional,

alq representa alquileo o alquenileno,

T representa un heteroátomo seleccionado de S o N;

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

R¹ representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆ o un grupo X-W en el que X representa alquileo C₁₋₃ y W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -CO-alquilo(C₁₋₆), -CO₂-alquilo(C₁₋₆), o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S;

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

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional, y opcionalmente sustituido con:

uno o más sustituyentes seleccionados de -NH₂, -CF₃, -OH, -CO₂H, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquil(C₁₋₆)-OH, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, -alquil(C₀₋₃)-CONR^bR^c y -NHSO₂CF₃;

(ii) un grupo -NHCOR^d o -NR^bR^d,

R^d representa -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquil(C₁₋₆)-OH, -alquil(C₁₋₆)-CO₂H, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, -alquil(C₁₋₃)-CO₂CH₃ o -alquil(C₁₋₃)-CONR^bR^c;

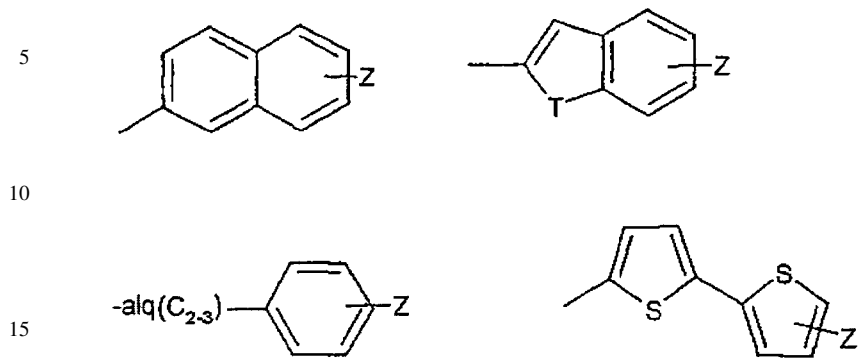
(iii) un grupo -Y-R^e,

Y representa -alquileo C₁₋₃-, -NHCO-, -NHCO₂-alquileo(C₁₋₃)- o -NH-alquileo(C₁₋₃)-, -alquil(C₁₋₃)-NHSO₂-,

R^e representa imidazol, pirrol, pirazol, piridina, pirimidina, furano, oxazol, 1,2,4-triazol, fenilo o pirrolidina opcionalmente sustituido con-alquilo C₁₋₃, NH₂ o -alquil(C₁₋₃)-OH; con la condición de que cuando el sustituyente en el anillo no aromático formado por R⁴ y R⁵ sea -NH₂, -OH, -alcoxi C₁₋₆, -NHSO₂CF₃, -NHCOR^d, -NR^bR^d, -NHCOR^e, -NHCO₂-alquileo(C₁₋₃)-R^e o -NH-alquileo(C₁₋₃)-R^e, el sustituyente no está unido a un átomo de carbono adyacente a un heteroátomo;

R^b y R^c representan de forma independiente hidrógeno o -alquilo C₁₋₃;

R⁶ representa un grupo seleccionado de:



Z representa un sustituyente halógeno opcional,

20 alq representa alquileo o alquenileo,

T representa un heteroátomo seleccionado de S o N.

25 La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I) en la que:

R¹ representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -alquil(C₂₋₃)-OH, -alquil(C₂₋₃)-NR^bR^a, -alquil(C₂₋₃)-NHCOR^a, -alquil(C₂₋₃)-NHCO₂R^b, -alquil(C₂₋₃)-NHSO₂R^b, -alquil(C₂₋₃)-NHCONR^bR^c, o un grupo X-W;

30 X representa -alquileo C₁₋₃-, propenileo, propinileo;

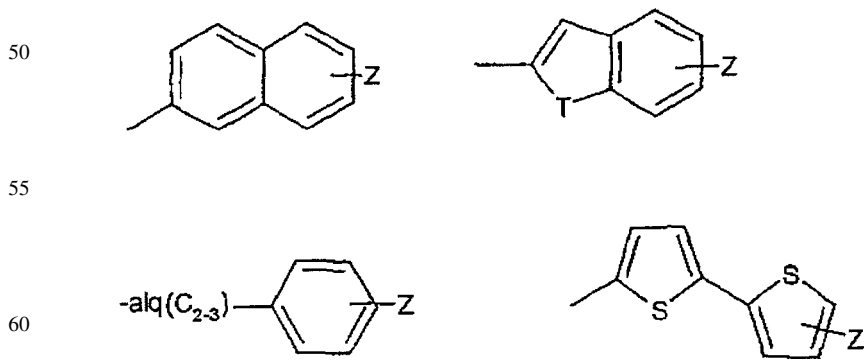
35 W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -CO-alquilo(C₁₋₆), -CO₂-alquilo(C₁₋₆), -CO₂-alquenilo(C₂₋₆), -OCONR^bR^c, -O-alquilo(C₁₋₆), -OCH₂fenilo, fenilo o un grupo heterocíclico aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y el fenilo o grupo heterocíclico aromático están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -alquil(C₁₋₃)-OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

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

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de N al que están unidos, representan piperidina, 2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidina o morfolina;

45 R^b y R^c representan de forma independiente hidrógeno o -alquilo C₁₋₃;

R⁶ representa un grupo seleccionado de:



Z representa un sustituyente halógeno opcional,

65 alq representa alquileo o alquenileo,

T representa un heteroátomo seleccionado de S o N.

ES 2 284 877 T3

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

5 R^1 representa hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{2-6} , -alquino C_{2-6} , -alquil(C_{2-3})-OH, -alquil(C_{2-3})- NR^bR^a , -alquil(C_{2-3})- $NHCOR^a$, -alquil(C_{2-3})- $NHCO_2R^b$, -alquil(C_{2-3})- $NHSO_2R^b$, -alquil(C_{2-3})- $NHCONR^bR^c$, o un grupo X-W;

X representa -alquileo C_{1-3} -, propenileno, propinileno;

10 W representa -CN, - CO_2H , - $CONR^bR^c$, -CO-alquilo(C_{1-6}), - CO_2 -alquilo(C_{1-6}), - CO_2 -alqueno(C_{2-6}), - $OCOR^bR^c$, -O-alquilo(C_{1-6}), - OCH_2 fenilo, fenilo o un grupo heterocíclico aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y el fenilo o grupo heterocíclico aromático están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C_{1-3} , -alcoxi C_{1-3} , -alquil(C_{1-3})-OH, halógeno, -CN, - CF_3 , - NH_2 , - CO_2H y -OH;

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

20 R^4 y R^5 , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional, y opcionalmente sustituido con:

uno o más sustituyentes seleccionados de - NH_2 , - CF_3 , -OH, - CO_2H , -alquilo C_{1-6} , -alcoxi C_{1-6} , -alquil(C_{1-6})-OH, -alquil(C_{1-3})- NR^bR^c , -alquil(C_{0-3})- $CONR^bR^c$ o - $NHSO_2CF_3$;

25 (ii) un grupo - $NHCOR^d$ o - NR^bR^d ,

R^d representa -alquilo C_{1-6} , -alquino C_{2-6} , -alquil(C_{1-6})-OH, -alquil(C_{1-6})- CO_2H , -alquil(C_{1-3})- NR^bR^c , -alquil(C_{1-3})- CO_2CH_3 o -alquil(C_{1-3})- $CONR^bR^c$;

30 (iii) un grupo -Y- R^e ,

Y representa -alquileo C_{1-3} -, - $NHCO$ -, - $NHCO_2$ -alquileo(C_{1-3})-, -NH-alquileo(C_{1-3})- o -alquil(C_{1-3})- $NHSO_2$ -,

35 R^e representa imidazol, pirrol, pirazol, piridina, pirimidina, furano, oxazol, 1,2,4-triazol, fenilo o pirrolidina opcionalmente sustituido con -alquilo C_{1-3} , NH_2 o -alquil(C_{1-3})-OH; con la condición de que cuando el sustituyente en el anillo no aromático formado por R^4 y R^5 sea - NH_2 , -OH, -alcoxi C_{1-6} , - $NHSO_2CF_3$, - $NHCOR^d$, - NR^bR^d , - $NHCOR^e$, - $NHCO_2$ -alquileo(C_{1-3})- R^e o -NH-alquileo(C_{1-3})- R^e , el sustituyente no está unido a un átomo de carbono adyacente a un heteroátomo;

40 R^b y R^c representan de forma independiente hidrógeno o -alquilo C_{1-3} ;

R^6 representa 6-cloronaftilo, 5'-cloro-2,2'-bitiofeno, (4-clorofenil)eteno o 6-cloro-1-benzotiofeno.

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

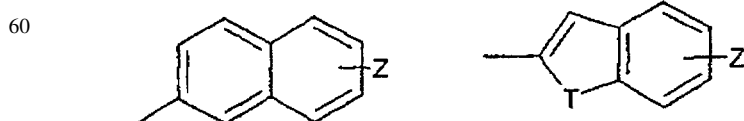
45 R^1 representa hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{2-6} o un grupo X-W en el que X representa -alquileo C_{1-3} - y W representa -CN, - CO_2H , - $CONR^bR^c$, -CO-alquilo(C_{1-6}), - CO_2 -alquilo(C_{1-6}), o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S;

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

R^4 y R^5 , junto con el átomo de N al que están unidos, representan piperidina, 2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidina o morfolina;

55 R^b y R^c representan de forma independiente hidrógeno o -alquilo C_{1-3} ;

R^6 representa un grupo seleccionado de:





Z representa un sustituyente halógeno opcional,

10 alq representa alquileno o alquenileno,

T representa un heteroátomo seleccionado de S o N;

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

15 R¹ representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆ o un grupo X-W en el que X representa-alquileno C₁₋₃- y W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -CO-alquilo(C₁₋₆), -CO₂-alquilo(C₁₋₆) o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S;

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

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional, y opcionalmente sustituido con:

25 uno o más sustituyentes seleccionados de -NH₂, -CF₃, -OH, -CO₂H, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquil(C₁₋₆)-OH, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, -alquil(C₀₋₃)-CONR^bR^c y -NHSO₂CF₃;

(ii) un grupo -NHCOR^d o -NR^bR^d,

30 R^d representa -alquilo C₁₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -alquil(C₁₋₆)-OH, -alquil(C₁₋₆)-CO₂H, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, -alquil(C₁₋₃)-CO₂CH₃ o -alquil(C₁₋₃)-CONR^bR^c;

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

35 Y representa -alquileno C₁₋₃-, -NHCO-, -NHCO₂-alquileno(C₁₋₃)-, -NH-alquileno(C₁₋₃)- o -alquil(C₁₋₃)-NHSO₂-,

R^e representa imidazol, pirrol, pirazol, piridina, pirimidina, furano, oxazol, 1,2,4-triazol, fenilo o pirrolidina opcionalmente sustituido con -alquilo C₁₋₃, NH₂ o -alquil(C₁₋₃)-OH; con la condición de que cuando el sustituyente en el anillo no aromático formado por R⁴ y R⁵ sea -NH₂, -OH, -alcoxi C₁₋₆, -NHSO₂CF₃, -NHCOR^d, -NR^bR^d, -NHCOR⁶, -NHCO₂-alquilen(C₁₋₃)-R^e o -NH-alquilen(C₁₋₃)-R^e, el sustituyente no está unido a un átomo de carbono adyacente a un heteroátomo;

45 R^b y R^c representan de forma independiente hidrógeno o -alquilo C₁₋₃;

R⁶ representa 6-cloronaftilo, 5'-cloro-2,2'-bitiofeno, (4-clorofenil)eteno o 6-cloro-1-benzotiofeno.

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

50 R¹ representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alquenilo C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -alquil(C₂₋₃)-OH, -alquil(C₂₋₃)-NR^bR^a, -alquil(C₂₋₃)-NHCOR^a, -alquil(C₂₋₃)-NHSO₂R^b, -alquil(C₂₋₃)-NHSO₂R^b, -alquil(C₂₋₃)-NHCONR^bR^c, o un grupo X-W;

X representa -alquileno C₁₋₃-, propenileno, propinileno;

55 W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -CO-alquilo(C₁₋₆), -CO₂-alquilo(C₁₋₆), -CO₂-alquenilo(C₂₋₆), -OCONR^bR^c, -O-alquilo(C₁₋₆), -OCH₂fenilo, fenilo o un grupo heterocíclico aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y el fenilo o grupo heterocíclico aromático están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -alquil(C₁₋₃)-OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

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

65 R⁴ y R⁵, junto con el átomo de N al que están unidos, representan piperidina, 2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidina o morfolina;

R^b y R^c representan de forma independiente hidrógeno o -alquilo C₁₋₃;

ES 2 284 877 T3

R⁶ representa 6-cloronaftilo, 5'-cloro-2,2'-bitiofeno, (4-clorofenil)eteno o 6-cloro-1-benzotiofeno.

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

5 R¹ representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆ o un grupo X-W en el que X representa-alquileo C₁₋₃- y W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -CO-alquilo(C₁₋₆), -CO₂-alquilo(C₁₋₆) o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S;

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

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de N al que están unidos, representan piperidina, 2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidina o morfolina;

15 R^b y R^c representan de forma independiente hidrógeno o -alquilo C₁₋₃;

R⁶ representa 6-cloronaftilo, 5'-cloro-2,2'-bitiofeno, (4-clorofenil)eteno o 6-cloro-1-benzotiofeno.

20 Los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) contienen centros quirales (asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereoisómeros) y las mezclas de éstos están dentro del alcance de la presente invención.

25 Tal como se usa en esta memoria, los términos "alquilo" y "alcoxi" significan grupos hidrocarbonados saturados de cadena tanto lineal como ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (-CH₃), etilo (-C₂H₅), propilo (-C₃H₇) y butilo (-C₄H₉). Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi (-OCH₃) y etoxi (-OC₂H₅).

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "alquileo" significa grupos conectores hidrocarbonados saturados de cadena tanto recta como ramificada. Los ejemplos de grupos alquileo incluyen metileno (-CH₂-) y etileno (-CH₂CH₂-).

30 Tal como se usa en esta memoria, el término "alqueno" significa grupos hidrocarbonados insaturados de cadena tanto lineal como ramificada, en los que la insaturación está presente únicamente como dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo (-CH=CH₂) y propenilo (-CH=CHCH₃ o -CH₂CH=CH₂).

35 Tal como se usa en esta memoria, el término "alqueno" significa grupos conectores hidrocarbonados insaturados de cadena tanto lineal como ramificada, en los que la insaturación está presente únicamente como dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenileno (-CH=CH-) y propenileno (-CH₂-CH=CH- o -CH=CH-CH₂-).

40 Tal como se usa en esta memoria, el término "alquino" significa grupos hidrocarbonados insaturados de cadena tanto lineal como ramificada, en los que la insaturación está presente únicamente como triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquino incluyen propinilo (p. ej., -CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃).

Tal como se usa en esta memoria, el término "propinileno" significa un grupo conector hidrocarbonado insaturado de cadena lineal, en el que la insaturación está presente como un triple enlace (-CH₂-C≡C-).

45 Tal como se usa en esta memoria, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

Tal como se usa en esta memoria, la expresión "grupo cicloalquilo" significa un anillo alifático (un grupo carbocíclico saturado). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopentilo y ciclohexilo.

50 Tal como se usa en esta memoria, la expresión "grupo heterocíclico" significa anillos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de: N, S y O. El heterociclo puede ser aromático o no aromático, es decir, puede ser saturado, parcial o totalmente insaturado. Los ejemplos de grupos de 5 miembros incluyen tienilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo y furanilo, los grupos de 6 miembros incluyen piridilo, pirazilo y pirimidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, los grupos de 7 miembros incluyen azepinilo.

Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa un compuesto que es adecuado para uso farmacéutico.

60 Tal como se usa en esta memoria, la expresión "derivado farmacéuticamente aceptable", significa cualquier sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o profármaco, p. ej. éster o carbamato, o sal o solvato de dicho profármaco, de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic), que tras administrar al receptor puede proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic), o uno metabolito activo o resto del mismo. Los derivados farmacéuticamente aceptables preferidos son sales y solvatos.

65 Las sales adecuadas de acuerdo con la invención incluyen aquellas formadas con ácidos y bases tanto orgánicos como inorgánicos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas a partir de ácidos minerales tales como: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico; y ácidos orgánicos tales como:

ácidos cítrico, tartárico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, succínico, oxálico, fórmico, fumárico, maleico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico e isetiónico. Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como las de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas, incluyendo sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina y N-metil-D-glucamina. Las sales farmacéuticamente aceptables particularmente preferidas incluyen aquellas formadas a partir de ácidos clorhídrico, trifluoroacético y fórmico.

Los expertos en la técnica de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o en los cuales precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un hidrato. Los solvatos de los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic) están dentro del alcance de la invención.

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

Tal como se usa en esta memoria, el término "profármaco" significa un compuesto que se convierte dentro del organismo, p. ej., por hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene efectos médicos. Los profármacos farmacéuticamente aceptables los describen T. Higuchi and V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, vol. 14 de the A.C.S. Symposium Series, y Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, incorporándose ambos en esta memoria por referencia. Los ésteres pueden ser activos por sí mismos y/o pueden hidrolizarse bajo condiciones *in vivo* en el cuerpo humano. Los grupos éster hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen aquellos que se degradan con facilidad en el cuerpo humano para dejar el ácido de origen o su sal.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-{2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]pirrolidin-1-il}-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

Formiato de la 6-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-[2-(morfolin-4-ilmetil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(3-metilmorfolin-4-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(2-pirrolidin-1-iletíl)piperidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(2-pirrolidin-1-iletíl)piperidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-{2-[(metilsulfonil)metil]morfolin-4-il}-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-2-[2-(metoximetil)morfolin-4-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

4-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]-N-metilmorfolina-2-carboxamida;

4-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonilo]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]-N-(2-hidroxiopropil)morfolina-2-carboxamida;

ES 2 284 877 T3

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)morfolin-4-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

5 Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(2-((2-hidroxiopropil)amino)metil)morfolin-4-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(2-((dimetilamino)metil)morfolin-4-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

10 Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(piperidin-1-ilmetil)morfolin-4-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

15 6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

20 6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

N-((3S)-1-((1S)-2-Azetidin-1-il-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

25 6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(3,4-dihidro-1,6-naftiridin-1(2H)-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

30 N-((3S)-1-((1S)-2-((1R,4S)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-4-ilpirrolidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

35 Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-4-ilpirrolidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

N-((1S)-2-Azepan-1-il-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

40 N-((3S)-1-((1S)-2-(2-Azabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-((3R)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

45 6-Cloro-N-((3R)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-((3R)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletel)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

50 6-Cloro-N-((3R)-1-((1S)-1-metil-2-((2R)-2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-((3R)-1-((1S)-2-(2-((dietilamino)metil)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

55 5'-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

60 Formiato de (E)-2-(4-clorofenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)etenosulfonamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;

65 5-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;

ES 2 284 877 T3

N2-[(E)-2-(4-clorofenil)etenil]sulfonil}-N2-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;

5 N2-[(5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N2-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;

N-[(5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicina;

10 (E)-2-(4-Clorofenil)-N-(cianometil)-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}etenosulfonamida;

(E)-2-(4-Clorofenil)-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-(2-oxobutil)etenosulfonamida;

15 N-[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]sulfonil}-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinato de metilo;

20 N-[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]sulfonil}-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicina;

N-[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]sulfonil}-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletal]-2-oxopirrolidin-3-il}glicina;

25 N-{(3S)-1-[(1S)-2-(3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-2-[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

30 6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(3-fenilpiperidin-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

35 6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}-N,N-dimetilprolinamida;

40 1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}-L-prolinato de metilo;

6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

45 1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidina-3-carboxilato de metilo;

N-{(3S)-1-[(1S)-2-(4-Acetilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

50 6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-2-[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

55 1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]prolinamida;

6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-2-(3-isopropiltetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

60 6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-[(2S)-2-(morfolin-4-ilmetil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

65 6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(4,6,7,8-tetrahidro-5H-tieno[3,2-c]azepin-5-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(3,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

ES 2 284 877 T3

- 6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-2-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;
- 5 6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;
- 10 6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida
- 6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;
- 15 6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;
- 20 6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-tiomorfolin-4-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;
- 25 6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(2-metilmorfolin-4-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;
- 30 6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-2-(3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-2-(3-hidroxiquinoxalin-1(2H)-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;
- 35 N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}prop-2-inamida;
- N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-1H-pirrol-2-carboxamida;
- 40 N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- 45 N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-1,3-tiazol-2-carboxamida;
- N1-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-N2,N2-dimetilglicinamida;
- 50 3-({1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il)amino)-3-oxopropanoato de metilo,
- N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}nicotinamida;
- 55 N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}piridina-2-carboxamida;
- 60 N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-2-etilbutanamida;
- 65 N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}prop-2-inamida;

ES 2 284 877 T3

6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}-1-benzotiofeno-2-sulfonamida compuesto con 4-cloro-N-{(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;

- 5 5'-Cloro-N-{(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;
(E)-2-(4-Clorofenil)-N-{(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}etenosulfonamida;
- 10 5-Cloro-N-{(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;
N-{(3S)-1-[(1S)-1-Metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}-3-(1H-tetraazol-5-il)benzenosulfonamida;
- 15 4-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;
(E)-2-(4-Clorofenil)-N-{(3R)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}etenosulfonamida;
- 20 5'-Cloro-N-{(3R)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;
5-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;
5-Cloro-N-{(3R)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;
- 25 6-Fluoro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;
5-Cloro-3-metil-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;
- 30 6-Cloro-N-etil-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;
N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;
- 35 N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;
- N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;
- 40 N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-3-ilpiperidin-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;
- N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-4-ilpirrolidin-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;
- 45 N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-((3S)-1-[(1S)-2-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida;
- 50 Hidrobromuro de N2-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida;
- N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;
- 55 N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-{(3S)-1-[(1S)-2-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;
- N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-((3S)-1-[(1S)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida;
- 60 N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida;
- 65 6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]naftaleno-2-sulfonamida;
- Formiato de 6-cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-(piridin-2-ilmetil)naftaleno-2-sulfonamida;

ES 2 284 877 T3

- Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(piridin-4-ilmetil)naftaleno-2-sulfonamida;
- 5 Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-((2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil)naftaleno-2-sulfonamida;
- Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(piridin-4-ilmetil)naftaleno-2-sulfonamida;
- 10 N-((5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel)-2-oxopirrolidin-3-il)glicina;
- 6-Cloro-N-((3S)-1-((1R)-1-metil-2-((2R)-2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;
- 15 6-Cloro-N-((3S)-1-((1R)-1-metil-2-((2S)-2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-((3S)-1-((1R)-2-((2-((dietilamino)metil)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;
- 20 6-Cloro-N-((3S)-1-((1R)-1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletel)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-((3S)-1-((1R)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;
- 25 6-Cloro-N-((3S)-1-((1R)-2-((3-(hidroximetil)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-metil-N-((3S)-1-((1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;
- 30 N-((1-((2R)-2-((3S)-3-((6-cloro-2-naftil)sulfonil)(metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)benzamida;
- 35 6-cloro-N-((3S)-1-((1R)-2-((2-((dietilamino)metil)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida;
- 6-cloro-N-metil-N-((3S)-1-((1R)-1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletel)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;
- 40 6-cloro-N-metil-N-((3S)-1-((1R)-1-metil-2-((2S)-2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;
- N-((3S)-1-((1R)-2-Azepan-1-il-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloro-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida;
- 45 6-Cloro-N-metil-N-((3S)-1-((1R)-1-metil-2-oxo-2-((2-pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-metil-N-((3S)-1-((1R)-1-metil-2-((4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;
- 50 N-((1-((2R)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)(metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-2-il)metil)benzamida;
- 55 6-Cloro-N-((3S)-1-((1R)-2-((3-metoxipiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-metil-N-((3S)-1-((1R)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;
- 60 6-Cloro-N-metil-N-((3R)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletel)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-metil-N-((3R)-1-((1S)-1-metil-2-((2R)-2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;
- 65 6-Cloro-N-((3R)-1-((1S)-2-((2-((dietilamino)metil)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida;

ES 2 284 877 T3

6-Cloro-N-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

5 N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinato de etilo;

N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinato de *terc*-butilo;

10 N-[1-((2R)-2-[(3R)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonyl](metil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil)piperidin-3-il]benzamida;

15 N-[(3R)-1-[(1R)-2-Azepan-1-il-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-6-cloro-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-metil-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

20 N-Alil-6-cloro-N-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

Formiato del N-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinato de metilo;

25 Formiato de N-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]-N-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicina;

N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicina;

30 6-Cloro-N-[(3R)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

N-[(1S)-1-[(2R)-2-[(3R)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il]benzamida;

35 N-[(3R)-1-[(1R)-2-Azepan-1-il-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3R)-1-[(1R)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

40 6-Cloro-N-[(3R)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3R)-1-[(1R)-1-metil-2-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

45 6-Cloro-N-[(3R)-1-[(1R)-2-[(diethylamino)metil]piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

N-[(3R)-1-[(1R)-2-[(1R,4S)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

50 6-Bromo-N-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

6-cloro-N-metil-N-[(3R)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

55 6-Cloro-N-[(3R)-1-[(1R)-2-[(diethylamino)metil]piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida;

N-[(3R)-1-[(1R)-2-[(1R,4S)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-6-cloro-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida;

60 6-Cloro-N-metil-N-[(3R)-1-[(1R)-1-metil-2-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

65 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-[(3-etoxi-2-oxopropil)amino]piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-[(3-metoxipropil)amino]piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

ES 2 284 877 T3

- Yoduro de 4-[(1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il]amino)metil]-1-metilpiridinio;
- 5 5-(6-Amino-5-metilpiridin-3-il)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il]tiofeno-2-sulfonamida;
- Formiato de N-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]-N-(1-{1-metil-2-oxo-2-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil}-2-oxopirrolidin-3-il)glicina;
- 10 (E)-2-(5-Clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]etenosulfonamida;
- 5-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;
- 15 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;
- 5-Cloro-3-metil-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;
- 20 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-oxobutil)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;
- N2-[(6-Cloro-1-benzotien-2-il)sulfonyl]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida;
- 25 5-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-oxobutil)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;
- N2-[(5-Cloro-1-benzotien-2-il)sulfonyl]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida;
- 30 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-fenilnaftaleno-2-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-(4-fluorofenil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;
- 35 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-piridin-4-ilnaftaleno-2-sulfonamida;
- 40 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-piridin-3-ilnaftaleno-2-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-tien-3-ilnaftaleno-2-sulfonamida;
- 45 Formiato de N-((3S)-1-[(1S)-2-[(3S)-3-aminopiperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;
- 50 (3S)-1-((2S)-2-[(3S)-3-[(2-Naftilsulfonyl)amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il)carbamato de bencilo;
- (1R,5S)-7-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de *tert*-butilo;
- 55 6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-2-[(1R,5S)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;
- N1-[(1R,5S)-7-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]-3-(N,N-dimetilglicil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-2-il]-N1-[(1S,5R)-7-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-N,N,N-trimetil-2-oxoetanaminio;
- 60 Cloruro de 2-[(1R,5S)-7-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-N,N,N-trimetil-2-oxoetanaminio;
- 65 6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-2-[(1R,5S)-3-(N-metilglicil)-7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

ES 2 284 877 T3

Formiato de N2-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-((3S)-1-[(1S)-2-[(1R,5S)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida;

5 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-[(1R,5S)-7-[2-(metilamino)etil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-[(3S)-1-[(1S)-2-[(1R,5S)-7-[2-(dimetilamino)etil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

10 Trifluoroacetato de 6-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-[(1R,5S)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

15 Trifluoroacetato de N2-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperazin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida;

Formiato de N2-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida;

20 N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-((3S)-1-[(1S)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida;

N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida;

25 N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-4-ilpirrolidin-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida;

N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida;

30 N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida;

35 N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-[2-(4-metilpiridin-2-il)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida;

(E)-2-(4-Cloro-3-hidroxifenil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]etenosulfonamida;

40 Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-morfolin-4-iletel)naftaleno-2-sulfonamida;

Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-pirrolidin-1-iletel)naftaleno-2-sulfonamida;

45 Formiato de 6-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

50 N-[2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl][(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]amino)etil]acetamida;

6-Cloro-N-[2-oxo-1-[1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)propil]pirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

55 Formiato de 6-cloro-N-((3R)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

5-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-1H-indol-2-sulfonamida;

60 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

65 6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

ES 2 284 877 T3

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-2-[2-((dietilamino)metil)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

5 Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidina-3-carboxamida;

10 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(S)-1-metil-2-oxo-2-(3-[[trifluorometil]sulfonil]amino)-piperidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidina-2-carboxamida;

15 1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidina-4-carboxamida;

5'-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

20 5'-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

(E)-2-(4-clorofenil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]etenosulfonamida;

25 (E)-2-(4-clorofenil)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il]etenosulfonamida;

5'-Cloro-N-(cianometil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

30 N-[(5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinato de metilo;

5'-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-oxobutil)-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

35 N-[(3S)-1-[(1S)-2-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

(E)-2-(4-clorofenil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il]etenosulfonamida;

40 N-[[E)-2-(4-clorofenil)etenil]sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinato de metilo;

(E)-2-(4-clorofenil)-N-(cianometil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il]etenosulfonamida;

45 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

50 6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-2-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

N-[(1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il]acetamida;

55 6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[3-(1H-pirrol-1-ilmetil)piperidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

60 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

65 6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[3-(trifluorometil)piperidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(2-pirrolidin-1-iletel)piperidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

ES 2 284 877 T3

6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-2-(3-metoxipiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

5 6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

10 6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-octahidroquinolin-1(2H)-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

15 5'-Cloro-N-{(3R)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il}-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

(E)-2-(4-Clorofenil)-N-{(3R)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il}etenosulfonamida;

20 N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}prop-2-inamida;

N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida;

25 4-({1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il)amino)-4-oxobutanoato de metilo;

30 Ácido 4-({1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il)amino)-4-oxobutanoico;

N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

35 N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida;

40 N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}propanamida;

N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-1H-pirazol-3-carboxamida;

45 N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-2-etilbutanamida;

N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}ciclopentanocarboxamida;

50 N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}pentanodiamida;

N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}pirazina-2-carboxamida;

55 N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-1H-pirazol-4-carboxamida;

60 N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}malonamida;

N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-2-metilpropanamida;

65 N-1-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-N-3-,N-3-dimetil-beta-alaninamida;

ES 2 284 877 T3

- N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il]succinamida;
- 5 N-{(3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il]nicotinamida;
- N-{(3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il]piridina-2-carboxamida;
- 10 N-{(3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il]isonicotinamida;
- 3-((3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il]amino)-3-oxopropanoato de metilo;
- 15 N-1-((3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il)-N-2,N-2-dimetilglicinamida;
- (3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il]carbamato de bencilo;
- 20 N-{(3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il]nicotinamida;
- 25 N-{(3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il]piridina-2-carboxamida;
- N-{(3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il]isonicotinamida;
- 30 3-((3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il]amino)-3-oxopropanoato de metilo;
- 35 N-1-((3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il)-N-2,N-2-dimetilglicinamida;
- 5'-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il)-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;
- 40 (E)-2-(4-clorofenil)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida;
- 6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida compuesto con 4-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida (1:1);
- 45 6-Fluoro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-(3-furilmetil)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;
- 50 Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(piridin-3-ilmetil)naftaleno-2-sulfonamida;
- 55 N-{1-[(2R)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il]benzamida;
- 6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)naftaleno-2-sulfonamida;
- 60 N-2-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]-N-2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida;
- 6-Cloro-N-(2-furilmetil)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;
- 65 6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)naftaleno-2-sulfonamida;

ES 2 284 877 T3

N-[(5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinato de metilo;

5 5'-Cloro-N-(cianometil)-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il}-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

10 N-{1-[(2R)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}acetamida;

6-Cloro-N-metil-N-{(3R)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

15 6-Cloro-N-metil-N-{(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

20 N-[1-((2R)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil](metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}acetamida;

6-Cloro-N-metil-N-{(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-(3-[[fenilsulfonil]amino]metil)-piperidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

25 6-Cloro-N-((3S)-1-[(1R)-2-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-[(1R)-2-[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida;

30 6-Cloro-N-(cianometil)-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

35 6-Cloro-N-metil-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

N-Alil-6-cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

40 N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinato de metilo;

N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicina;

45 6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-metil-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

50 6-Cloro-N-metil-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-2-[2-[(dietilamino)metil]piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida;

55 N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinato de metilo;

N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il}glicina;

60 N-2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;

6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-(2-oxobutil)naftaleno-2-sulfonamida;

65 N-2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;

ES 2 284 877 T3

Formiato de N-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(pirrolidin-1-il)(metil)pirrolidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de metilo;

5 6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(pirrolidin-1-il)(metil)pirrolidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)naftaleno-2-sulfonamida;

N-[1-((2R)-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil](metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]piperidin-3-il] benzamida;

10 6-Cloro-N-metil-N-((3R)-1-((1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-ilet)il)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-metil-N-((3S)-1-((1R)-1-metil-2-((2R)-2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

15 N-((3S)-1-((1R)-2-((1R,4S)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloro-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida;

20 6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-[3-(etilamino)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-{3-[(1H-pirrol-2-ilmetil)amino]piperidin-1-il}etil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

25 6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-{3-[(piridin-3-ilmetil)amino]piperidin-1-il}etil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-2-{3-[(3-hidroxi-butil)amino]piperidin-1-il}-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

30 6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-{3-[(piridin-4-ilmetil)amino]piperidin-1-il}etil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

35 N-((3S)-1-((1S)-2-(3-[(2-Aminopirimidin-5-il)metil]amino)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-{3-[(piridin-2-ilmetil)amino]piperidin-1-il}etil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

40 6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-{3-[(1H-pirazol-3-ilmetil)amino]piperidin-1-il}etil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-{3-[(piridin-4-ilmetil)amino]piperidin-1-il}etil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

45 6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-[3-({[5-(hidroximetil)-2-furil]metil}amino)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

50 6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-{3-[(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino]piperidin-1-il}etil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-(3-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]amino)-piperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

55 6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-2-{3-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]piperidin-1-il}-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-2-{3-[(1H-imidazol-4-ilmetil)amino]piperidin-1-il}-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

60 (3S)-1-((2S)-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]piperidin-3-il]carbamato de bencilo;

65 N-((3S)-1-((1S)-2-((3S)-3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

N-((3S)-1-((1S)-2-((3R)-3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

ES 2 284 877 T3

(E)-2-(5-Clorotien-2-il)-N-metil-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida;

5 5-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)tieno[3,2-b]piridina-2-sulfonamida;

Los compuestos más preferidos de la invención incluyen:

10 6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

15 6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(2-pirrolidin-1-iletetil)piperidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

15 6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(2-pirrolidin-1-iletetil)piperidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

20 6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

25 6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-2-(3,4-dihidro-1,6-naftiridin-1(2H)-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

30 N-((3S)-1-[(1S)-2-[(1R,4S)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

35 Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-4-ilpirrolidin-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

N-1-[(1S)-2-Azepan-1-il-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

40 N-((3S)-1-[(1S)-2-(2-Azabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

5'-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

45 Formiato de (E)-2-(4-clorofenil)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)etenosulfonamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;

50 5-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;

55 N2-[(E)-2-(4-clorofenil)etenil]sulfonil)-N2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida;

N2-[(5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida;

60 N-[(5'-cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicina;

(E)-2-(4-Clorofenil)-N-(cianometil)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida;

65 (E)-2-(4-Clorofenil)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)etenosulfonamida;

ES 2 284 877 T3

- N-{{(E)-2-(4-Clorofenil)etenil}sulfonil}-N-{{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinato de metilo;
- 5 N-{{(E)-2-(4-Clorofenil)etenil}sulfonil}-N-{{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il}glicina;
- N-{{(3S)-1-[(1S)-2-(3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;
- 10 6-Cloro-N-{{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-tiomorfolin-4-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;
- N-{{1-[(2S)-2-((3S)-3-{{(6-Cloro-2-naftil)sulfonil}amino)-2-oxopirrolidin-1-il}propanoil]piperidin-3-il}prop-2-inamida;
- 15 N1-{{1-[(2S)-2-((3S)-3-{{(6-Cloro-2-naftil)sulfonil}amino)-2-oxopirrolidin-1-il}propanoil]piperidin-3-il}-N2,N2-dimetilglicinamida;
- 3-{{1-[(2S)-2-((3S)-3-{{(6-Cloro-2-naftil)sulfonil}amino)-2-oxopirrolidin-1-il}propanoil]piperidin-3-il}amino)-3-oxopropanoato de metilo
- 20 N-{{1-[(2S)-2-((3S)-3-{{(6-Cloro-2-naftil)sulfonil}amino)-2-oxopirrolidin-1-il}propanoil]piperidin-3-il}nicotinamida;
- N-{{1-[(2S)-2-((3S)-3-{{(6-Cloro-2-naftil)sulfonil}amino)-2-oxopirrolidin-1-il}propanoil]piperidin-3-il}piridina-2-carboxamida;
- 25 6-Cloro-N-etil-N-{{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;
- N2-{{(6-Cloro-2-naftil)sulfonil}-N2-{{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;
- 30 N2-{{(6-Cloro-2-naftil)sulfonil}-N2-{{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;
- 35 N2-{{(6-Cloro-2-naftil)sulfonil}-N2-{{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;
- N2-{{(6-Cloro-2-naftil)sulfonil}-N2-{{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-4-ilpirrolidin-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;
- 40 N2-{{(6-Cloro-2-naftil)sulfonil}-N2-{{(3S)-1-[(1S)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;
- 6-Cloro-N-{{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-{{(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil}naftaleno-2-sulfonamida;
- 45 Formiato de 6-cloro-N-{{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-(piridin-2-ilmetil)naftaleno-2-sulfonamida;
- 50 Formiato de 6-cloro-N-{{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-(piridin-4-ilmetil)naftaleno-2-sulfonamida;
- Formiato de 6-cloro-N-{{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-{{(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil}naftaleno-2-sulfonamida;
- 55 Formiato de 6-cloro-N-{{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-(piridin-4-ilmetil)naftaleno-2-sulfonamida;
- N-{{(5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil}-N-{{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il}glicina;
- 60 N-{{1-((2R)-2-{{(3S)-3-{{(6-cloro-2-naftil)sulfonil}(metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il}propanoil]piperidin-3-il}benzamida;
- 65 6-Cloro-N-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-N-{{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

ES 2 284 877 T3

N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinato de *tert*-butilo;

N-Alil-6-cloro-N-{1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

Formiato de N-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]-N-(1-{1-metil-2-oxo-2-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil}-2-oxopirrolidin-3-il)glicina;

N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N-((3S)-1-{(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil}-2-oxopirrolidin-3-il)glicina;

6-Cloro-N-metil-N-{(3R)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

Formiato de N-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]-N-(1-{1-metil-2-oxo-2-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil}-2-oxopirrolidin-3-il)glicina;

(E)-2-(5-Clorotien-2-il)-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}etenosulfonamida;

6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-(2-oxobutil)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;

N2-[(6-Cloro-1-benzotien-2-il)sulfonyl]-N2-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-{(1S)-2-[(1R,5S)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-1-metil-2-oxoetil}-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-{(1R,5S)-7-[2-(metilamino)etil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-oxoetil}-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

Trifluoroacetato de 6-cloro-N-((3S)-1-{(1S)-1-metil-2-[(1R,5S)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-oxoetil}-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

Formiato de N2-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;

N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-((3S)-1-{(1S)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1-metil-2-oxoetil}-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida;

N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-((3S)-1-{(1S)-1-metil-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]-2-oxoetil}-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida;

N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-4-ilpirrolidin-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;

N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;

N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;

Formiato de 6-cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-(2-morfolin-4-iletel)naftaleno-2-sulfonamida;

Formiato de 6-cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-(2-pirrolidin-1-iletel)naftaleno-2-sulfonamida;

Formiato de 6-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

N-[2-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonyl){(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}amino)etil]acetamida;

6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

ES 2 284 877 T3

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)etil)-2-oxo-pirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

5 6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-((2R)-2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

5'-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

10 5'-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

(E)-2-(4-Clorofenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida;

15 5'-Cloro-N-(cianometil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

N-((5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de metilo;

20 5'-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

N-((3S)-1-((1S)-2-(3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

25 (E)-2-(4-Clorofenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida;

N-(((E)-2-(4-Clorofenil)etenil)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de metilo;

30 (E)-2-(4-Clorofenil)-N-(cianometil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida;

35 6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

40 N-((1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)acetamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[3-(1H-pirrol-1-ilmetil)piperidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

45 6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

50 N-((1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)prop-2-inamida;

N-((1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida;

55 4-((1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)amino)-4-oxobutanoato de metilo;

Ácido 4-((1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)amino)-4-oxobutanoico;

60 N-((3S)-1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)nicotinamida;

65 N-((3S)-1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)piridina-2-carboxamida;

ES 2 284 877 T3

- N-{(3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il]isonicotinamida;
- 3-((3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il]amino)-3-oxopropanoato de metilo;
- N-1-{(3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il]-N-2-,N-2-dimetilglicinamida;
- (3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il]carbama-
to de bencilo;
- N-{(3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il]nicotinamida;
- N-{(3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il]isonicotinamida;
- 5'-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;
- (E)-2-(4-clorofenil)-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}etenosulfonamida;
- 6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}-1-benzotiofeno-2-sulfonamida
compuesto con 4-cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}-1-benzotiofeno-2-
sulfonamida (1:1);
- 6-Cloro-N-(3-furilmetil)-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sul-
fonamida;
- Formiato de 6-cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-(piridin-3-ilme-
til)naftaleno-2-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-(2-oxobutil)naftaleno-2-sul-
fonamida;
- N-2-[(6-Cloro-2-naftil]sulfonil)-N-2-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-
il}glicinamida;
- 6-Cloro-N-(2-furilmetil)-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sul-
fonamida;
- 6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)naftale-
no-2-sulfonamida;
- N-[(5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-
il}glicinato de metilo;
- 5'-Cloro-N-(cianometil)-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}-2,2'-bitiofeno-
5-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonami-
da;
- 6-Cloro-N-metil-N-{(3R)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonami-
da;
- 6-Cloro-N-metil-N-{(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-
sulfonamida;
- N-[1-((2R)-2-{(3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil](metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il]
acetamida;
- 6-Cloro-N-(cianometil)-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sul-
fonamida;

ES 2 284 877 T3

6-Cloro-N-metil-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

N-Alil-6-cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinato de metilo;

N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicina;

6-Cloro-N-metil-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-metil-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinato de metilo;

N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}glicina;

N-2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N-2-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;

6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-(2-oxobutil)naftaleno-2-sulfonamida;

N-2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N-2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida;

Formiato de N-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de metilo;

6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)naftaleno-2-sulfonamida;

N-[1-((2R)-2-{(3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonyl](metil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}propanoil)piperidin-3-il]benzamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-{3-[(1H-pirrol-2-ilmetil)amino]piperidin-1-il}etil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-{3-[(piridin-3-ilmetil)amino]piperidin-1-il}etil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-{3-[(1H-pirazol-3-ilmetil)amino]piperidin-1-il}etil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

(3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]piperidin-3-ilcarbamato de bencilo;

N-((3S)-1-[(1S)-2-[(3S)-3-Aminopiperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida; y

N-((3S)-1-[(1S)-2-[(3R)-3-Aminopiperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida.

Los compuestos preferidos de la invención también incluyen:

6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

ES 2 284 877 T3

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-((2R)-2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

5 6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(2-((dietilamino)metil)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

10 1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidina-3-carboxamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-(3-(((trifluorometil)sulfonil)amino)-piperidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

15 1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidina-2-carboxamida;

1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidina-4-carboxamida;

20 5'-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

5'-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

25 (E)-2-(4-Clorofenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida;

(E)-2-(4-Clorofenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida;

30 5'-Cloro-N-(cianometil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

N-((5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de metilo;

35 5'-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

N-((3S)-1-((1S)-2-(3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

40 (E)-2-(4-Clorofenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida;

N-(((E)-2-(4-Clorofenil)etenil)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de metilo;

45 (E)-2-(4-Clorofenil)-N-(cianometil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida;

50 6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

55 N-((1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)acetamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[3-(1H-pirrol-1-ilmetil)piperidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

60 6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

65 6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-(2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[3-(trifluorometil)piperidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

ES 2 284 877 T3

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(2-pirrolidin-1-iletíl)piperidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

5 6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(3-metoxipiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

10 6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

15 6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-octahidroquinolin-1(2H)-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

20 5'-Cloro-N-((3R)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl)-2-oxopirrolidin-3-il)-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

(E)-2-(4-Clorofenil)-N-((3R)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida;

25 N-1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)prop-2-inamida;

N-1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida;

30 1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo;

4-((1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)amino)-4-oxobutanoato de metilo;

35 Ácido 4-((1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)amino)-4-oxobutanoico;

40 N-1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida;

45 N-1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)propanamida;

N-1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

50 N-1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-2-etilbutanamida;

55 N-1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)ciclopentanocarboxamida;

N-1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)pentanodiamida;

60 N-1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)pirazina-2-carboxamida;

N-1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

65 N-1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)malonamida;

ES 2 284 877 T3

- N-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}-2-metilpropanamida;
- 5 N-1-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}-N-3-,N-3-dimetil-beta-alaninamida;
- N-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}succinamida;
- 10 N-[(3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}nicotinamida;
- N-[(3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}piridina-2-carboxamida;
- 15 N-[(3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}isonicotinamida;
- 3-((3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}amino)-3-oxopropanoato de metilo;
- 20 N-1-[(3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}-N-2-,N-2-dimetilglicinamida;
- 25 (3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}carbamato de bencilo;
- N-[(3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}nicotinamida;
- 30 N-[(3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}piridina-2-carboxamida;
- N-[(3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}isonicotinamida;
- 35 3-((3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}amino)-3-oxopropanoato de metilo;
- 40 N-1-[(3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}-N-2-,N-2-dimetilglicinamida;
- 5'-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il]-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;
- 45 4'-Fluoro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il]-1,1'-bifenil-4-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;
- (E)-2-(4-Clorofenil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il]etenosulfonamida;
- 50 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida compuesto con 4-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida (1:1);
- 55 6-Fluoro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-(3-furilmetil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;
- 60 Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(piridin-3-ilmetil)naftaleno-2-sulfonamida;
- N-1-[(2R)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}benzamida;
- 65 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-oxobutil)naftaleno-2-sulfonamida;

ES 2 284 877 T3

- N-2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida;
- 5 6-Cloro-N-(2-furilmetil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)naftaleno-2-sulfonamida;
- 10 N-[(5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinato de metilo;
- 5'-Cloro-N-(cianometil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;
- 15 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;
- N-[1-[(2R)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il]acetamida;
- 20 6-Cloro-N-metil-N-[(3R)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-metil-N-[(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;
- 25 N-[1-((2R)-2-[(3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil](metil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil)piperidin-3-il]acetamida;
- 30 6-Cloro-N-metil-N-[(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-(3-[[fenilsulfonil]amino]metil)-piperidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1R)-2-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida;
- 35 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1R)-2-[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida;
- 40 6-Cloro-N-(cianometil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-metil-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;
- 45 N-Alil-6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;
- N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinato de metilo;
- 50 N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicina;
- Ácido 1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidina-2-carboxílico;
- 55 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-metil-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;
- 60 6-Cloro-N-metil-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-[2-[(dietilamino]metil]piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida;
- 65

ES 2 284 877 T3

N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinato de metilo;

N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-{(3S)-1-[(S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}glicina;

6-Cloro-N-(cianometil)-N-{(3S)-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

N-2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-2-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;

6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-(2-oxobutil)naftaleno-2-sulfonamida;

N-2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;

Formiato de N-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinato de metilo;

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-oxobutil)naftaleno-2-sulfonamida;

N-[1-[(2R)-2-[(3S)-3-[[6-cloro-2-naftil)sulfonil](metil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}benzamida;

6-Cloro-N-metil-N-{(3R)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-metil-N-[(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

N-[(3S)-1-[(1R)-2-[(1R,4S)-2-Azabicclo[2.2.1]hept-2-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-6-cloro-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-[3-(etilamino)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-{3-[(1H-pirrol-2-ilmetil)amino]piperidin-1-il}etil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-{3-[(piridin-3-ilmetil)amino]piperidin-1-il}etil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-{3-[3-hidroxibutil]amino]piperidin-1-il}-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-{3-[(piridin-4-ilmetil)amino]piperidin-1-il}etil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

N-{(3S)-1-[(1S)-2-(3-[(2-Aminopirimidin-5-il)metil]amino]piperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil}-2-oxopirrolidin-3-il}-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-{3-[(piridin-2-ilmetil)amino]piperidin-1-il}etil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-{3-[(1H-pirazol-3-ilmetil)amino]piperidin-1-il}etil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-{3-[(piridin-4-ilmetil)amino]piperidin-1-il}etil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-[3-([5-(hidroximetil)-2-furil]metil)amino]piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-{3-[(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino]piperidin-1-il}etil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

ES 2 284 877 T3

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(S)-1-metil-2-(3-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]amino})-piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

5 6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-2-{3-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]piperidin-1-il}-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-2-{3-[(1H-imidazol-4-ilmetil)amino]piperidin-1-il}-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

10 (3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-ilcarbamato de bencilo;

N-((3S)-1-[(1S)-2-[(3S)-3-Aminopiperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

15 N-((3S)-1-[(1S)-2-[(3R)-3-Aminopiperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida.

20 Los compuestos más preferidos de la invención también incluyen:

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

25 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

30 6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-2-{2-[(dietilamino)metil]piperidin-1-il}-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

35 Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

5'-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

40 (E)-2-(4-Clorofenil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]etenosulfonamida;

(E)-2-(4-Clorofenil)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida;

45 5'-Cloro-N-(cianometil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

50 N-[(5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinato de metilo;

5'-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-oxobutil)-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

55 N-[(3S)-1-[(1S)-2-(3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

(E)-2-(4-Clorofenil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]etenosulfonamida;

60 N-[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinato de metilo;

(E)-2-(4-Clorofenil)-N-(cianometil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]etenosulfonamida;

65 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

ES 2 284 877 T3

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

5 N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}acetamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[3-(1H-pirrol-1-ilmetil)piperidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

10 6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(2-pirrolidin-1-iletal)piperidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

15 (E)-2-(4-Clorofenil)-N-((3R)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletal)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida;

N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}prop-2-inamida;

20 N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida;

25 4-({1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il)amino)-4-oxobutanoato de metilo;

Ácido 4-({1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il)amino)-4-oxobutanoico;

30 N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida;

35 N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-2-etilbutanamida;

40 N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}pirazina-2-carboxamida;

N-((3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il)nicotinamida;

45 N-((3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il)piridina-2-carboxamida;

N-((3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il)isonicotinamida;

50 3-((3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il)amino)-3-oxopropanoato de metilo;

55 N-1-((3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il)-N-2-,N-2-dimetilglicinamida;

(3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}carbama-to de bencilo;

60 N-((3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il)nicotinamida;

N-((3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il)piridina-2-carboxamida;

65 N-((3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il)isonicotinamida;

ES 2 284 877 T3

- 5'-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;
6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;
5 (E)-2-(4-Clorofenil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il] etenosulfonamida;
6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida
compuesto con 4-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofeno-2-
sulfonamida (1:1);
10 6-Cloro-N-(3-furilmetil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il] naftaleno-2-sul-
fonamida;
Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(piridin-3-ilme-
15 til)naftaleno-2-sulfonamida;
6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-oxobutil)naftaleno-2-sul-
fonamida;
20 N-2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-
il]glicinamida;
6-Cloro-N-(2-furilmetil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il] naftaleno-2-sul-
fonamida;
25 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)naftale-
no-2-sulfonamida;
N-[(5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-
30 il]glicinato de metilo;
5'-Cloro-N-(cianometil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]-2,2'-bitiofeno-
5-sulfonamida;
35 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il] naftaleno-2-sulfonami-
da;
6-Cloro-N-metil-N-[(3R)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il] naftaleno-2-sulfonami-
da;
40 6-Cloro-N-metil-N-[(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il] naftaleno-2-
sulfonamida;
N-[1-((2R)-2-[(3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil](metil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il]
45 acetamida;
6-Cloro-N-(cianometil)-N-[(3S)-1-[(S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il] naftaleno-2-sulfo-
namida;
50 6-Cloro-N-metil-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il] naftaleno-2-sulfonami-
da;
N-Alil-6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il] naftaleno-2-sulfonamida;
55 N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinato
de metilo;
N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicina;
60 6-Cloro-N-metil-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il] naftaleno-2-sulfonami-
da;
6-Cloro-N-metil-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftale-
no-2-sulfonamida;
65 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-[(2-(dietilamino)metil]piperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-me-
tilnaftaleno-2-sulfonamida;

ES 2 284 877 T3

N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinato de metilo;

N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}glicina;

6-Cloro-N-(cianometil)-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

N-2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-2-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;

6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-(2-oxobutil)naftaleno-2-sulfonamida;

N-2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;

Formiato de N-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinato de metilo;

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-oxobutil)naftaleno-2-sulfonamida;

N-[1-[(2R)-2-[(3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil](metil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}benzamida;

6-Cloro-N-metil-N-{(3R)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-metil-N-[(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-[3-(etilamino)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[3-[(1H-pirrol-2-ilmetil)amino]piperidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[3-[(piridin-3-ilmetil)amino]piperidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-[3-[(3-hidroxibutil)amino]piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

N-{(3S)-1-[(1S)-2-(3-[(2-Aminopirimidin-5-il)metil]amino)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil}-2-oxopirrolidin-3-il}-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[3-[(1H-pirazol-3-ilmetil)amino]-piperidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-[3-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

N-[(3S)-1-[(1S)-2-[(3S)-3-Aminopiperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

N-[(3S)-1-[(1S)-2-[(3R)-3-Aminopiperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida.

Los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic), incluyendo sus derivados farmacéuticamente aceptables, son inhibidores del Factor Xa, y como tales son útiles en el tratamiento de afecciones clínicas susceptibles de mejora por administración de un inhibidor del Factor Xa. Dichas afecciones incluyen las enfermedades vasculares agudas tales como la trombosis coronaria (por ejemplo, el infarto de miocardio y la angina inestable), tromboembolia, cierre agudo de vasos asociado con terapia trombolítica y angioplastia coronaria transluminal percutánea PTCA), ataques isquémicos transitorios, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, oclusión arterial periférica, prevención del estrechamiento luminal de vasos (reestenosis), y la prevención de sucesos tromboembólicos con fibrilación atrial, p. ej., infarto cerebral; en el edema y enfermedades inflamatorias mediadas por PAF tales como síndrome de choque respiratorio, choque séptico y daño por reperfusión; el tratamiento de la fibrosis pulmonar; el tratamiento de metástasis tumoral;

5 enfermedad neurodegenerativa tal como las enfermedades de Parkinson y Alzheimer; infección vírica; síndrome de Kasabach Merritt; síndrome urémico hemolítico; artritis; osteoporosis; como anticoagulantes para sangre extracorpórea, por ejemplo en diálisis, filtración de sangre, bypass y conservación de hemoderivados; y en el recubrimiento de dispositivos invasivos tales como prótesis, válvulas artificiales y catéteres para reducir el riesgo de formación de trombos.

10 Preferiblemente, la afección susceptible de mejora por el inhibidor del Factor Xa se selecciona de trombosis coronaria (por ejemplo infarto de miocardio y angina inestable), embolia pulmonar, trombosis venosa profunda y la prevención de sucesos tromboembólicos asociados con la fibrilación atrial, p. ej., infarto cerebral.

15 Por consiguiente, un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable para usar en terapia médica, en particular para usar en la mejora de una afección clínica en un mamífero, incluido un ser humano, para la que está indicada un inhibidor del Factor Xa.

20 En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento y/o la profilaxis de un mamífero, incluido un ser humano, que padece una afección susceptible de mejora por un inhibidor del Factor Xa, cuyo método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable, para fabricar un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una afección susceptible de mejora con un inhibidor del Factor Xa.

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

Si bien es posible que, para uso en terapia, un compuesto de la presente invención se puede administrar como el producto químico en bruto, es preferible presentar el principio activo como una formulación farmacéutica.

30 En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable asociado con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. El vehículo y/o excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor del mismo.

35 Por consiguiente, la presente invención proporciona además una formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable, asociado con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. El vehículo y/o excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor del mismo.

40 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, al menos un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable asociado con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable para usar en terapia, y en particular en el tratamiento de sujetos humanos o animales que padecen una afección susceptible de mejorar con un inhibidor del Factor Xa.

45 Además la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, cuyo procedimiento comprende mezclar al menos un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable, junto con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 Los compuestos para usar de acuerdo con la presente invención se pueden formular para administración oral, bucal, parenteral, tópica, rectal o transdérmica o en una forma adecuada para administrar por inhalación o insuflación (bien a través de la boca o la nariz).

55 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma, por ejemplo, de comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno-fosfato cálcico); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos se pueden revestir de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma, por ejemplo, de disoluciones, jarabes o suspensiones o se pueden presentar como un producto seco para reconstituir con agua u otros vehículos adecuados, antes de su uso. Estas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales de tamponamiento, agentes potenciadores de sabor, colorantes y edulcorantes según convenga.

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

5 Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas formulados en un modo convencional.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden formular para administración parenteral por inyección, p. ej., inyección intravenosa rápida o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en una forma de dosificación unitaria, p. ej., en ampollas o envases de dosis múltiples, con un conservante añadido.
10 Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstituirse con un vehículo adecuado, p.ej. agua estéril apirogénica, antes de su uso.

15 Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden formular para administración tópica por insuflación e inhalación. Los ejemplos de tipos de preparación para administración tópica incluyen pulverizaciones y aerosoles para usar en un inhalador o insuflador.

Se pueden formar polvos para aplicación externa con la ayuda de cualquier base en polvo adecuada, por ejemplo, lactosa, talco o almidón. Las composiciones para pulverización se pueden formular como suspensiones o disoluciones acuosas o como aerosoles suministrados desde envases presurizados, como inhaladores para dosis medidas, con el uso de un propelente adecuado.

25 Los compuestos de acuerdo con la presente invención también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, p. ej., que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones previamente descritas, los compuestos también se pueden formular en forma de una preparación de depósito. Tales formulaciones de actuación prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo por vía subcutánea, transcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden formular con materiales polímeros o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

35 Una dosis propuesta de los compuestos de acuerdo con la presente invención para administrar a un ser humano (de aproximadamente 70 kg de peso corporal) es de 0,1 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 500 mg del principio activo por dosis unitaria, expresado como el peso de la base libre. La dosis unitaria se puede administrar, por ejemplo, 1 a 4 veces al día. La dosis dependerá de la vía de administración. Se entenderá que puede ser necesario hacer variaciones rutinarias de la dosificación dependiendo de la edad y peso de los pacientes así como de la gravedad del estado que se va a tratar. La dosis también dependerá de la vía de administración. La dosis precisa y la vía de administración en última instancia dependerán del criterio del médico o veterinario que asista al sujeto.

Los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic) también se pueden usar combinados con otros agentes terapéuticos. Así, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable junto con otro agente terapéutico.

50 Cuando un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable se usa combinado con un segundo agente terapéutico activo contra el mismo estado patológico, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella cuando el compuesto se usa solo. Los compuestos de la presente invención se pueden usar combinados con otros fármacos antitrombóticos tales como inhibidores de trombina, antagonistas del receptor de tromboxano, miméticos de prostaciclina, inhibidores de fosfodiesterasa, antagonistas de fibrinógeno, fármacos trombolíticos tales como activador tisular del plasminógeno y estreptoquinasa, fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como la aspirina y similares.

55 Las combinaciones mencionadas anteriormente pueden presentarse de forma conveniente para usar en forma de una formulación farmacéutica, y de esta manera las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable constituyen otro aspecto de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones se pueden administrar de forma secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas mediante cualquier vía conveniente.

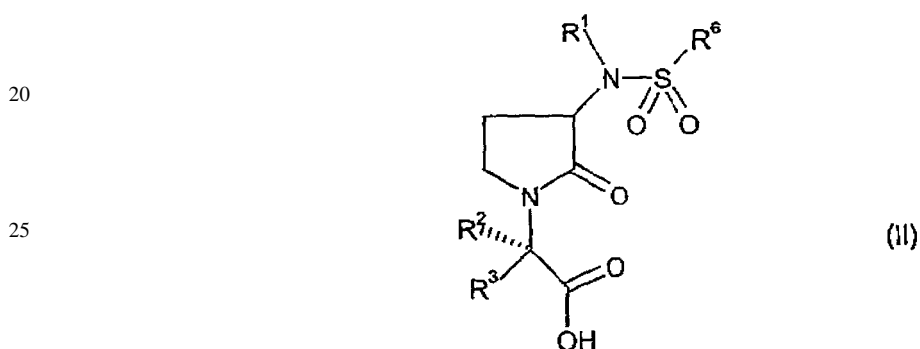
60 Cuando la administración es secuencial, se puede administrar primero el inhibidor del Factor Xa o el segundo agente terapéutico. Cuando la administración es secuencial, la combinación se puede administrar en la misma o en diferentes composiciones farmacéuticas.

65 Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los demás componentes de la formulación. Cuando se formulan por separado, se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, adecuadamente de una manera que sea conocida en la técnica para tales compuestos.

Cuando un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable se usa combinado con un segundo agente terapéutico activo contra el mismo estado patológico, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella cuando el compuesto se usa solo. Los expertos en la técnica valorarán fácilmente las dosis apropiadas. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención necesaria para usar en un tratamiento variará dependiendo de la naturaleza de la afección que se está tratando y la edad y la afección del paciente y finalmente se dejará a discreción del médico o veterinario que asista al sujeto.

Los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic) y sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables se pueden preparar por los procedimientos descritos en lo sucesivo, y dichos procedimientos constituyen un aspecto adicional de la invención. En la siguiente descripción, los grupos son como se han definido antes para los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic) salvo que se exponga lo contrario.

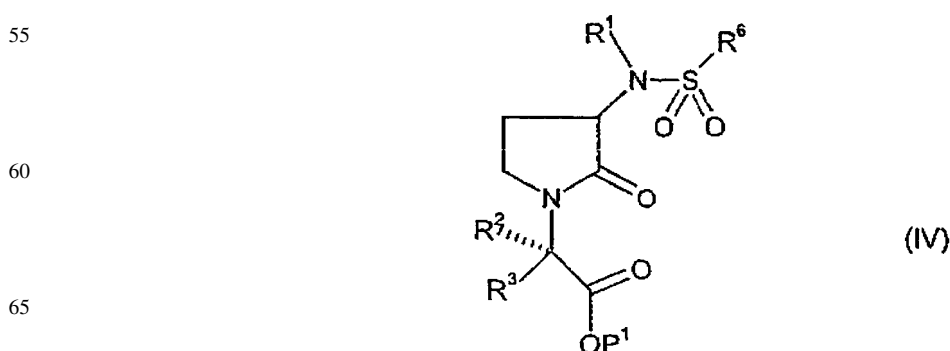
De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento (A) para preparar un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III).



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

Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) se pueden preparar por interconversión, usando otros compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), que están opcionalmente protegidos, como precursores. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) o (Ib) cuando R⁴ y R⁵ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático de 5, 6 ó 7 miembros sustituido con -NH₂, se pueden convertir en compuestos de fórmula (I) o (Ib) que tienen sustituyentes alternativos en el anillo heterocíclico, p. ej. -NHCOR^d, -NR^bR^d, -NHCOR^e y/o -NH-alquilen(C₁₋₃)-R^c, por métodos bien conocidos en la técnica (véase por ejemplo March, J., Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons). De forma similar, los compuestos de fórmula (Ia) cuando B representa -alquil(C₁₋₃)-NH₂, se pueden convertir en compuestos de fórmula (Ia) que tienen sustituyentes alternativos en el anillo heterocíclico, p. ej. -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, por métodos bien conocidos en la técnica.

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



en la que P¹ es un grupo protector de ácido carboxílico adecuado, p. ej. t-butilo, por eliminación del grupo protector en condiciones habituales. Por ejemplo, cuando P¹ representa t-butilo, la eliminación del grupo protector se puede realizar en condiciones ácidas, usando por ejemplo TFA (ácido trifluoroacético) en un disolvente tal como DCM.

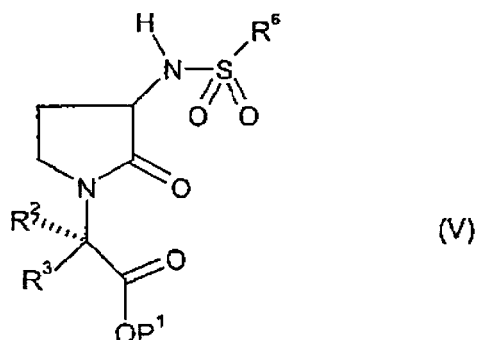
5

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

10

15

20



25



30

De forma adecuada, cuando X es un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, p. ej. bromo, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, p. ej. LiHMDS (hexametildisililamiduro de litio), carbonato de potasio o carbonato de sodio. Preferiblemente, la reacción se realiza en un disolvente orgánico adecuado, p. ej. THF, DMF, a una temperatura de -78°C a +50°C, preferiblemente -78°C a +20°C.

35

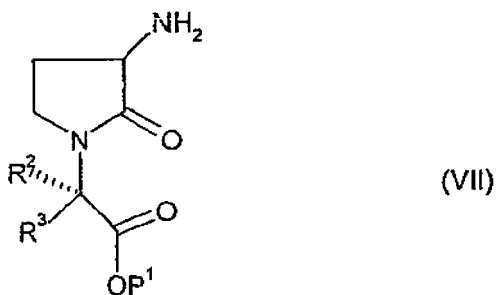
Alternativamente, cuando X es hidroxilo, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo usando reactivos habituales tales como DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo) y n-Bu₃P (tri-n-butilfosfina) en un disolvente tal como tetrahydrofurano, de forma adecuada a temperatura ambiente:

40

Un compuesto de fórmula (V) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII):

45

50



55

60

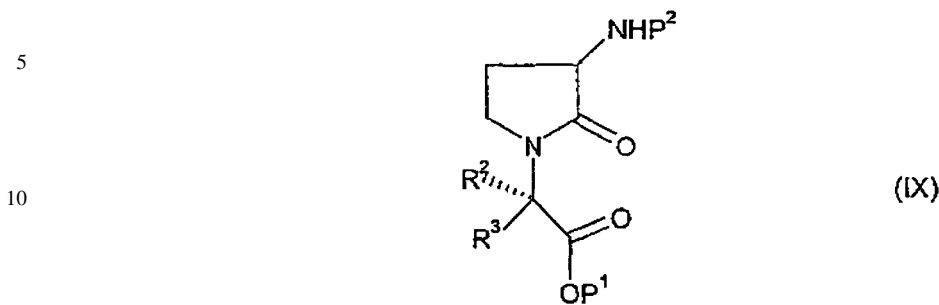


65

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

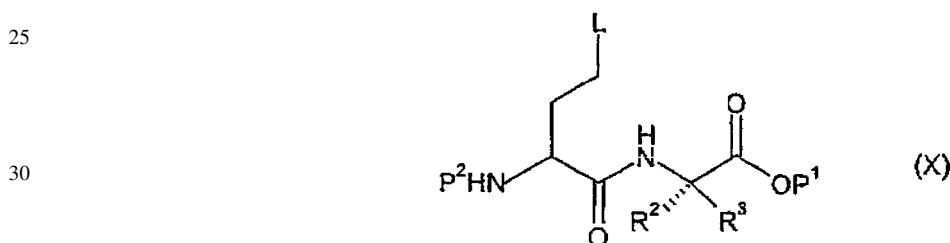
ES 2 284 877 T3

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



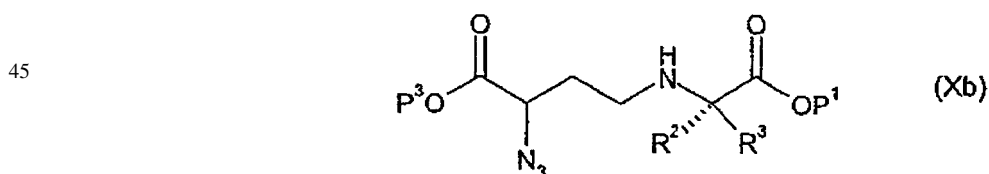
15 en la que P¹ es como se ha descrito anteriormente y P² representa un grupo protector de amina adecuado, p. ej. Cbz (benciloxycarbonilo), por eliminación del grupo protector en las condiciones habituales. Por ejemplo, el grupo protector se puede eliminar por reacción con hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, p. ej., paladio/carbón a presión atmosférica. De forma adecuada, la reacción se lleva a cabo en un disolvente tipo alcohol, p. ej. etanol, de forma adecuada a temperatura ambiente.

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



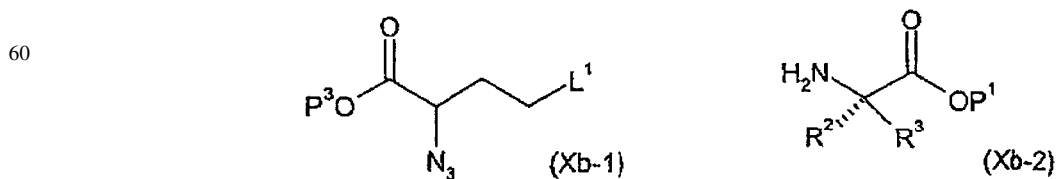
35 por ciclación, en la que P¹ y P² son como se han descrito anteriormente y L representa un grupo saliente, p. ej. SMeRX. El cierre de anillo se puede llevar a cabo por tratamiento con resina OH⁻ de malla n° 400 Dowex 2 x 8 en un disolvente adecuado, p. ej. MeCN (acetonitrilo). Alternativamente, el cierre de anillo se puede llevar a cabo por tratamiento con carbonato de potasio en un disolvente adecuado, p. ej. MeCN. En general, R representará alquilo o aralquilo y X representará haluro, en especial yoduro, o sulfato.

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



en la que P¹ y P³ son grupos protectores, por reacción con LiOH en un disolvente adecuado, p. ej. THF, seguido de reacción con DPPA (difenilfosforilazida), una base p. ej. Et₃N (triethylamina) en un disolvente adecuado p. ej. DMF, de forma adecuada de temperatura ambiente a 70°C.

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



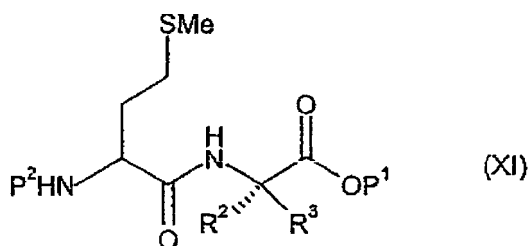
en la que L¹ es un grupo saliente p. ej. bromo, en presencia de una base p. ej. Et₃N en un disolvente adecuado p. ej. MeCN.

ES 2 284 877 T3

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

5

10



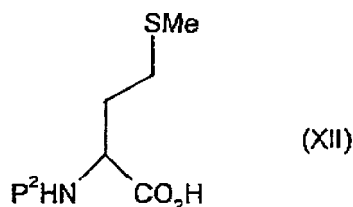
15

por tratamiento con RX, en la que P¹ y P² son como se han descrito anteriormente y RX es un compuesto (p. ej. MeI, yoduro de bencilo o Me₂SO₄) capaz de convertir el azufre en el resto SMe en una sal de sulfonio, en un disolvente adecuado, p. ej. propanona o acetonitrilo.

20

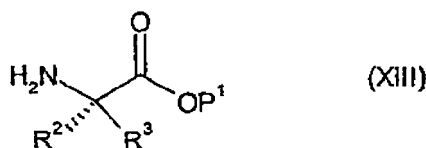
Un compuesto de fórmula (XI) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XII) con un compuesto de fórmula (XIII):

25



30

35



40

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

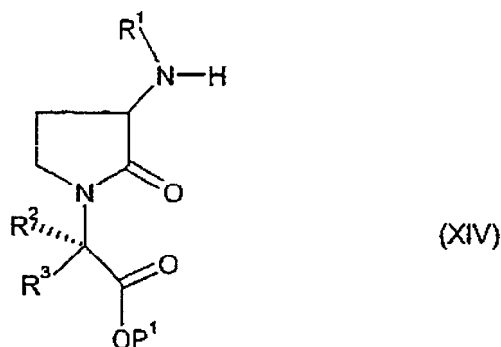
45

Se proporciona un procedimiento adicional (B) para preparar compuestos de fórmula (IV) a partir de compuestos de fórmula (VII). De acuerdo con el procedimiento (B), un compuesto de fórmula (IV) se puede preparar por aminación reductora de un compuesto de fórmula (VII) con R^{1a}CHO (en el que R^{1a} es R¹ sin un conector CH₂ unido directamente al N) usando un agente de reducción selectivo adecuado para producir un compuesto de fórmula (XIV), seguido de reacción con un compuesto de fórmula (VIII) en presencia de una base, p. ej. piridina, y en un disolvente, p. ej. DCM, de forma adecuada a temperatura ambiente.

50

55

60



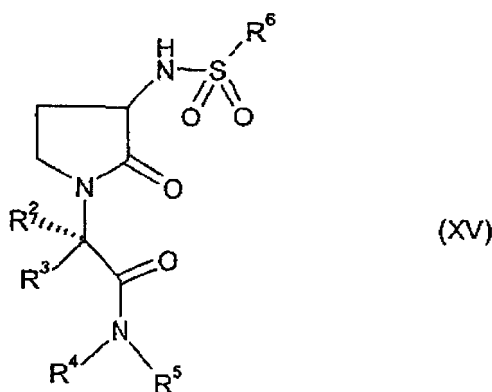
65

La aminación reductora se lleva a cabo de forma conveniente por tratamiento con triacetoxiborohidruro sódico en presencia de un ácido tal como ácido acético, en un disolvente tal como DCM, de forma adecuada a temperatura ambiente.

ES 2 284 877 T3

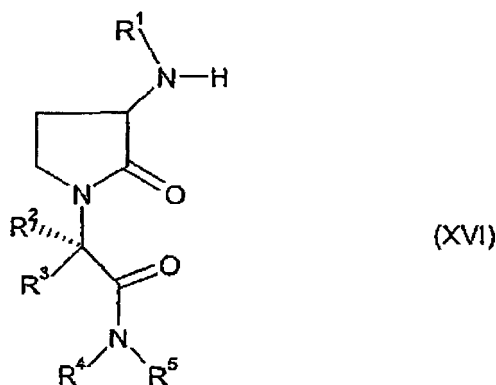
Los compuestos de fórmulas (III), (VI), (VIII), (Xb-1), (Xb-2), (X), (XI), (XII) y (XIII) son compuestos conocidos y/o se pueden preparar por procedimientos bien conocidos en la técnica.

Los diversos métodos generales descritos anteriormente pueden ser útiles para introducir los grupos deseados en cualquier etapa de la formación por etapas del compuesto requerido, y se apreciará que estos métodos generales pueden combinarse de diferentes formas en dichos procedimientos en múltiples etapas. Por supuesto, la secuencia de las reacciones de los procedimientos en múltiples etapas debe elegirse de manera que las condiciones de reacción usadas no afecten a los grupos de la molécula que se desean en el producto final. Por ejemplo, los expertos en la técnica apreciarán que usando grupos protectores adecuados, el acoplamiento a cualquiera de los grupos $-R^1$, $-SO_2R^6$ o $-NR^4R^5$ puede ser la etapa final en la preparación de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic). Por lo tanto, en otro aspecto de la invención, la etapa final en la preparación de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) puede comprender el acoplamiento al grupo $-R^1$ haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XV) con un compuesto de fórmula (VI):



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

En un aspecto adicional de la presente invención, la etapa final en la preparación de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic) puede comprender el acoplamiento del grupo $-SO_2R^6$ haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVI) con un compuesto de fórmula (VIII):



La reacción se lleva a cabo de forma conveniente en presencia de una base, p. ej. piridina, y en un disolvente adecuado, p. ej. DCM, de forma adecuada a temperatura ambiente.

En un aspecto adicional de la presente invención, un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 es un grupo arilo o heteroarilo se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XV) por reacción con un compuesto de fórmula (XVII):



en la que C^1 es un grupo de acoplamiento adecuado p. ej. boronato $[B(OH)_2]$ con catálisis metálica, por ejemplo, con una sal de cobre tal como acetato de cobre(II), en presencia de un disolvente orgánico p. ej. DCM y una base, p. ej. piridina y opcionalmente en presencia de tamices moleculares.

ES 2 284 877 T3

En un aspecto adicional de la presente invención, un compuesto de fórmula (I) en la que R⁶ es -SO₂-CH=CH-arilo, SO₂-CH=CH-heteroarilo, SO₂-C(CH₃)=CH-arilo o SO₂-C(CH₃)=CH-heteroarilo se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XVI) en la que R¹ es hidrógeno, por reacción con un compuesto de fórmula (XVIII), o alternativamente con un compuesto de fórmula (XIX):



en las que T¹ y T² son de forma independiente grupos reactivos, tales como haluro, preferiblemente cloruro, en presencia de una base p. ej. N,N-diisopropiletilamina y un disolvente adecuado p. ej. MeCN, de forma adecuada a temperatura ambiente, para proporcionar un compuesto de fórmula (XV) en la que R⁶ es C(R)=CH₂, seguido de reacción con un compuesto de fórmula (XX):



en la que R^h es arilo o heteroarilo y L es un grupo saliente, p. ej. bromo, en presencia de una base p. ej. N,N-diisopropiletilamina, y un disolvente adecuado p. ej. dioxano y un catalizador de metal de transición adecuado p. ej. di(paladio)tris-(dibencilidenacetona) y un ligando adecuado p. ej. 2-(di-t-butifosfina)bifenilo en una atmósfera inerte, p. ej. nitrógeno, a una temperatura de 20-100°C, preferiblemente 40°C.

En un aspecto adicional de la presente invención, un compuesto de fórmula (I) en la que R⁶ es un grupo biarilo, se puede preparar a partir de un compuesto de fórmula (XVI) en la que R¹ es hidrógeno y el grupo amino está opcionalmente protegido, por ejemplo, como un derivado soportado sobre un sólido obtenido por aminación reductora en condiciones habituales, por reacción con un compuesto de fórmula (XXI):



en la que T es un grupo reactivo, tal como un haluro, preferiblemente cloruro, y M¹ es un grupo arilo o heteroarilo con un grupo de acoplamiento adecuado, p. ej. halógeno, preferiblemente bromo o yodo, en presencia de un disolvente adecuado p. ej. DMF y una base adecuada, p. ej. N,N-diisopropiletilamina, seguido de reacción con un compuesto de fórmula (XXII):



en la que M² es un grupo arilo o heteroarilo y C² es un grupo de acoplamiento adecuado p. ej. boronato [B(OH)₂], en presencia de un catalizador metálico p. ej. tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), una base p. ej. carbonato de sodio, un disolvente adecuado p. ej. THF y opcionalmente en presencia de un codisolvente p. ej. H₂O, seguido de eliminación de cualesquiera grupos protectores en las condiciones habituales, p. ej., en las condiciones habituales.

Los expertos en la técnica observarán que en la preparación del compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) o un solvato del mismo puede ser necesario y/o conveniente proteger uno o más grupos sensibles en la molécula, para prevenir reacciones secundarias indeseadas. Los grupos protectores adecuados para usar de acuerdo con la presente invención son bien conocidos por los expertos en la técnica y se pueden utilizar de manera convencional. Véase, por ejemplo, "Protective groups in organic synthesis" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts (John Wiley & sons 1991) o "Protecting Groups" por P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994). Los ejemplos de grupos protectores de amino adecuados incluyen grupos protectores de tipo acilo (por ejemplo, formilo, trifluoroacetilo, acetilo), grupos protectores de tipo uretano aromáticos (por ejemplo, benciloxicarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido), grupos protectores de tipo uretano alifáticos (por ejemplo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), t-butiloxicarbonilo (Boc), isopropiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo) y grupos protectores de tipo alquilo (por ejemplo, bencilo, tritilo, clorotritilo). Entre los ejemplos de grupos adecuados protectores de oxígeno, se pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilsililo, tales como trimetilsililo o terc-butildimetilsililo; éteres alquílicos tales como tetrahidropiranilo o terc-butilo; o ésteres tales como acetato.

Diferentes compuestos intermedios usados en el procedimiento mencionado, incluidos pero sin limitar, algunos compuestos de fórmulas (II), (IV), (V), (VII), (IX), (XIV), (XV) y (XVI) son nuevos y por consiguiente constituyen un aspecto adicional de la presente invención.

La presente invención ahora se ilustrará adicionalmente con los Ejemplos anejos que no deberán interpretarse como limitantes del alcance de la invención en modo alguno.

Ejemplos*Abreviaturas*

5	Boc	<i>t</i> -Butiloxicarbonilo
	Cbz	Benciloxicarbonilo
	THF	tetrahidrofurano
10	DCM	Diclorometano
	DMF	N,N-Dimetilformamida
15	HOBT	1-hidroxibenzotriazol
	a	ancho
	m	multiplete
20	q	cuartete
	s	singlete
25	t	triplete
	d	doblete.

Producto Intermedio 1

N-[(Benciloxi)carbonil]-L-metionil-L-alaninato de terc-butilo

Se disolvió L-metionina Z-protegida (10 g) en DMF (200 ml) y se añadió hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (8,13 g) seguido de HOBT (5,72 g) y trietilamina (19,7 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y después se añadió éster de *terc*-butilo de la L-alanina (7,7 g) y se continuó la agitación durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se repartió entre éter dietílico y agua. La fase orgánica separada se lavó con ácido clorhídrico (1 M), solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (11,9 g) en forma de un aceite naranja que cristalizó al reposar. Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 411.

Producto Intermedio 2

N-[(Benciloxi)carbonil]-D-metionil-L-alaninato de terc-butilo

Usando D-metionina Z-protegida, éster de *terc*-butilo de L-alanina y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 1, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 411.

Producto Intermedio 3 (RR)

N-[(Benciloxi)carbonil]-D-metionil-D-alaninato de terc-butilo

Usando D-metionina Z-protegida, éster de *terc*-butilo de D-alanina y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 1, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 411.

Producto Intermedio 4 (SR)

N-[(Benciloxi)carbonil]-D-metionil-D-alaninato de terc-butilo

Usando L-metionina Z-protegida, éster de *terc*-butilo de D-alanina y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 1, se preparó el compuesto del título.

ES 2 284 877 T3

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 411.

Producto Intermedio 5

5

(2S)-2-((3S)-3-[[Benciloxi]carbonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de terc-butilo

Una solución del Producto Intermedio 1 (11,9 g) en acetona (75 ml) se trató con yoduro de metilo (18 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un sólido naranja que se disolvió en acetonitrilo (200 ml). Se añadió resina Dowex (forma OH⁻) (19,42 g) y la mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y la resina se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite amarillo que se purificó por cromatografía con BiotageTM (eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 3:2) para dar el compuesto del título (2,92 g) en forma de un aceite incoloro.

15

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 363.

Producto Intermedio 6

20

(2S)-2-((3R)-3-[[Benciloxi]carbonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de terc-butilo

Usando el Producto Intermedio 2 y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 5, se preparó el compuesto del título.

25

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 363.

Producto Intermedio 7

30

(2R)-2-((3R)-3-[[Benciloxi]carbonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de terc-butilo

Usando el Producto Intermedio 3 y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 5, se preparó el compuesto del título.

35

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 363.

Producto Intermedio 8

40

(2R)-2-((3S)-3-[[Benciloxi]carbonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de terc-butilo

Usando el Producto Intermedio 4 y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 5, se preparó el compuesto del título.

45

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 363.

Producto Intermedio 9

50

(2S)-2-[(3S)-3-Amino-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de terc-butilo

Una mezcla de (2S)-2-((3S)-3-[[benciloxi]carbonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de *terc*-butilo (2,82 g), paladio sobre carbón al 10% (0,3 g) y etanol (150 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de HarboliteTM y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,8 g) como un aceite amarillo pálido.

55

RMN ¹H (D₄MeOH): δ 4,56 (1H, q), 3,57 (1H, dd), 3,49-3,35 (2H, 2 x m), 2,48-2,39 (1H, m), 1,88-1,77 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,40 (3H, d) ppm.

60

Producto Intermedio 10

65

(2S)-2-[(3R)-3-Amino-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de terc-butilo

Usando el Producto Intermedio 6 y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 9, se preparó el compuesto del título.

ES 2 284 877 T3

RMN ¹H (D₄MeOH): δ 4,60 (1H, q), 3,58 (1H, dd), 3,46 (1H, dt), 3,41-3,33 (1H, m), 2,48-2,40 (1H, m), 1,82-1,70 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,40 (3H, d) ppm.

5 Producto Intermedio 11

(2R)-2-[(3R)-3-Amino-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de terc-butilo

10 Usando el Producto Intermedio 7 y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 9, se preparó el compuesto del título.

RMN ¹H (D₄MeOH): δ 4,58 (1H, q), 3,75 (1H, dd), 3,55-3,41 (2H, 2 x m), 2,50 (1H, m), 1,90 (1H, m), 1,49 (9H, s), 1,42 (3H, d) ppm.

15 Producto Intermedio 12

(2R)-2-[(3S)-3-Amino-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de terc-butilo

20 Usando el Producto Intermedio 8 y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 9, se preparó el compuesto del título.

RMN ¹H (D₄MeOH): δ 4,68 (1H, q), 3,78 (1H, t), 3,56-3,40 (2H, 2 x m), 2,52 (1H, m), 1,89 (1H, m), 1,48 (9H, s), 1,42 (3H, d) ppm.

25

Producto Intermedio 13

30 *Ácido (2S)-2-((3S)-3-[(benciloxi)carbonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico*

Se disolvió (2S)-2-((3S)-3-[(benciloxi)carbonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo (0,5 g) en DCM (7 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (4,7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y después se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,423 g) en forma de un aceite amarillo que después de separar azeotrópicamente el tolueno, cristalizó.

35

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 307.

40 Producto Intermedio 14

Ácido (2R)-2-((3R)-3-[(benciloxi)carbonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

45 Usando el Producto Intermedio 7 y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 13, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 307.

50 Producto Intermedio 15

Ácido (2S)-2-((3R)-3-[(benciloxi)carbonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

55 Usando el Producto Intermedio 6 y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 13, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 307.

60 Producto Intermedio 16

Ácido (2R)-2-((3S)-3-[(benciloxi)carbonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

65 Usando el Producto Intermedio 8 y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 13, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 307.

ES 2 284 877 T3

Producto Intermedio 17

(3S)-1-[(1S)-1-Metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo

5 A una solución de ácido (2S)-2-((3S)-3-[[benciloxi]carbonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico (3,1 g) en DCM (30 ml) se añadieron hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (4,6 g), HOBT (3,2 g) y trietilamina (2,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió piperidina (2,9 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se lavó con carbonato de potasio (2 M), se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía con Biotage™ (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 3:1 y después acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,6 g) en forma de un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 374.

15

Producto Intermedio 18

(3R)-1-[(1R)-1-Metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo

20 Usando el Producto Intermedio 14 y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 17, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 374.

25

Producto Intermedio 19

(3R)-1-[(1S)-1-Metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo

30 Usando el Producto Intermedio 15 y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 17, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 374.

35

Producto Intermedio 20

(3S)-1-[(1R)-1-Metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo

40 Usando el Producto Intermedio 16 y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 17, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 374.

45

Producto Intermedio 21

(3R)-3-Amino-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]pirrolidin-2-ona

50 Usando el Producto Intermedio 19 y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 9, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 240.

55

Producto Intermedio 22

(3R)-3-Amino-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]pirrolidin-2-ona

60 Usando el Producto Intermedio 18 y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 9, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 240.

65

ES 2 284 877 T3

Producto Intermedio 23

(3S)-3-Amino-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-ilet]pirrolidin-2-ona

5 Usando el Producto Intermedio 17 y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 9, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 240.

10

Producto Intermedio 24

(3S)-3-Amino-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-ilet]pirrolidin-2-ona

15 Usando el Producto Intermedio 20 y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 9, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 240.

20

Producto Intermedio 25

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de terc-butilo

25 Una solución de (2S)-2-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de *terc*-butilo (1,8 g) en DCM (75 ml) se trató con cloruro de 6-cloronaftilsulfonyl¹ (2,28 g) y piridina (0,705 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se lavó con agua y se concentró a presión reducida para dar un aceite que se purificó por cromatografía de BiotageTM (eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 3:1) para dar el compuesto del título (2,31 g), en forma de un sólido blanco.

30

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 453.

Producto Intermedio 26

35

(2S)-2-((3R)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de terc-butilo

Usando el Producto Intermedio 10 y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 25, se preparó el compuesto del título.

40

RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,45 (1H, s ancho), 7,96-7,83 (4H, m), 7,56 (1H, dd), 5,41 (1H, s ancho), 4,66 (1H, q), 3,73 (1H, dt), 3,42-3,34 (2H, m), 2,62 (1H, m), 2,01 (1H, m), 1,38-1,32 (12H, s+d) ppm.

Producto Intermedio 27

(2R)-2-((3R)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de terc-butilo

50 Usando el Producto Intermedio 11 y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 25, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 453.

Producto Intermedio 28

(2S)-2-((3R)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl](metil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de terc-butilo

60 Usando el Producto Intermedio 26 y tosilato de metilo, y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 52, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 467.

65

ES 2 284 877 T3

Producto Intermedio 29

Ácido (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

5 Se disolvió (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *tert*-butilo (0,643 g) en DCM (19 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (19 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y después se concentró a presión reducida. Se añadió DCM anhidro (4 ml) y la solución se concentró a presión reducida. La adición repetida de DCM y concentración a presión reducida proporcionó el compuesto del título (0,56 g) en forma de una espuma blanca.

10

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 397.

Producto Intermedio 30

15

Ácido (2S)-2-((3R)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil](metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

Usando el Producto Intermedio 28 y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 29, se preparó el compuesto del título.

20

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 411.

Producto Intermedio 31

25

Ácido (2S)-2-((3R)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

Usando el Producto Intermedio 26 y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 29, se preparó el compuesto del título.

30

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 397.

Producto Intermedio 32

35

Ácido (2R)-2-((3R)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

Usando el Producto Intermedio 27 y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 29, se preparó el compuesto del título.

40

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 397.

Producto Intermedio 33

45

(2R)-2-(3-Azido-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de tert-butilo

A una solución del éster de *tert*-butilo de la D-alanina (1,28 g) y N,N-diisopropiletilamina (1,22 ml) en acetonitrilo (15 ml), se añadió una solución de 2-azido-4-bromobutanoato de etilo (1 g) y yoduro sódico (0,02 g) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla se calentó a 60°C durante 60 h y después se concentró a presión para dar un aceite marrón. Este aceite se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica separada se lavó más con agua y se secó (sobre sulfato de magnesio), y se concentró a presión reducida. El aceite marrón residual se purificó usando cromatografía Biotage™ (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 3:1) para dar el compuesto del título (0,204 g) como una mezcla de dos diastereoisómeros.

55

T.l.c. (ciclohexano:acetato de etilo, 2:1) R_f 0,20.

Producto Intermedio 34

60

(2S)-2-(3-Azido-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de tert-butilo

Usando 2-azido-4-yodobutanoato de etilo y éster de *tert*-butilo de la L-alanina, y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 33, se preparó el compuesto del título como una mezcla de dos diastereoisómeros.

65

T.l.c. (ciclohexano:acetato de etilo, 3:1) R_f 0,15.

ES 2 284 877 T3

Producto Intermedio 35

(2R)-2-(3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de terc-butilo

5 Una mezcla de (2R)-2-(3-azido-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo (0,035 g), paladio sobre carbón al 10% (0,003 g) y etanol (2 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Harbolite™ y el filtrado se concentró a presión reducida para dar una goma amarilla. La goma (0,026 g) en DCM (2 ml) se trató con cloruro de 6-cloronaftilsulfonilo¹ (0,03 g) y piridina (0,02 ml) y se agitó a temperatura
10 parcialmente usando SPE (aminopropilo, eluyendo con metanol). Los lavados orgánicos se concentraron a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM. La solución orgánica se purificó por SPE (aminopropilo, eluyendo con metanol que contenía HCl 2 N al 10% en v/v) para dar el compuesto del título (0,012 g) en forma de un sólido blanco.

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 453.

Producto Intermedio 36

(2S)-2-(3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de terc-butilo

20 Usando el Producto Intermedio 34 y el procedimiento sintético descrito para el Producto Intermedio 35, se preparó el compuesto del título.

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 453.

Producto Intermedio 37

Ácido (2R)-2-(3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

30 Usando el Producto Intermedio 35 y el procedimiento sintético para el Producto Intermedio 13, se preparó el compuesto del título.

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 411.

Producto Intermedio 38

Ácido (2S)-2-(3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

40 Usando el Producto Intermedio 36 y el procedimiento sintético para el Producto Intermedio 13, se preparó el compuesto del título.

45 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 411.

Producto Intermedio 39

Ácido (2R)-2-(3-[[3'-cloro-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

50 Usando el Producto Intermedio 33 y cloruro de (3'-cloro-1,1'-bifenil-4-il)sulfonilo y la química similar a la descrita para los Productos Intermedios 35 y 37, se preparó el compuesto del título.

55 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 424.

Producto Intermedio 40

Ácido (2R)-2-(3-[[3-cloroisoquinolin-7-il]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

60 Usando el Producto Intermedio 33 y cloruro de (3-cloroisoquinolin-7-il)sulfonilo y la química similar a la descrita para los Productos Intermedios 35 y 37, se preparó el compuesto del título.

65 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 398.

ES 2 284 877 T3

Productos Intermedios 41* y 42

(2R)-2-((3R)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo (1)

5 (2R)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo (2)

Una mezcla de (2R)-2-(3-azido-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo (0,204 g), paladio sobre carbón al 10% (0,02 g) y etanol (10 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Harbolite™ y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite amarillo. El aceite (0,150 g) en DCM (10 ml) se trató con cloruro de 6-cloronaftilsulfonilo¹ (0,188 g) y piridina (0,058 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se lavó con agua y se concentró a presión reducida para dar un aceite que se purificó por cromatografía de Biotage™ (eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 2:1) para dar el compuesto del título [(1) - 0,067 g y (2) - 0,060 g], ambos en forma de sólidos blancos.

15 (1) Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 453.

(2) Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 453.

*Producto Intermedio 41 ≡ Producto Intermedio 27.

20

Usando los Productos Intermedios 41 y 42 y el procedimiento sintético descrito para el Producto Intermedio 52, se prepararon de forma similar los siguientes compuestos:

25 Producto Intermedio 43

(2R)-2-((3R)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil](metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 467.

30

Producto Intermedio 44

(2R)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil](metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo

35

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 467.

Producto Intermedio 45

40

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil](2-oxobutil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo

Una solución de (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo (0,07 g) en THF (2 ml) se enfrió a -78°C en atmósfera de nitrógeno, y se trató con bis(trimetilsilil)amiduro de litio (solución 1,0 M en THF; 0,186 ml), seguido de 1-bromo-2-butanona (0,08 ml). La solución resultante se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 72 h más. Se añadió metanol (1 ml) y la solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 10:1, 5:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:5, acetato de etilo y metanol:acetato de etilo 1:9) para dar el compuesto del título (0,07 g) en forma de una goma.

50

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 523.

Se prepararon de forma similar, usando otros haluros de alquilo disponibles en el comercio:

55

Producto Intermedio 46

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo

60 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 510.

Producto Intermedio 47

65 (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 525.

ES 2 284 877 T3

Producto Intermedio 48

Ácido (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil](2-oxobutil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il}propanoico

5 Se disolvió (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil](2-oxobutil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il}propanoato de *tert*-butilo (0,07 g) en DCM (2 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y después se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se separó, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,063 g) en forma de una goma naranja.

10 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 467.

Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

15 Producto Intermedio 49

Ácido (2S)-2-((3S)-3-((2-amino-2-oxoetil)[6-cloro-2-naftil]sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il}propanoico

20 Usando el Producto Intermedio 46 y una química similar a la descrita para el Producto Intermedio 48, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 454.

25 Producto Intermedio 50

Ácido (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il}propanoico

30 Usando el Producto Intermedio 47 y una química similar a la descrita para el Producto Intermedio 48, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 469.

35 Producto Intermedio 51

Benzoato de 7-(((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)sulfonil]-2-naftilo

40 El compuesto del título se preparó usando el Producto Intermedio 23, benzoato de 7-(clorosulfonil)-2-naftilo, y el procedimiento sintético descrito para el Producto Intermedio 25.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 446.

45 Producto Intermedio 52

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil](metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il}propanoato de tert-butilo

50 Una solución de (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il}propanoato de *tert*-butilo (0,1 g) en THF (5 ml) se enfrió a -78°C en atmósfera de nitrógeno, y se trató con bis(trimetilsilil)amiduro de litio (solución 1,0 M en THF; 0,23 ml), seguido de tosilato de metilo (0,206 g). La solución resultante se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h más. La mezcla se inactivó con acetato de sodio (0,074 g), se agitó durante 1 h y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con agua, se secó (sobre sulfato de magnesio), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 10:1, 8:1, 5:1, 3:1, 2:1, 1:1) para dar el compuesto del título (0,101 g) en forma de una goma incolora.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 467.

60

Producto Intermedio 53

Ácido (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil](metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il}propanoico

65

Se disolvió (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil](metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il}propanoato de *tert*-butilo (0,1 g) en DCM (2 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

ES 2 284 877 T3

durante 1,5 h y después se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se separó, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,09 g) en forma de una goma incolora.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 411.

5

Producto Intermedio 54

Ácido (2R)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

10

Usando el Producto Intermedio 42 y el procedimiento sintético descrito para el Producto Intermedio 53, se preparó de forma similar el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 397.

15

Producto Intermedio 55

Ácido (2R)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil](metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

20

Usando el Producto Intermedio 44 y el procedimiento sintético descrito para el Producto Intermedio 53, se preparó de forma similar el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 411.

25

Producto Intermedio 56

Ácido (2R)-2-((3R)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil](metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

30

Usando el Producto Intermedio 43 y el procedimiento sintético descrito para el Producto Intermedio 53, se preparó de forma similar el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 411.

35

Producto Intermedio 57

Cloruro de 5-clorotieno[2,3-b]piridina-2-sulfonilo

40

Se añadió n-butil-litio (1,6 M en hexanos, 0,37 ml) a una solución enfriada (-78°C) de 5-clorotieno[2,3-b]piridina* (0,100 g) en THF anhidro (5 ml) a lo largo de 15 min. La reacción se agitó durante 5 min más, se calentó a -45°C y se agitó durante 40 min. La mezcla se enfrió a -70°C y se burbujó dióxido de azufre gaseoso en el recipiente a lo largo de 10 min. La reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente a lo largo de 45 min, y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM anhidro (5 ml), se trató con N-clorosuccinimida (0,097 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 75 min. La solución se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,198 g) en forma de un sólido amarillo.

45

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 277 para la muestra del espectro de masas inactivada con dimetilamina *Klemm. L.H. *et. al.*, *J. Heterocycl. Chem.* (1968), 5(6), 773-8.

50

Producto Intermedio 58

3-(Benzoilamino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

55

Una solución de ácido benzoico (0,123 g) en DMF (5 ml) se trató con hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,231 g), HOBt (0,163 g) y trietilamina (0,56 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió una solución de 3-amino-1-N-Boc-piperidina (0,3 g) en DMF (1 ml) y se continuó la agitación durante 18 h. La solución se concentró a presión reducida para dar un aceite que se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos separados se lavaron con agua, ácido clorhídrico (2 N), solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secaron (sobre sulfato de magnesio) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,120 g) en forma de un sólido amarillo.

60

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 305.

65

ES 2 284 877 T3

Producto Intermedio 59

N-Piperidin-3-ilbenzamida

5 Una solución de 3-(benzoilamino)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,120 g) en DCM (5 ml) se trató con ácido trifluoroacético (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un aceite amarillo que después de neutralización con solución acuosa de amoníaco, se purificó usando SPE (sílice, eluyendo con metanol y solución acuosa de amoníaco al 5% en metanol) para dar el compuesto del título (0,085 g) en forma de un sólido blanquecino.

10 RMN ¹H (D₄MeOH): δ 7,82 (2H, d ancho), 7,53 (1H, tt), 7,45 (2H, t), 4,27 (1H, tt), 3,50 (1H, dd ancho), 3,34 (1H, dt ancho), 2,96 (2H, m), 2,08 (2H, m), 1,90-1,68 (2H, m) ppm.

15 Producto Intermedio 60

*(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonyl](2-furilmetil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il}propanoato de *tert*-butilo*

20 Una solución de (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il}propanoato de *tert*-butilo (0,07 g) en THF (0,5 ml) se trató con azodicarboxilato de diisopropilo (0,06 ml), alcohol de 3-furfurilo (0,030 g) y tributilfosfina (0,075 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía con BiotageTM (eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 3:1) para dar el compuesto del título (0,015 g) en forma de un chicle incoloro.

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 533.

Usando una química similar, se preparó el siguiente producto:

30 Producto Intermedio 61

*(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonyl](1,3-tiazol-2-ilmetil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il}propanoato de *tert*-butilo*

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 550.

Producto Intermedio 62

40 *Ácido (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonyl](1,3-tiazol-2-ilmetil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il}propanoico*

Una solución de (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonyl](1,3-tiazol-2-ilmetil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il}propanoato de *tert*-butilo (0,03 g) en DCM (1 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después la solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,019 g) en forma de un sólido incoloro.

45 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 494.

50 Usando el Producto Intermedio 60 y una química similar a la descrita para el Producto Intermedio 62, se preparó el siguiente producto.

Producto Intermedio 63

55 *Ácido (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonyl](2-furilmetil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il}propanoico mezclado con ácido (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il}propanoico (56:44)*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 478.

60

Producto Intermedio 64

65 *5-cloro-2-[[((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]amino)sulfonyl]-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo*

Se disolvió 1-*tert*-butoxicarbonil-5-cloroindol (0,1 g) en THF anhidro (2 ml) en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota *n*-butil-litio (1,6 M en hexanos, 0,273 ml) a lo largo de 10 min. Después de agitar a

ES 2 284 877 T3

-78°C durante 45 min, se burbujó dióxido de azufre gaseoso a través de la reacción durante 5 min. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente a lo largo de 2 h y se concentró a presión reducida para dar un sólido blanquecino. El sólido se volvió a suspender en DCM anhidro (2 ml) y se trató con N-clorosuccinimida (0,0584 g). Después la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se separó cualquier sólido blanco que quedara por filtración. La mitad de este filtrado se trató con piridina (0,017 ml) y el Producto Intermedio 87 (0,022 g). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 5 h y después 72 h a 30°C en un recipiente cerrado. La mezcla de reacción se lavó con agua, se separó la fase orgánica y se secó (sobre sulfato de magnesio), y se concentró con una corriente de nitrógeno para dar un residuo que se purificó por h.p.l.c. preparativa de masa dirigida para dar el compuesto del título (0,011 g) en forma de un vidrio incoloro.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 555.

Producto Intermedio 65

N-((3S)-1-((1S)-1-Metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida

Se añadió gota a gota cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (0,284 ml) a una mezcla del Producto Intermedio 87 (0,436 g) y N,N-di-isopropiletilamina (0,938 ml) en acetonitrilo seco (6 ml) a 0°C a lo largo de 2 min. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 3 días, después de lo cual la reacción se inactivó con agua y se concentró a presión reducida para dar un residuo marrón. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sobre sulfato de magnesio) y se concentraron a presión reducida para dar una espuma marrón que se purificó por SPE (sílice, eluyendo con acetato de etilo:ciclohexano 1:1, acetato de etilo y después acetato de etilo:metanol 19:1) para dar el compuesto del título (0,227 g) en forma de una película incolora.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 332.

Producto Intermedio 66

(3S)-3-(((6-Cloro-1,3-benzotiazol-2-il)tio)amino)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)pirrolidin-2-ona

Se añadió N-clorosuccinimida (0,37 g) a 4-cloro-2-mercaptobenzotiazol (0,5 g) en DCM (15 ml) en atmósfera de nitrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron una solución del Producto Intermedio 87 (0,569 g) y trietilamina (1,04 ml) en DCM anhidro (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La solución se filtró y el filtrado se diluyó con DCM. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano: acetato de etilo 1:1 aumentando la polaridad a acetato de etilo:metanol 19:1) para dar el compuesto del título (0,3 g) en forma de un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 441.

Producto Intermedio 67

(2S)-2-((3S)-3-(((5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonyl)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de terc-butilo

Una solución de (2S)-2-((3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo (0,337 g) en acetonitrilo (20 ml) se trató con trietilamina (0,41 ml) y cloruro de 5'-cloro-2,2'-bitiofeno-5-sulfonyl² (0,372 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó usando SPE (aminopropilo, eluyendo con metanol) para dar el compuesto del título (0,651 g) en forma de un aceite marrón.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 491.

Usando una química similar y el Producto Intermedio 9, se prepararon los siguientes productos:

Producto Intermedio 68

(2S)-2-((3S)-3-(((E)-2-(4-Clorofenil)etenil)sulfonyl)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 429.

ES 2 284 877 T3

Producto Intermedio 69

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de terc-butilo

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 459.

Producto Intermedio 70

10 (2S)-2-((3S)-3-[[5-Cloro-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 459.

15 Producto Intermedio 71

(2S)-2-((3S)-3-[[5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il]sulfonil](2-oxobutil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de terc-butilo

20 Usando el Producto Intermedio 67 y el procedimiento sintético descrito para el Producto Intermedio 45, se preparó de forma similar el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 461.

25 Producto Intermedio 72

(2S)-2-((3S)-3-[[[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]sulfonil](2-oxobutil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de terc-butilo

30 Usando el Producto Intermedio 68 y el procedimiento sintético descrito para el Producto Intermedio 45, se preparó de forma similar el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 499.

35

Producto Intermedio 73

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-1-benzotien-2-il]sulfonil](2-oxobutil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de terc-butilo

40

Usando el Producto Intermedio 69 y el procedimiento sintético descrito para el Producto Intermedio 45, se preparó de forma similar el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 529.

45

Producto Intermedio 74

(2S)-2-((3S)-3-[[5-Cloro-1-benzotien-2-il]sulfonil](2-oxobutil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de terc-butilo

50

Usando el Producto Intermedio 70 y el procedimiento sintético descrito para el Producto Intermedio 45, se preparó de forma similar el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 529.

55

Producto Intermedio 75

60 (2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(E)-2-(4-clorofenil)etenil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de terc-butilo

Usando el Producto Intermedio 68 y el procedimiento sintético descrito para el Producto Intermedio 45, se preparó de forma similar el compuesto del título.

65

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 487.

ES 2 284 877 T3

Producto Intermedio 76

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(5'-cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de terc-butilo

Usando el Producto Intermedio 67 y el procedimiento sintético descrito para el Producto Intermedio 45, se preparó de forma similar el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 548.

Producto Intermedio 77

(2R)-2-(((Benciloxi)carbonil)amino)pentanodioato de dimetilo

Se añadió cloruro de tionilo (30 ml) a una solución enfriada de ácido D-glutámico (33,2 g) en metanol (250 ml) y la mezcla posteriormente se calentó a reflujo durante 16 h. Tras enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se separó azeotrópicamente con tolueno para dar un sólido blanco. Este se agitó con acetato de etilo, agua e hidrógenocarbonato de potasio a 0°C mientras se añadía cloroformiato de bencilo (30 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La fase orgánica separada se lavó con agua, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. Este aceite se purificó usando cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 2:1) para dar el compuesto del título (22,45 g) en forma de un aceite.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,40-7,30 (5H, m), 5,50 (1H, d ancho), 5,10 (2H, s), 4,40 (1 H, m), 3,73 (3H, s), 3,64 (3H, s), 2,50-2,35 (2H, m), 2,30-1,90 (2H, 2 x m) ppm.

Producto Intermedio 78

(1S)-4-Hidroxi-1-(hidroximetil)butilcarbamato de bencilo

Se añadió en porciones una solución de ácido Z-glutámico (10 g) en THF (50 ml) a una solución agitada de hidruro de litio y aluminio en THF (1 M, 100 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió éter y la mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo. La mezcla se filtró a través de Harbolite™ y el filtrado se diluyó más con agua. La fase orgánica separada se lavó con agua, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para dar un sólido que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, eluyendo con acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,74 g) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (D₆DMSO): δ 7,40-7,30 (5H, m), 6,95 (1H, d ancho), 5,00 (2H, s), 4,65 (1H, t ancho), 4,40 (1H, t ancho), 3,50-3,20 (5H, m), 1,65-1,15 (4H, m) ppm.

Producto Intermedio 79

(1R)-4-Hidroxi-1-(hidroximetil)butilcarbamato de bencilo

Se añadió gota a gota una solución de (2R)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-pentanodioato de dimetilo (22,4 g) en THF seco (74 ml) a lo largo de 1 h a una mezcla agitada de bromohidruro de litio (4,5 g) en THF (200 ml) a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno. Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y agua, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sobre sulfato de magnesio) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (16,5 g) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (D₆DMSO): δ 7,41-7,30 (5H, m), 7,00 (1H, d ancho), 5,02 (2H, s), 4,65 (1H, t ancho), 4,40 (1H, t ancho), 3,50-3,20 (5H, m), 1,63-1,20 (4H, m) ppm.

Producto Intermedio 80

Metanosulfonato de (2R)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-[(metilsulfonyl)oxi]-pentilo

Se trató una solución de (1R)-4-hidroxi-1-(hidroximetil)butilcarbamato de bencilo (1,5 g) en DCM (60 ml) con trietilamina (3,3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,34 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 75 min. Se añadió solución de bicarbonato de sodio y la mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente a lo largo de 1 h. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para dar un

ES 2 284 877 T3

aceite amarillo. El aceite se purificó usando cromatografía con Biotage™ (eluyendo con hexano:acetato de etilo 1:2, 1:3) para dar el compuesto del título (1,924 g) en forma de un aceite amarillo.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 410.

Se preparó de forma similar usando el Producto Intermedio 80:

Producto Intermedio 81

Metanosulfonato de (2S)-2-[[benciloxi]carbonil]amino}-5-[(metilsulfonil)oxi]-pentilo

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 410.

Producto Intermedio 82

(3R)-Piperidin-3-ilcarbamato de bencilo

Se añadió amoniaco líquido (aprox. 30 ml) a una solución de metanosulfonato de (2R)-2-[[benciloxi]carbonil]amino}-5-[(metilsulfonil)oxi]pentilo (1 g) en THF (15 ml) a -78°C en un recipiente de reacción de bomba y después se dejó que la mezcla resultante alcanzara temperatura ambiente. Después de 46 h, la solución se concentró a presión reducida para dar un sólido blanquecino que se purificó usando SPE (sílice, eluyendo con metanol, metanol:amoniaco acuoso 95:5, 9:1) para dar el compuesto del título (0,587 g) en forma de un sólido blanquecino.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 235.

Se preparó de forma similar usando el Producto Intermedio 81:

Producto Intermedio 83

(3S)-Piperidin-3-ilcarbamato de bencilo

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 235.

Producto Intermedio 84

(3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-ilcarbamato de bencilo

Una solución de ácido (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoico (0,408 g) en DCM (21 ml) se trató con hidrócloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,394 g), HOBt (0,278 g) y trietilamina (0,286 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió una solución de (3S)-piperidin-3-ilcarbamato de bencilo (0,361 g) en DCM (1 ml) y se continuó la agitación durante 72 h. La mezcla se repartió entre DCM y agua. Los extractos orgánicos separados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sobre sulfato de magnesio), y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía con Biotage™ (eluyendo con hexano:acetato de etilo 1:7→1:10) para dar el compuesto del título (0,268 g) en forma de un aceite.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 614.

Producto Intermedio 85

(3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-ilcarbamato de bencilo

Usando (3R)-piperidin-3-ilcarbamato de bencilo y el procedimiento descrito para el Producto Intermedio 84, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 614.

ES 2 284 877 T3

Producto Intermedio 86

(3S)-1-[(1S)-1-Metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo

- 5 Se disolvió ácido (2S)-2-((3S)-3-[[benciloxi]carbonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico (84,5 g) en DMF (2 litros) y se añadió tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (161 g), seguido de N,N-diisopropiletilamina (92 ml) y morfolina (46 ml). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2,5 h, y se añadió solución acuosa saturada de cloruro amónico. La mezcla se agitó durante 15 min y después se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con cloruro de litio (al 10% en peso), seguido de solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó (sobre sulfato de sodio) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (65 g) en forma de un sólido amarillo.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 376.

15

Producto Intermedio 87

(3S)-3-Amino-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]pirrolidin-2-ona

- 20 Una mezcla de (3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo (20 g), paladio sobre carbón al 10% (2 g) y etanol (1,3 litros) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través Celite™ y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (12,3 g) en forma de un aceite blanco pálido.

- 25 RMN ¹H (D₄MeOH): δ 5,05 (1H, dd), 3,59 (9H, m), 3,37 (2H, m), 2,42 (1H, m), 1,75 (1H, m), 1,30 (3H, d) ppm.

Producto Intermedio 88

- 30 *6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-2-[(1R,5S)-3-(terc-butiloxicarbonil)-7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida*

Usando el producto del Ejemplo 408 y N-Boc-sarcosina, y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 409, se preparó el compuesto del título.

35

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 676.

Producto Intermedio 89

40

(2S)-2-((3S)-3-[(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)metil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de terc-butilo

- Una solución de 2-metil-1,3-tiazol-4-carbaldehído (0,028 g) en DCM (2 ml) se trató con el Producto Intermedio 9 (0,05 g) seguido de ácido acético (0,013 ml) y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio (0,116 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 66 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se separó, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,07 g) en forma de un aceite.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 340.

50

Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

Producto Intermedio 90

55

(2S)-2-((3S)-2-Oxo-3-[(piridin-4-ilmetil)amino]pirrolidin-1-il)propanoato de terc-butilo

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 320.

60

Producto Intermedio 91

(2S)-2-((3S)-2-Oxo-3-[(piridin-2-ilmetil)amino]pirrolidin-1-il)propanoato de terc-butilo

- 65 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 320.

ES 2 284 877 T3

Producto Intermedio 92

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonil][(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de terc-butilo

5

Usando el Producto Intermedio 89 y el procedimiento sintético descrito para el Producto Intermedio 25, se preparó de forma similar el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 564.

10

Producto Intermedio 93

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonil](piridin-4-ilmetil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de terc-butilo

15

Usando el Producto Intermedio 90 y el procedimiento sintético descrito para el Producto Intermedio 25, se preparó de forma similar el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 544.

20

Producto Intermedio 94

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonil](piridin-2-ilmetil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de terc-butilo

25

Usando el Producto Intermedio 91 y el procedimiento sintético descrito para el Producto Intermedio 25, se preparó de forma similar el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 544.

30

Producto Intermedio 95

Ácido (2S)-2-((3S)-3-[[6-(cloro-2-naftil)sulfonil][(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-amino]-2-oxopirrolidin-1-il)propa-
noico

35

Usando el Producto Intermedio 92 y el procedimiento sintético descrito para el Producto Intermedio 13, se preparó de forma similar el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 508.

40

Producto Intermedio 96

Hidrocloruro del ácido (2S)-2-((3S)-3-[[6-(cloro-2-naftil)sulfonil](piridin-4-ilmetil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-
propanoico

45

Usando el Producto Intermedio 93 y el procedimiento sintético descrito para el Producto Intermedio 13, se preparó de forma similar el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 488.

50

Producto Intermedio 97

Hidrocloruro del ácido (2S)-2-((3S)-3-[[6-(cloro-2-naftil)sulfonil](piridin-2-ilmetil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-
propanoico

55

Usando el Producto Intermedio 94 y el procedimiento sintético descrito para el Producto Intermedio 13, se preparó de forma similar el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 488.

60

65

ES 2 284 877 T3

Producto Intermedio 98

(3S)-3-[[2-Metoxi-4-(2-poliestiriletoxi)bencil]amino]-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-2-pirrolidinona

5 Se añadió una solución de (3S)-3-amino-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-2-pirrolidinona (0,795 g) en DMF anhidra (aprox. 8 ml) a resina de 2-(3-metoxi-4-formilfenoxi)etoximetil-poliestireno previamente hinchada (1,45 g) seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,58 ml) y ácido acético (0,19 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después de este tiempo se añadió una solución de borohidruro de tetra-n-butilamonio (0,856 g) y ácido acético (0,19 ml) en DMF anhidra (aprox. 5 ml). La mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con DMF, etanolamina al 10% en DMF, DMF, DCM, metanol y éter dietílico. La resina resultante se secó *a vacío* para dar el compuesto del título (1,53 g) en forma de perlas amarillo pálido.

IR: ν_{\max} 2890, 2327, 2282, 1749, 1715 y 1643 cm^{-1} .

15

Producto Intermedio 99

5-Bromo-N-[2-metoxi-4-(2-poliestiriletoxi)bencil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-2-oxopirrolidinil]-2-tiofenosulfonamida

20

El Producto Intermedio 98 previamente hinchado con DCM (aprox. 15 ml) y después filtrado, se trató con una solución de cloruro de 5-bromotiofeno-2-sulfonilo (0,85 g) en DMF (15 ml), seguido de N,N-diisopropiletilamina (1,14 ml). La mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con DMF, DCM y éter dietílico. El sólido resultante se secó *a vacío* para dar el compuesto del título (1,59 g) en forma de una resina naranja/marrón.

25

Se trataron 0,025 g de esta resina con ácido trifluoroacético-DCM (1:1, 1 ml) y se agitó durante 2 h y se filtró. El filtrado se concentró con una corriente de nitrógeno para dar el producto del ejemplo 367 (0,0025 g) en forma de un vidrio blanquecino.

30

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 465.

Producto Intermedio 100

35 *(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil](2-benciloxi-2-oxoetil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de terc-butilo*

A una solución de (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo (1 g) en DMF (20 ml) se añadió carbonato de potasio (0,92 g) y 2-bromoacetato de bencilo (0,33 g), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se aisló, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se purificó por SPE (sílice, ciclohexano:acetato de etilo 2:1) para dar el compuesto del título (1,0 g) en forma de un sólido blanco.

45

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 601.

Producto Intermedio 101

50 *Formiato del N-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de bencilo*

Una mezcla del Producto Intermedio 100 (0,5 g) se disolvió en DCM (10 ml) y se enfrió a 0°C, usando un baño de hielo. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (10 ml), y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo transparente (0,45 g) que se disolvió en DCM (20 ml). Se añadieron hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,34 g), hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,48 g) y (S)-(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (0,39 g), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió trietilamina (0,5 ml), y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 72 h. La mezcla se lavó con agua y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (sobre sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por h.p.l.c. preparativa de masa dirigida para dar el compuesto del título (0,18 g) en forma de un sólido blanco.

65

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 681.

ES 2 284 877 T3

Producto Intermedio 102

5-Cloro-1-benzofurano

5 A una solución de ácido 5-cloro-1-benzofuran-2-carboxílico (0,2 g) en 1-metil-2-pirrolidinona (2 ml) se añadieron gránulos de cobre (0,2 g). La mezcla de reacción se calentó a 250°C durante 3,5 min en un microondas. El recipiente de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se combinó con otras cuatro mezclas similares, y las mezclas combinadas se repartieron entre agua y éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,65 g) en forma de un aceite amarillo.

Cromatografía de gases - espectro de ionización electrónica: Encontrado: M⁺ 152, Rt 5,72 min.

15 Producto Intermedio 103

Cloruro de 5-cloro-1-benzofuran-2-sulfonilo

20 Se añadió n-butil-litio (1,6 M en hexanos, 0,45 ml) a una solución enfriada (-78°C) del Producto Intermedio 102 (0,11 g) en THF anhidro (5 ml) a lo largo de 5 min. La reacción se agitó durante 5 min más, se calentó a -45°C y se agitó durante 40 min. La mezcla se enfrió a -70°C y se burbujó dióxido de azufre gaseoso en el recipiente a lo largo de 7 min. Se dejó que la solución alcanzara la temperatura ambiente a lo largo de 45 min, y después se concentró a presión reducida para dar una goma amarilla. A una suspensión de la goma en DCM anhidro (4 ml) se añadió N-clorosuccinimida (0,118 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 75 min. La solución se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,093 g) en forma de un sólido amarillo.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 260 para la muestra inactivada con dimetilamina.

30 Producto Intermedio 104

2-Cloro-4-etenilfenol

35 A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (0,23 g) en THF seco (5 ml) en atmósfera de nitrógeno a -78°C, se añadió gota a gota n-butil-litio (1,6 M en hexano, 0,37 ml) a lo largo de 2 min. La mezcla se dejó calentar a 0°C, se agitó durante 20 min, se enfrió a -78°C y se añadió una solución de 3-cloro-4-[[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]benzaldehído* (0,134 g) en THF seco (5 ml). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante una noche y se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro amónico. La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico y los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano, seguido de acetato de etilo:ciclohexano 5% a 25%) para dar el compuesto del título (0,049 g) en forma de un aceite.

H.p.l.c. (1) Rt 3,26 min

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

Producto Intermedio 105

50 *terc*-Butil(2-cloro-4-vinilfenoxi)difenilsilano

55 Una mezcla del Producto Intermedio 104 (0,038 g), imidazol (0,042 g) y cloruro de *terc*-butildifenilsililo (0,083 ml) se agitó en DMF seca (0,5 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 20 h. La mezcla se inactivó con agua, se extrajo con éter dietílico, se secó (sobre sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se purificó usando SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano, seguido de acetato de etilo:ciclohexano 5% a 20%) para dar el compuesto del título (0,102 g) en forma de un aceite.

H.p.l.c. (1) Rt 4,71 min.

60 Producto Intermedio 106

3-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-clorobenzaldehído

65 Una mezcla de 4-cloro-3-hidroxi-benzaldehído* (0,354 g), 4-N,N-dimetilaminopiridina (0,028 g), cloruro de *terc*-butildimetilsililo (0,409 g) y trietilamina (0,473 ml) en DCM (15 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 19 h. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida para dar un aceite que se

ES 2 284 877 T3

purificó usando SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano seguido por acetato de etilo-ciclohexano de 10% a 30%) para dar el compuesto del título (0,42 g) en forma de un aceite.

H.p.l.c. (1) Rt 4,11 min.

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

Producto Intermedio 107

2-Cloro-5-vinilfenol

El compuesto del título se preparó usando el Producto Intermedio 106, y el procedimiento sintético descrito para el Producto Intermedio 104.

H.p.l.c. (1) Rt 3,22 min.

Producto Intermedio 108

terc-Butil(2-cloro-5-vinilfenoxi)difenilsilano

El compuesto del título se preparó usando el Producto Intermedio 107, y el procedimiento sintético descrito para el Producto Intermedio 105.

H.p.l.c. (1) Rt 4,68 min.

Producto Intermedio 109

(E)-2-(3-{{terc-Butil(difenil)silil}oxi}-4-clorofenil)-N-{{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}etenosulfonamida

Se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (0,103 ml) a DMF (0,116 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno, a lo largo de 5 min. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se añadió el Producto Intermedio 108 (0,293 g) en ciclohexano (0,2 ml) en una porción y la mezcla resultante se calentó a 90°C durante 6 h. La mezcla enfriada se vertió sobre hielo triturado, se extrajo con éter dietílico, se secó (sobre sulfato de sodio) y se concentró a presión reducida. Este cloruro de sulfonilo bruto se trató con el Producto Intermedio 87 (0,134 g), 4-dimetilaminopiridina (0,0068 g), di-isopropiletilamina (0,192 ml) en DCM seco (5 ml), y después de agitar durante 3 días a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, la mezcla se concentró a presión reducida. La solución resultante se lavó con agua y se filtró a través de una frita hidrófoba. El filtrado se concentró a presión reducida, y el aceite resultante se purificó por SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo 19:1 y después 10:1) seguido de h.p.l.c. preparativa de masa dirigida para dar el compuesto del título (0,0078 g) en forma de una goma incolora.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 696.

Producto Intermedio 110

2-Azido-4-[[1-(terc-butoxicarbonil)propil]amino]butanoato de etilo

A una solución de 2-aminobutanoato de *terc*-butilo (0,397 g) y 2-azido-4-bromobutanoato de etilo (0,286 g) en acetonitrilo (5 ml) se añadió trietilamina (0,347 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante 18 h, se enfrió y evaporó sobre gel de sílice (Merck, 7734). El material preabsorbido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Merck, 9385, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 6:1) para dar el compuesto del título (0,200 g) como una mezcla de cuatro diastereoisómeros.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 315

ES 2 284 877 T3

Producto Intermedio 111

Ácido 2-azido-4-[[1-(terc-butoxicarbonil)propil]amino]butanoico

5 A una solución del Producto Intermedio 110 (0,2 g) en THF (3 ml) y agua (3 ml) se añadió hidróxido de litio (0,038 g) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a pH 5 con HCl acuoso 2 N. La mezcla después se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,187 g) como una mezcla de cuatro diastereoisómeros.

10 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 287.

Producto Intermedio 112 y Producto Intermedio 113

15 *2-(3-Azido-2-oxopirrolidin-1-il)butanoato de terc-butilo [Mezcla 1 y Mezcla 2]*

Una solución del Producto Intermedio 111 (0,187 g), difenilfosforilazida (0,281 ml) y trietilamina (0,364 ml) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y después se concentró a presión reducida. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua y los extractos orgánicos se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (Merck. 9385, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 1:1) para dar los compuestos diastereoisómeros del título como dos parejas de enantiómeros (0,051 g y 0,039 g).

20 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 269 tanto para la Mezcla 1 como la Mezcla 2.

25

Producto Intermedio 114

2-(3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)butanoato de terc-butilo [Isómero 1 e Isómero 2]

30 Una mezcla del Producto Intermedio 112 [Mezcla 1] (0,051 g), paladio sobre carbón al 10% (0,01 g) y etanol (5 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ y el filtrado se concentró a presión reducida para dar una goma amarilla. La goma (0,034 g) en DCM (2 ml) se trató con cloruro de 6-cloronaftilsulfonilo¹ (0,04 g) y N,N-diisopropilamina (0,073 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se lavó con agua y se concentró a presión reducida para dar un aceite que se purificó parcialmente por cromatografía usando SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 1:1) para dar el compuesto del título (0,043 g), en forma de un sólido blanco.

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 467.

40 Usando el Producto Intermedio 113 y una química similar a la descrita antes, se preparó el siguiente producto:

Producto Intermedio 115

45 *2-(3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)butanoato de terc-butilo [Isómero 3 e Isómero 4]*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 467.

50 Producto Intermedio 116

Ácido 2-(3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)butanoico [Isómero 1 e Isómero 2]

55 Usando el Producto Intermedio 114 y el procedimiento sintético descrito para el Producto Intermedio 13, se preparó el compuesto del título.

H.p.l.c. (1) Rt 3,11 min.

60 Producto Intermedio 117

Ácido 2-(3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)butanoico [Isómero 3 e Isómero 4]

65 Usando el Producto Intermedio 115 y el procedimiento sintético descrito para el Producto Intermedio 13, se preparó el compuesto del título.

H.p.l.c. (1) Rt 3,20 min.

ES 2 284 877 T3

Producto Intermedio 118

Cloruro de 5-clorotieno[3,2-b]piridina-2-sulfonilo

5 Se disolvió 5-clorotieno[3,2-b]piridina* (0,2 g) en THF anhidro (10 ml) en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -70°C. Se añadió gota a gota n-Butil-litio (1,6 M en hexano, 0,780 ml) a lo largo de 10 min y la mezcla se agitó durante 5 min más. La mezcla se calentó a -50°C y se agitó durante 55 min. La reacción se enfrió a -70°C, y se burbujeó dióxido de azufre gaseoso a través de la reacción durante 10 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar un residuo amarillo que se volvió a suspender en DCM anhidro (6 ml) y se trató
10 con N-clorosuccinimida (0,189 g). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se separó cualquier sólido que quedaba por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,153 g) en forma de un sólido blanco.

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 277 para la muestra del espectro de masas inactivada con dimetilamina.

*Barker. J.N, *et. al.*, *J. Chem. Res.* (1984), (3), 771-795.

Producto Intermedio 119

Ácido (2R)-2-(3-[(6-bromo-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

20 Usando el Producto Intermedio 33 y cloruro de 6-bromo-2-naftalenosulfonilo y una química similar a la descrita para los Productos Intermedios 35 y 37, se preparó el compuesto del título.

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 442.

Producto Intermedio 120

Ácido (2R)-2-(3-[(5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico

30 Usando el Producto Intermedio 33 y cloruro de 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonilo y una química similar a la descrita para los Productos Intermedios 35 y 37, se preparó el compuesto del título.

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 417.

Ejemplo 1

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

45 A una solución de ácido (2S)-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico [Producto Intermedio 29] (0,105 g) en DCM (10 ml) se añadieron hidrócloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,152 g), HOBt (0,107 g) y trietilamina (0,222 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió morfolina (0,07 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se volvió a extraer con DCM y los extractos orgánicos combinados y secados (sobre sulfato de magnesio) se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 5:1 y acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,1 g) en forma de un sólido blanco.

50 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 466.

55 H.p.l.c. (1) Rt 3,13 min.

RMN ¹H (D₄MeOH): δ 8,54 (1H, s ancho), 8,08-7,96 (4H, m), 7,63 (1 H, dd), 5,00 (1H, q), 4,18 (1H, dd), 3,69-3,46 (9H, m), 3,31-3,29 (1H, m), 2,27 (1H, m), 1,77 (1H, m), 1,26 (3H, d) ppm.

60 El compuesto del título también se podía preparar usando el Producto Intermedio 87 y cloruro de 6-cloronaftalenosulfonilo¹, y la química descrita para la preparación del Ejemplo 386 (Vía 1).

Usando una química similar a la descrita para el Ejemplo 1, se prepararon los siguientes productos:

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 2

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 464.

H.p.l.c. (1) Rt 3,22 min.

10 Ejemplo 3

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

15 El compuesto del título se aisló a partir de una mezcla de reacción bruta usando h.p.l.c. preparativa de masa dirigida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 533.

H.p.l.c. (1) Rt 2,64 min.

20

Ejemplo 4

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-((2R)-2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

25

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 478.

H.p.l.c. (1) Rt 3,1 min.

30

Ejemplo 5

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(2-((diethylamino)metil)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

35

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 549.

H.p.l.c. (1) Rt 2,5 min.

40

Ejemplo 6

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)-piperidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

45

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 547.

H.p.l.c. (1) Rt 2,76 min.

50

Ejemplo 7

1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonyl)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidina-3-carboxamida

55

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 507.

H.p.l.c. (1) Rt 3,06 min.

60

Ejemplo 8

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-(3-(((trifluorometil)sulfonyl)amino)-piperidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

65

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 612.

H.p.l.c. (1) Rt 3,59 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 9

1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidina-2-carboxamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 507.

H.p.l.c. (1) Rt 3,16 min.

10 Ejemplo 10

1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidina-4-carboxamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 507.

H.p.l.c. (1) Rt 3,04 min.

20 Ejemplo 11

Trifluoroacetato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperazin-1-ilet]l]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

25 Se preparó 4-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo usando el método genérico descrito para el Ejemplo 1. El compuesto del título se preparó usando el procedimiento sintético como se describe para el Producto Intermedio 13.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 465.

30 H.p.l.c. (1) Rt 2,48 min.

Ejemplo 12

35 *6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 493.

40 H.p.l.c. (1) Rt 2,74 min.

Ejemplo 13

45 *6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 507.

50 H.p.l.c. (1) Rt 2,81 min.

Ejemplo 14

55 *Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-{2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-pirrolidin-1-il}-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 562.

60 H.p.l.c. (1) Rt 2,53 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 15

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-[2-(morfolin-4-ilmetil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 549.

H.p.l.c. (1) Rt 2,56 min.

10 Ejemplo 16

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletíl)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 450.

H.p.l.c. (1) Rt 3,0 min.

20 Ejemplo 17

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 494.

H.p.l.c. (1) Rt 3,16 min.

30 Ejemplo 18

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 478.

H.p.l.c. (1) Rt 2,93 min.

40 Ejemplo 19

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-(3-metilmorfolin-4-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

45 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 480.

H.p.l.c. (1) Rt 3,23 min.

Ejemplo 20

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(2-pirrolidin-1-iletíl)piperidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida [Isómero 1]

50 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 561.

55 H.p.l.c. (1) Rt 2,73 min.

Ejemplo 21

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(2-pirrolidin-1-iletíl)piperidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida [Isómero 2]

60 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 561.

65 H.p.l.c. (1) Rt 2,74 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 22

1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonylamino]-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]piperidina-2-carboxilato de metilo

5

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 522.

H.p.l.c. (1) Rt 3,57 min.

10

Ejemplo 23

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)morfolin-4-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

15

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 563.

H.p.l.c. (1) Rt 3,08 min.

20

Ejemplo 24

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-[2-(metilsulfonyl)metil]morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

25

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 558.

H.p.l.c. (1) Rt 3,17 min.

30

Ejemplo 25

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-[2-(metoximetil)morfolin-4-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

35

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 510.

H.p.l.c. (1) Rt 3,02 min.

40

Ejemplo 26 y Ejemplo 27

4-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonylamino]-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]-N-metilmorfolina-2-carboxamida [Isómero 1 e Isómero 2]

45

Isómero 1

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 523.

H.p.l.c. (1) Rt 2,93 min.

50

Isómero 2

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 523.

H.p.l.c. (1) Rt 2,96 min.

55

Ejemplo 28

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)morfolin-4-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

60

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 563.

H.p.l.c. (1) Rt 3,04 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 29

4-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]-N,N-dimetilmorfolina-2-carboxamida

5

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 537.

H.p.l.c. (1) Rt 2,96 min.

10

Ejemplo 30, Ejemplo 31 y Ejemplo 32

4-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]-N-(2-hidroxipropil)morfolina-2-carboxamida [Isómero 1, Isómero 2 e Isómero 3]

15

Isómero 1

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 567.

20

H.p.l.c. (1) Rt 2,92 min.

Isómero 2

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 567.

25

H.p.l.c. (1) Rt 2,91 min.

Isómero 3

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 567.

30

H.p.l.c. (1) Rt 2,92 min.

Ejemplo 33

35

4-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]-N,N-diisopropilmorfolina-2-carboxamida

40

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 593.

H.p.l.c. (1) Rt 3,4 min.

Ejemplo 34

45

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(piperidin-1-ilcarbonil)morfolin-4-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

50

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 577.

H.p.l.c. (1) Rt 3,21 min.

Ejemplo 35

55

Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-[2-(metilamino)metil]morfolin-4-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

60

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 509.

H.p.l.c. (1) Rt 2,58 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 36

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)-morfolin-4-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

5

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 549.

H.p.l.c. (1) Rt 2,58 min.

10

Ejemplo 37

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(2-[(2-hidroxiopropil)amino]metil)morfolin-4-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

15

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 553.

H.p.l.c. (1) Rt 2,55 min.

20

Ejemplo 38 y Ejemplo 39

Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-((1S)-2-{2-[(dimetilamino)metil]morfolin-4-il}-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida [Isómero 1 e Isómero 2]

25

Isómero 1

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 523.

30

H.p.l.c. (1) Rt 2,54 min.

Isómero 2

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 523.

35

H.p.l.c. (1) Rt 2,55 min.

Ejemplo 40

40

Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-((1S)-2-{2-[(diisopropilamino)metil]morfolin-4-il}-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 579.

45

H.p.l.c. (1) Rt 2,67 min.

Ejemplo 41

50

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(piperidin-1-ilmetil)-morfolin-4-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 563.

55

H.p.l.c. (1) Rt 2,62 min.

Ejemplo 42 y Ejemplo 43

60

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida [Isómero 1 e Isómero 2]

Isómero 1

65

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 528.

H.p.l.c. (1) Rt 2,78 min.

ES 2 284 877 T3

Isómero 2

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 528.

5 H.p.l.c. (1) Rt 2,81 min.

Ejemplo 44

10 *6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 500.

15 H.p.l.c. (1) Rt 3,34 min.

Ejemplo 45

20 *6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 500.

25 H.p.l.c. (1) Rt 3,33 min.

Ejemplo 46

30 *N-[(3S)-1-[(1S)-2-Azetidin-1-il-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 436.

35 H.p.l.c. (1) Rt 2,99 min.

Ejemplo 47

40 *6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 452.

H.p.l.c. (1) Rt 2,99 min.

Ejemplo 48

50 *6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolín-4-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 494.

H.p.l.c. (1) Rt 3,15 min.

Ejemplo 49

60 *6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-(3,4-dihidro-1,6-naftiridin-1(2H)-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 513.

H.p.l.c. (1) Rt 2,66 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 50

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 478.

H.p.l.c. (1) Rt 2,93 min.

Ejemplo 51

N-((3S)-1-((1S)-2-((1R,4S)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 476.

H.p.l.c. (1) Rt 3,17 min.

Ejemplo 52

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-4-ilpirrolidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 527.

H.p.l.c. (1) Rt 2,67 min.

Ejemplo 53

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-4-ilpirrolidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 527.

H.p.l.c. (1) Rt 2,66 min.

Ejemplo 54

6-Cloro-N-((1S)-1-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

Usando el Producto Intermedio 38 y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 1, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 479.

H.p.l.c. (1) Rt 2,93 min.

Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

Ejemplo 55

N-((1S)-2-Azapan-1-il-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 478.

H.p.l.c. (1) Rt 2,93 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 56

N-{(3S)-1-[(1S)-2-(2-Azabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 490.

H.p.l.c. (1) Rt 3,28 min.

10 Ejemplo 57

6-Cloro-N-{(3R)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida

15 Usando el Producto Intermedio 31 y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 1, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 464.

20 H.p.l.c. (1) Rt 3,28 min.

Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

25 Ejemplo 58

6-Cloro-N-{(3R)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 466.

30 H.p.l.c. (1) Rt 2,96 min.

Ejemplo 59

35 *6-Cloro-N-{(3R)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 450.

40 H.p.l.c. (1) Rt 3,12 min.

Ejemplo 60

45 *6-Cloro-N-{(3R)-1-[(1S)-1-metil-2-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 478.

50 H.p.l.c. (1) Rt 3,38 min.

Ejemplo 61

55 *6-Cloro-N-[(3R)-1-((1S)-2-{2-[(dietilamino)metil]piperidin-1-il}-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 549.

60 H.p.l.c. (1) Rt 2,67 min.

Ejemplo 62

65 *5'-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida*

Se disolvió el (2S)-2-((3S)-3-[(5'-cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *terc*-butilo (0,217 g) en DCM (2 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2

ES 2 284 877 T3

h. Después la mezcla se concentró a presión reducida para dar un aceite que posteriormente se disolvió en DCM (5 ml) y se trató con hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,256 g), HOBT (0,184 g) y trietilamina (0,375 ml). Después de agitar la solución a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió morfolina (0,117 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 20 h más. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y agua. El componente orgánico se lavó con agua y salmuera, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando SPÉ (sílice, eluyendo con ciclohexano; ciclohexano:acetato de etilo 4:1, 1:1, 1:4; acetato de etilo; metanol:acetato de etilo 1:10; metanol) para dar el compuesto del título (0,078 g) en forma de un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 504.

H.p.l.c. (1) Rt 3,17 min.

RMN 1H (D_4MeOH): δ 7,61 (1H, d), 7,23 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,03 (1H, d), 5,04 (1H, q), 4,21 (1H, dd), 3,69-3,46 (9H, m), 3,39-3,35 (1H, m), 2,39 (1H, m), 1,86 (1H, m), 1,30 (3H, d) ppm.

Ejemplo 63

5'-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida

Usando el Producto Intermedio 71 y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 62, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 641.

H.p.l.c. (1) Rt 2,98 min.

Ejemplo 64

Formiato de (E)-2-(4-clorofenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)etenosulfonamida

Usando el Producto Intermedio 72 y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 62, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 579.

H.p.l.c. (1) Rt 2,75 min.

Ejemplo 65

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

Usando el Producto Intermedio 73 y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 62, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 609.

H.p.l.c. (1) Rt 2,77 min.

Ejemplo 66

5-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

Usando el Producto Intermedio 74 y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 62, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 609.

H.p.l.c. (1) Rt 2,77 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 67

5'-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida

5 Se disolvió (2S)-2-((3S)-3-((5'-cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonylamino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *tert*-butilo (0,217 g) en DCM (2 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después la mezcla se concentró a presión reducida para dar un aceite que posteriormente se disolvió en DCM (5 ml) y se trató con hidrócloruro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,256 g), HOBT (0,184 g) y trietilamina (0,375 ml). Después de agitar la solución a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió (S)-(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (0,219 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 20 h más. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y agua. El componente orgánico se lavó con agua y salmuera, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano; ciclohexano:acetato de etilo 4:1, 1:1, 1:4; acetato de etilo; metanol:acetato de etilo 1:10; metanol) para dar el compuesto del título (0,042 g) en forma de un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 571.

H.p.l.c. (1) Rt 2,77 min.

Ejemplo 68

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

25 Usando el Producto Intermedio 68 y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 62, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 442.

H.p.l.c. (1) Rt 2,86 min.

30 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,46 (1H, d), 7,44 (2H, d), 7,38 (2H, d), 6,89 (1H, d), 5,35 (1H, d ancho), 5,05 (1H, q), 4,00 (1H, m), 3,69-3,48 (9H, m), 3,35 (1H, m), 2,62 (1H, m), 2,06 (1H, m), 1,33 (3H, d) ppm.

Ejemplo 69

40 N2-[[[(E)-2-(4-clorofenil)etenil]sulfonyl]-N2-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida

Usando el Producto Intermedio 75 y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 62, se preparó el compuesto del título.

45 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 499.

H.p.l.c. (1) Rt 2,81 min.

Ejemplo 70

(E)-2-(4-Clorofenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida

55 Usando el Producto Intermedio 68 y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 67, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 509.

60 H.p.l.c. (1) Rt 2,5 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 71

N2-[(5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida

Usando el Producto Intermedio 76 y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 62, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 561.

H.p.l.c. (1) Rt 2,96 min.

Ejemplo 72

5'-Cloro-N-(cianometil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida

Usando el producto del Ejemplo 62 y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 293, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 543.

H.p.l.c. (1) Rt 3,34 min.

Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

Ejemplo 73

N-[(5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinato de metilo

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 576.

H.p.l.c. (1) Rt 3,34 min.

Ejemplo 74

5'-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-oxobutil)-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 574.

H.p.l.c. (1) Rt 3,4 min.

Ejemplo 75

N-[(5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicina

Usando condiciones habituales de hidrólisis alcalina, se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 73.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 562.

H.p.l.c. (1) Rt 3,21 min.

Ejemplo 76

(E)-2-(4-Clorofenil)-N-(cianometil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]etenosulfonamida

Usando el Ejemplo 68 y bromoacetónitrilo, y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 293, se preparó el compuesto del título.

ES 2 284 877 T3

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 481.

H.p.l.c. (1) Rt 3,05 min.

5 Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

Ejemplo 77

10 *(E)-2-(4-Clorofenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)etenosulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 512.

15 H.p.l.c. (1) Rt 3,11 min.

Ejemplo 78

20 *N-((E)-2-(4-Clorofenil)etenil)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de metilo*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 514.

25 H.p.l.c. (1) Rt 3,05 min.

Ejemplo 79

30 *N-((E)-2-(4-Clorofenil)etenil)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicina*

Usando condiciones habituales de hidrólisis alcalina, se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 78.

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 500.

H.p.l.c. (1) Rt 2,9 min.

Ejemplo 80

(E)-2-(4-Clorofenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida

45 Se disolvió (2S)-2-[(3S)-3-((E)-2-(4-clorofenil)etenil)sulfonil]amino-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de *tert*-butilo (0,192 g) en DCM (2 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después la mezcla se concentró a presión reducida para dar un aceite que posteriormente se disolvió en DCM (5 ml) y se trató con hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,256 g), HOBt (0,184 g) y trietilamina (0,375 ml). Después de agitar la solución a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió piperidina (0,133 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 20 h más. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y agua. El componente orgánico se lavó con agua y salmuera, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando SPÉ (sílice, eluyendo con ciclohexano; ciclohexano:acetato de etilo 4:1, 1:1, 1:4; acetato de etilo; metanol:acetato de etilo 1:10; metanol) para dar el compuesto del título (0,042 g) en forma de un sólido blanco.

55 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 440.

H.p.l.c. (1) Rt 3,1 min.

Ejemplo 81

N-((E)-2-(4-Clorofenil)etenil)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de metilo

65 Usando el Ejemplo 80 y bromoacetato de metilo, y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 293, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 512.

ES 2 284 877 T3

H.p.l.c. (1) Rt 3,3 min.

Usando una química similar, se preparó el siguiente producto:

5

Ejemplo 82

(E)-2-(4-Clorofenil)-N-(cianometil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida

10

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 479.

H.p.l.c. (1) Rt 3,31 min.

15

Ejemplo 83

N-((E)-2-(4-Clorofenil)etenil)sulfonil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicina

20

Usando condiciones habituales de hidrólisis alcalina, se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 81.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 498.

25

H.p.l.c. (1) Rt 3,16 min.

Ejemplo 84

30

N-((3S)-1-((1S)-2-(3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida

35

Se disolvió 1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-iltarbamato de *tert*-butilo (0,6 g) en DCM (11 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (11 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se añadió solución de amoniaco (al 0,88%; 1 ml). La mezcla acuosa resultante se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sobre sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,38 g) en forma de una espuma blanca.

40

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 479.

H.p.l.c. (1) Rt 2,71 min.

Ejemplo 85

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

50

Se añadió el polímero N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetil-poliestireno (0,038 g) en un tubo Alltech™ a una solución de ácido (2S)-2-((3S)-3-(((6-cloro-2-naftil)sulfonil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico (0,007 g) en DCM (0,9 ml) seguido de 3-metilpiperidina (0,0025 g) en DMF (0,1 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,006 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. El tubo se drenó, se recogió el filtrado y la resina se lavó con DCM. Las soluciones de DCM combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por h.p.l.c. preparativa de masa dirigida para dar el compuesto del título (0,0023 g) en forma de un sólido blanco.

55

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 478.

H.p.l.c. (1) Rt 3,25 min.

60

Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 86

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 494.

H.p.l.c. (1) Rt 2,93 min.

10 Ejemplo 87

N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}acetamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 521.

H.p.l.c. (1) Rt 2,86 y 2,97 min (dos diastereoisómeros).

20 Ejemplo 88

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[3-(1H-pirrol-1-ilmetil)piperidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 543.

H.p.l.c. (1) Rt 3,57 min.

30 Ejemplo 89

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 492.

H.p.l.c. (1) Rt 3,51 min.

40 Ejemplo 90

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-(2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

45 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 478.

H.p.l.c. (1) Rt 3,21 min.

50 Ejemplo 91

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[3-(trifluorometil)piperidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

55 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 532.

H.p.l.c. (1) Rt 3,52 min.

60 Ejemplo 92

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(2-pirrolidin-1-iletíl)-piperidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

65 El compuesto del título se aisló a partir de una mezcla de reacción bruta usando h.p.l.c. preparativa de masa dirigida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 561.

H.p.l.c. (1) Rt 2,8 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 93

6-Cloro-N-*[(3S)-1-[(1S)-2-(3-metoxipiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida*

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 494.

H.p.l.c. (1) Rt 3,04 min.

10 Ejemplo 94

6-Cloro-N-*[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida*

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 478.

H.p.l.c. (1) Rt 3,43 min.

20 Ejemplo 95

6-Cloro-N-*[(3S)-1-[(1S)-2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida*

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 480.

H.p.l.c. (1) Rt 3,05 min.

Ejemplo 96

30 6-Cloro-N-*[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-octahidroquinolin-1(2H)-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 518.

35 H.p.l.c. (1) Rt 3,55 min.

Ejemplo 97

40 6-Cloro-N-*[(3S)-1-[(1S)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 480.

H.p.l.c. (1) Rt 3,00 min.

45

Ejemplo 98

50 6-Cloro-N-*[(3S)-1-[(1S)-2-[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 494.

H.p.l.c. (1) Rt 3,16 min.

55

Ejemplo 99

60 1-*[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]-N,N-dietilpiperidina-3-carboxamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 563.

H.p.l.c. (1) Rt 3,27 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 100

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-fenilpiperidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 530.

H.p.l.c. (1) Rt 3,68 min.

10 Ejemplo 101

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-(3-fenilpiperidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 540.

H.p.l.c. (1) Rt 3,66 min.

20 Ejemplo 102

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 561.

H.p.l.c. (1) Rt 3,32 min.

30 Ejemplo 103

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 508.

H.p.l.c. (1) Rt 2,64 min.

40 Ejemplo 104

1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]-N,N-dimetilprolinamida

45 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 521.

H.p.l.c. (1) Rt 3,05 min.

Ejemplo 105

50 *N-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]pirrolidin-3-il}acetamida*

55 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 507.

H.p.l.c. (1) Rt 2,96 min.

Ejemplo 106

60 *6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida*

65 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 466.

H.p.l.c. (1) Rt 2,95 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 107

1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]-L-prolinato de metilo

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 508.

H.p.l.c. (1) Rt 3,2 min.

10 Ejemplo 108

6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 494.

H.p.l.c. (1) Rt 3,17 min.

20 Ejemplo 109

6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 494.

H.p.l.c. (1) Rt 3,06 min.

30 Ejemplo 110

1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidina-4-carboxilato de metilo

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 522.

H.p.l.c. (1) Rt 3,32 min.

40 Ejemplo 111

1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidina-3-carboxilato de metilo

45 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 522.

H.p.l.c. (1) Rt 3,32 min.

50 Ejemplo 112

2-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]pirrolidin-2-il}acetamida

55 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 507.

H.p.l.c. (1) Rt 2,98 min.

Ejemplo 113

60 *N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidina-4-il}acetamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 521.

H.p.l.c. (1) Rt 2,98 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 114

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(3-oxopiperazin-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 479.

H.p.l.c. (1) Rt 2,94 min.

10 Ejemplo 115

Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-{3-[(metilamino)metil]pirrolidin-1-il}-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 493.

H.p.l.c. (1) Rt 2,65 min.

20 Ejemplo 116

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(4-fenilpiperidin-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 540.

H.p.l.c. (1) Rt 3,64 min.

Ejemplo 117

30 *N-[(3S)-1-[(1S)-2-(4-Acetilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 506.

35 H.p.l.c. (1) Rt 3,16 min.

Ejemplo 118

40 *N-[(1S)-1-[(2S)-2-[(3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]pirrolidin-3-il]benzamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 569.

45 H.p.l.c. (1) Rt 3,28 min.

Ejemplo 119

50 *6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 494.

55 H.p.l.c. (1) Rt 3,24 min.

Ejemplo 120

60 *1-[(2S)-2-[(3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidina-2-carboxilato de etilo*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 536.

65 H.p.l.c. (1) Rt 3,49 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 121

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 464.

H.p.l.c. (1) Rt 3,27 min.

10 Ejemplo 122

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 533.

H.p.l.c. (1) Rt 2,65 min.

20 Ejemplo 123

1-((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonyl)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)prolinamida

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 493.

H.p.l.c. (1) Rt 2,95 min.

30 Ejemplo 124

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-[[2-(4-metilpiridin-2-il)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil])-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 541.

H.p.l.c. (1) Rt 3,0 min.

40 Ejemplo 125

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-(3-isopropiltetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

45 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 507.

H.p.l.c. (1) Rt 2,69 min.

50 Ejemplo 126

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-[(2S)-2-(morfolin-4-ilmetil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

55 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 549.

H.p.l.c. (1) Rt 2,68 min.

60 Ejemplo 127

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-(4,6,7,8-tetrahidro-5H-tieno[3,2-c]azepin-5-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

65 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 532.

H.p.l.c. (1) Rt 3,54 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 128

6-Cloro-N-*{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(3,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida*

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 502.

H.p.l.c. (1) Rt 2,67 min.

10 Ejemplo 129

6-Cloro-N-*{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(3,5,6,7-tetrahidro-4H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-4-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida*

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 503.

H.p.l.c. (1) Rt 3,33 min.

20 Ejemplo 130

6-Cloro-N-*{(3S)-1-[(1S)-2-(3,4-dihidroquinolin-1-(2H)-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida*

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 512.

H.p.l.c. (1) Rt 3,59 min.

30 Ejemplo 131

6-Cloro-N-*{(3S)-1-[(1S)-2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida*

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 512.

H.p.l.c. (1) Rt 3,52 min.

40 Ejemplo 132

6-Cloro-N-*{(3S)-1-[(1S)-2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida*

45 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 498.

H.p.l.c. (1) Rt 3,58 min.

50 Ejemplo 133

6-Cloro-N-*{(3S)-1-[(1S)-2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida*

55 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 498.

H.p.l.c. (1) Rt 3,44 min.

60 Ejemplo 134

6-Cloro-N-*{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida*

65 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 526.

H.p.l.c. (1) Rt 3,57 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 135

1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]-L-prolina

5 El compuesto del título se preparó por hidrólisis alcalina (hidróxido de litio) del correspondiente éster de metilo, Ejemplo 107.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 494.

10 H.p.l.c. (1) Rt 3,03 min.

Ejemplo 136

15 *Ácido 1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-propanoil]piperidina-3-carboxílico*

El compuesto del título se preparó por hidrólisis alcalina (hidróxido de litio) del correspondiente éster de metilo, Ejemplo 111.

20 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 508.

H.p.l.c. (1) Rt 3,0 min.

Ejemplo 137

Ácido 1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-propanoil]piperidina-4-carboxílico

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 508.

30

H.p.l.c. (1) Rt 3,01 min.

Ejemplo 138

35

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 507.

40

H.p.l.c. (1) Rt 3,01 min.

Ejemplo 139

45

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 493.

50

H.p.l.c. (1) Rt 2,95 min.

Ejemplo 140

55

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-tiomorfolin-4-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 482.

60

H.p.l.c. (1) Rt 3,34 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 141

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 448.

H.p.l.c. (1) Rt 3,08 min.

10 Ejemplo 142

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(2-metilmorfolin-4-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 480.

H.p.l.c. (1) Rt 3,17 min.

20 Ejemplo 143

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 493.

H.p.l.c. (1) Rt 2,64 min.

30 Ejemplo 144

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-(3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 462.

H.p.l.c. (1) Rt 3,3 min.

40 Ejemplo 145

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

45 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 514.

H.p.l.c. (1) Rt 3,12 min.

50 Ejemplo 146

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-(3-hidroxiinoxalin-1(2H)-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

55 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 527.

H.p.l.c. (1) Rt 3,23 min.

60 Ejemplo 147

5'-Cloro-N-[(3R)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-ilet]l]-2-oxopirrolidin-3-il]-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida

65 A una solución de (3R)-3-amino-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-ilet]l]pirrolidin-2-ona (0,01 g) en acetónitrilo (1 ml) se añadió trietilamina (0,008 ml) y cloruro de 5'-cloro-2,2'-bitiofeno-5-sulfonilo² (0,013 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por h.p.l.c. preparativa de masa dirigida para dar el compuesto del título (0,004 g) en forma de un sólido blanco.

ES 2 284 877 T3

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 502.

H.p.l.c. (1) Rt 3,43 min.

5 Usando una química similar, se preparó el siguiente producto:

Ejemplo 148

10 *(E)-2-(4-Clorofenil)-N-((3R)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 440.

H.p.l.c. (1) Rt 3,11 min.

15

Ejemplo 149

20 *1-((2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonylamino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo*

El compuesto del título se preparó usando el Producto Intermedio 29 y piperidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo, y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 1.

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 579.

H.p.l.c. (1) Rt 3,53 min.

30 Ejemplo 150

N-((1-((2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonylamino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)prop-2-ina-mida

35 A una solución de N-((3S)-1-((1S)-2-(3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaf-taleno-2-sulfonamida (0,005 g) en DMF (0,5 ml) se añadieron ácido propiónico (0,001 g), N,N-diisopropiletilamina (0,0044 ml) y hexafluorofosfato de *o*-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,004 g). La mezcla se agi-tó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre DCM y solución saturada de bicarbonato de sodio y después se pasó por una frita hidrófoba. La fracción orgánica separada
40 se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,0064 g) en forma de un aceite.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 531.

H.p.l.c. (1) Rt 3,42 min.

45

Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

Ejemplo 151

50 *N-((1-((2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonylamino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)-1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 586.

55

H.p.l.c. (1) Rt 3,32 min.

Ejemplo 152

60 *4-((1-((2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonylamino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)amino)-4-oxobutanoato de metilo*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 593.

65

H.p.l.c. (1) Rt 3,31 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 153

Ácido 4-({1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il)mino)-4-oxobutanoico

5

Usando condiciones habituales de hidrólisis alcalina, se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 152.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 579.

10

H.p.l.c. (1) Rt 3,02 min.

Ejemplo 154

15

N-{{1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 574.

20

H.p.l.c. (1) Rt 3,16 min.

Ejemplo 155

25

N-{{1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 586.

30

H.p.l.c. (1) Rt 3,33 min.

Ejemplo 156

35

N-{{1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}propanamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 536.

40

H.p.l.c. (1) Rt 3,18 min.

Ejemplo 157

45

N-{{1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 573.

50

H.p.l.c. (1) Rt 3,29 min.

Ejemplo 158

55

N-{{1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-2-etilbutanamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 577.

60

H.p.l.c. (1) Rt 2,71 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 159

N-{1-[*(2S)*-2-((*3S*)-3-[[*(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl*]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}ciclopentanocarboxamida

5

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 575.

H.p.l.c. (1) Rt 3,55 min.

10

Ejemplo 160

N-{1-[*(2S)*-2-((*3S*)-3-[[*(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl*]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}pentanodiamida

15

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 592.

H.p.l.c. (1) Rt 3,12 min.

20

Ejemplo 161

N-{1-[*(2S)*-2-((*3S*)-3-[[*(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl*]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}pirazina-2-carboxamida

25

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 584.

H.p.l.c. (1) Rt 3,48 min.

30

Ejemplo 162

N-{1-[*(2S)*-2-((*3S*)-3-[[*(6-cloro-2-naftil)sulfonyl*]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}-1*H*-pirazol-4-carboxamida

35

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 573.

H.p.l.c. (1) Rt 3,2 min.

40

Ejemplo 163

N-{1-[*(2S)*-2-((*3S*)-3-[[*(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl*]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}malonamida

45

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 564.

H.p.l.c. (1) Rt 3,11 min.

Ejemplo 164

N-{1-[*(2S)*-2-((*3S*)-3-[[*(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl*]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}-2-metilpropanamida

55

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 549.

H.p.l.c. (1) Rt 3,27 min.

Ejemplo 165

N-1-{1-[*(2S)*-2-((*3S*)-3-[[*(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl*]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}-*N*-3-,*N*-3-dimetil-beta-alaninamida

65

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 578.

H.p.l.c. (1) Rt 3,4 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 166

N-{1-[(2*S*)-2-((3*S*)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}succinamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 578.

H.p.l.c. (1) Rt 3,09 min.

10 Ejemplo 167

N-{1-[(2*S*)-2-((3*S*)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}prop-2-ina-
mida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 531.

H.p.l.c. (1) Rt 3,36 min.

20 Ejemplo 168

N-{1-[(2*S*)-2-((3*S*)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-1*H*-pirrol-2-
carboxamida

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 572.

H.p.l.c. (1) Rt 3,5 min.

30 Ejemplo 169

N-{1-[(2*S*)-2-((3*S*)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-1-metil-1*H*-
1,2,3-triazol-4-carboxamida

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 588.

H.p.l.c. (1) Rt 3,4 min.

40 Ejemplo 170

N-{1-[(2*S*)-2-((3*S*)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-1,3-tiazol-2-
carboxamida

45 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 590.

H.p.l.c. (1) Rt 3,3 min.

50 Ejemplo 171

6-Cloro-*N*-{(3*S*)-1-[(1*S*)-1-metil-2-oxo-2-(3-[(trifluorometil)sulfonil]amino)-piperidin-1-il]etil}-2-oxopirrolidin-3-
il}naftaleno-2-sulfonamida

55 Usando anhídrido tríflico y el producto del Ejemplo 84, se preparó el compuesto del título como se describe para el Ejemplo 150.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 611.

60 H.p.l.c. (1) Rt 3,53 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 172

N1-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-N2,N2-dimetilglicinamida

5

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 565.

H.p.l.c. (1) Rt 2,63 min.

10

Ejemplo 173

3-({1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il)amino)-3-oxopropanoato de metilo

15

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 579.

H.p.l.c. (1) Rt 2,7 min.

20

Ejemplo 174

N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}nicotinamida

25

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 584.

H.p.l.c. (1) Rt 3,17 min.

30

Ejemplo 175 y Ejemplo 176

N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-propanoil}piperidin-3-il}piridina-2-carboxamida [Isómero 1 e Isómero 2]

35

Isómero 1

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 584.

H.p.l.c. (1) Rt 3,48 min.

40

Isómero 2

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 584.

H.p.l.c. (1) Rt 3,6 min.

45

Ejemplo 177

N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida

50

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 574.

H.p.l.c. (1) Rt 3,23 min.

55

Ejemplo 178 y Ejemplo 179

N-{1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}-2-etilbutanamida [Isómero 1 e Isómero 2]

60

Isómero 1

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 578.

H.p.l.c. (1) Rt 2,71 min.

65

ES 2 284 877 T3

Isómero 2

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 578.

5 H.p.l.c. (1) Rt 3,58 min.

Ejemplo 180

10 *N*-{1-[(2*S*)-2-((3*S*)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}prop-2-ina-
mida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 531.

15 H.p.l.c. (1) Rt 3,36 min.

Ejemplo 181

20 *N*-{(3*S*)-1-[(2*S*)-2-((3*S*)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-
il}nicotinamida

25 A una solución de ácido nicotínico (0,006 g) en DCM (0,5 ml) se añadieron hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino) propil]-3-etilcarbodiimida (0,018 g), HOBT (0,013 g) y trietilamina 0,017 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió el producto del Ejemplo 365 (0,015 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se volvió a extraer con DCM y los extractos orgánicos combinados y secados (sobre sulfato de magnesio) se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 5:1, 1:1, 1:5, y DCM:metanol 25:1, 15:1, 5:1) para dar el compuesto del título (0,01 g) en forma de un sólido blanco.

30 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 584.

H.p.l.c. (1) Rt 3,24 min.

35 Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

Ejemplo 182

40 *N*-{(3*S*)-1-[(2*S*)-2-((3*S*)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il}piridina-
2-carboxamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 584.

45 H.p.l.c. (1) Rt 3,54 min.

Ejemplo 183

50 *N*-{(3*S*)-1-[(2*S*)-2-((3*S*)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-
il}isonicotinamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 584.

55 H.p.l.c. (1) Rt 3,18 min.

Ejemplo 184

60 3-((3*S*)-1-[(2*S*)-2-((3*S*)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil}piperidin-3-il)amino)-
3-oxopropanoato de metilo

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 579.

65 H.p.l.c. (1) Rt 3,11 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 185

N-1-((3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il)-N-2-,N-2-dimetilglicinamida

5

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 564.

H.p.l.c. (1) Rt 2,63 min.

10

Ejemplo 186

(3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-ilcarbamato de bencilo

15

Usando el producto del Ejemplo 366, y el procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 181, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 613.

20

H.p.l.c. (1) Rt 3,46 min.

Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

25

Ejemplo 187

N-((3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il)nicotinamida

30

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 584.

H.p.l.c. (1) Rt 3,07 min.

35

Ejemplo 188

N-((3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il)piridina-2-carboxamida

40

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 584.

H.p.l.c. (1) Rt 3,38 min.

45

Ejemplo 189

N-((3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il)isonicotinamida

50

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 584.

H.p.l.c. (1) Rt 3,01 min.

55

Ejemplo 190

3-((3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il)amino)-3-oxopropanoato de metilo

60

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 579.

H.p.l.c. (1) Rt 3,01 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 191

N-1-[(3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonylamino]-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]piperidin-3-il]-N-2-N-2-dimetilglicinamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 564.

H.p.l.c. (1) Rt 2,59 min.

10 Ejemplo 192

5'-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida

15 Una solución de (3S)-3-amino-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]pirrolidin-2-ona (0,007 g) en DCM (0,5 ml) se trató con cloruro de 5'-cloro-2,2'-bitiofeno-5-sulfonylo² (0,009 g) y trietilamina (0,0054 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó usando SPE (sílice, eluyendo con metanol) para dar el compuesto del título (0,009 g) en forma de un sólido blanquecino.

20 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 502.

H.p.l.c. (1) Rt 3,39 min.

25 Usando los Productos Intermedios 21, 22, 23 y 24 y la química descrita para preparar el Ejemplo 192, se prepararon los siguientes productos:

Ejemplo 193

30 *4'-Fluoro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]-1,1'-bifenil-4-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 472.

H.p.l.c. (1) Rt 3,17 min.

35

Ejemplo 194

40 *6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 470.

H.p.l.c. (1) Rt 3,22 min.

45

Ejemplo 195

(E)-2-(4-Clorofenil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]etenosulfonamida

50 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 439.

H.p.l.c. (2) Rt 5,93 min.

55 Ejemplo 196

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida compuesto con 4-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida (1:1)

60

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 469.

H.p.l.c. (2) Rt 6,83 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 197

6-Fluoro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 448.

H.p.l.c. (1) Rt 3,03 min.

10 Ejemplo 198

5-Isoxazol-3-il-N-[(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il]tiofeno-2-sulfonamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 453.

H.p.l.c. (1) Rt 2,84 min.

20 Ejemplo 199

5-(5-Cloro-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-[(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il]tiofeno-2-sulfonamida

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 504.

H.p.l.c. (1) Rt 3,06 min.

30 Ejemplo 200

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida compuesto con 4-cloro-N-[(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 470.

H.p.l.c. (1) Rt 3,27 min.

40 Ejemplo 201

5'-Cloro-N-[(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il]-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida

45 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 502.

H.p.l.c. (1) Rt 3,46 min.

50 Ejemplo 202

N-[(3S)-1-[(1R)-1-Metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il]tieno[2,3-c]piridina-2-sulfonamida

55 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 437.

H.p.l.c. (1) Rt 2,49 min.

Ejemplo 203

60 *(E)-2-(4-Clorofenil)-N-[(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il]etenosulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 440.

H.p.l.c. (1) Rt 3,14 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 204

5-Cloro-N-((3S)-1-((1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 470.

H.p.l.c. (1) Rt 3,28 min.

10 Ejemplo 205

3-Cloro-N-((3S)-1-((1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil)-2-oxopirrolidin-3-il)isoquinolina-7-sulfonamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 465.

H.p.l.c. (1) Rt 2,90 min.

20 Ejemplo 206

4-Metoxi-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil)-2-oxopirrolidin-3-il)benzenosulfonamida

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 409.

H.p.l.c. (1) Rt 2,74 min.

Ejemplo 207

30 *3-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil)-2-oxopirrolidin-3-il)isoquinolina-7-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 464.

H.p.l.c. (1) Rt 2,95 min.

Ejemplo 208

40 *N-((3S)-1-((1S)-1-Metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil)-2-oxopirrolidin-3-il)-5-piridin-2-iltiofeno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 463.

H.p.l.c. (1) Rt 2,79 min.

45 Ejemplo 209

N-((3S)-1-((1S)-1-Metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benzenosulfonamida

50 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 448.

H.p.l.c. (1) Rt 2,66 min.

55 Ejemplo 210

N-((3S)-1-((1S)-1-Metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

60 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 430.

H.p.l.c. (1) Rt 2,97 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 211

N-[(3S)-1-[(1S)-1-Metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 436.

H.p.l.c. (1) Rt 2,99 min.

10 Ejemplo 212

4-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 470.

H.p.l.c. (1) Rt 3,19 min.

Ejemplo 213

20 *N-[(3S)-1-[(1S)-1-Metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]-5-(1,2,3-tiadiazol-4-il)tiofeno-2-sulfonamida*

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 470.

H.p.l.c. (1) Rt 2,8 min.

Ejemplo 214

30 *4-Metoxi-N-[(3R)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]bencenosulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 410.

35 H.p.l.c. (1) Rt 2,7 min.

Ejemplo 215

40 *4'-Cloro-N-[(3R)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]-1,1'-bifenil-4-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 490.

45 H.p.l.c. (1) Rt 3,42 min.

Ejemplo 216

50 *4-Cloro-N-[(3R)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]bencenosulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 414.

H.p.l.c. (1) Rt 2,91 min.

55 Ejemplo 217

60 *6-Cloro-N-[(3R)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida compuesto con 4-cloro-N-[(3R)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 470.

65 H.p.l.c. (1) Rt 3,28 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 218

(E)-2-(4-Clorofenil)-N-((3R)-1-((1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl)-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 440.

H.p.l.c. (1) Rt 3,14 min.

10 Ejemplo 219

6-Cloro-N-((3R)-1-((1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl)-2-oxopirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-2-sulfonamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 454.

H.p.l.c. (1) Rt 2,55 min.

20 Ejemplo 220

5-Cloro-N-((3R)-1-((1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 470.

H.p.l.c. (1) Rt 3,29 min.

Ejemplo 221

30 *5'-Cloro-N-((3R)-1-((1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl)-2-oxopirrolidin-3-il)-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 502.

H.p.l.c. (1) Rt 3,46 min.

Ejemplo 222

40 *3-Cloro-N-((3R)-1-((1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl)-2-oxopirrolidin-3-il)isoquinolina-7-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 469.

H.p.l.c. (1) Rt 3,37 min.

45 Ejemplo 223

5-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

50 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 470.

H.p.l.c. (1) Rt 3,19 min.

55 Ejemplo 224

5-Cloro-N-((3R)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl)-2-oxopirrolidin-3-il)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

60 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 469.

H.p.l.c. (1) Rt 3,37 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 225

3-Cloro-N-{(3R)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il}isoquinolina-7-sulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 465.

H.p.l.c. (1) Rt 2,87 min.

10 Ejemplo 226

6-Fluoro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 448.

H.p.l.c. (1) Rt 2,4 min.

20 Ejemplo 227

5-Cloro-3-metil-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il}-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 484.

H.p.l.c. (1) Rt 3,38 min.

30 Ejemplo 228

6-Cloro-N-(3-furilmetil)-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida

35 Una solución de 6-cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida (0,015 g) en THF (0,5 ml) se trató con azodicarboxilato de diisopropilo (0,01 ml), 3-furanometanol (0,004 ml) y tri-n-butilfosfina (0,008 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por h.p.l.c. preparativa de masa dirigida para dar el compuesto del título (0,015 g) en forma de una goma incolora.

40 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 546.

H.p.l.c. (1) Rt 3,33 min.

45 Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

Ejemplo 229

Formiato de 6-cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-(piridin-3-ilmetil)naftaleno-2-sulfonamida

50 El compuesto del título se aisló a partir de una mezcla de reacción bruta usando h.p.l.c. preparativa de masa dirigida

55 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 557.

H.p.l.c. (1) Rt 2,9 min.

60 Ejemplo 230

6-Cloro-N-etil-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida

65 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 494.

H.p.l.c. (1) Rt 3,32 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 231

N-{1-[(2*R*)-2-((3*S*)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoilo}piperidin-3-il}benzamida

5 Una solución de (2*R*)-2-((3*S*)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de *tert*-butilo (0,025 g) en DCM (1 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después la mezcla se concentró a presión reducida para dar un aceite que posteriormente se trató con hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,013 g), HOBt (0,009 g) y trietilamina (0,023 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió *N*-piperidin-3-ilbenzamida (0,015 g) y la agitación se continuó durante 48 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. El extracto orgánico se concentró a presión reducida y el residuo se purificó usando SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 5:1, 3:1, 1:1, 1:3 y acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,012 g) en forma de una goma incolora.

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 583.

H.p.l.c. (1) Rt 3,32 min.

20 Ejemplo 232

6-Cloro-*N*-{(3*S*)-1-[(1*S*)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-*N*-(2-oxobutil)naftaleno-2-sulfonamida

25 A una solución de ácido (2*S*)-2-[(3*S*)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil](2-oxobutil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoico (0,035 g) en DCM (2 ml) se añadieron hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,044 g), HOBt (0,031 g) y trietilamina (0,064 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió morfolina (0,02 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se volvió a extraer con DCM y los extractos orgánicos combinados y secados (sobre sulfato de magnesio) se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando h.p.l.c. preparativa de masa dirigida para dar el compuesto del título (0,008 g) en forma de un sólido blanco.

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 536.

H.p.l.c. (1) Rt 3,20 min.

Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

40 Ejemplo 233

N-2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-*N*-2-[(3*S*)-1-[(1*S*)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida

45 El compuesto del título se preparó a partir del Producto Intermedio 49.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 523.

50 H.p.l.c. (1) Rt 2,87 min.

Ejemplo 234

55 *6*-Cloro-*N*-(2-furilmetil)-*N*-{(3*S*)-1-[(1*S*)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir del Producto Intermedio 63.

60 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 546.

H.p.l.c. (1) Rt 3,33 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 235

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)naftaleno-2-sulfonamida

5

El compuesto del título se preparó a partir del Producto Intermedio 62.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 563.

10

H.p.l.c. (1) Rt 3,18 min.

Ejemplo 236

15 N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida

El compuesto del título se preparó a partir del Producto Intermedio 49.

20

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 550.

H.p.l.c. (1) Rt 2,66 min.

Ejemplo 237

N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida

30

El compuesto del título se preparó a partir del Producto Intermedio 49.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 564.

H.p.l.c. (1) Rt 2,7 min.

35

Ejemplo 238

40 N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida

El compuesto del título se preparó a partir del Producto Intermedio 49.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 584.

45

H.p.l.c. (3) Rt 10,85 min.

Ejemplo 239

50

N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-3-ilpiperidin-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida

El compuesto del título se preparó a partir del Producto Intermedio 49.

55

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 598.

H.p.l.c. (3) Rt 11,3 min.

60

Ejemplo 240

65 N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-4-ilpirrolidin-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida

El compuesto del título se preparó a partir del Producto Intermedio 49.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 584.

ES 2 284 877 T3

H.p.l.c. (3) Rt 10,7 min.

Ejemplo 241

5 *N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-((3S)-1-[(1S)-2-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida*

10 El compuesto del título se preparó a partir del Producto Intermedio 49.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 534.

H.p.l.c. (1) Rt 2,37 min.

15 Ejemplo 242

20 *Hidrobromuro de N2-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida*

El compuesto del título se preparó a partir del Producto Intermedio 49.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 548.

25 H.p.l.c. (3) Rt 10,3 min.

Ejemplo 243

30 *N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida*

El compuesto del título se preparó a partir del Producto Intermedio 49.

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 550.

H.p.l.c. (3) Rt 10,4 min.

40 Ejemplo 244

N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-((3S)-1-[(1S)-2-(1,4-diazepan-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida

45 El compuesto del título se preparó a partir del Producto Intermedio 49.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 536.

H.p.l.c. (3) Rt 14,5 min.

50

Ejemplo 245

55 *N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-((3S)-1-[(1S)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida*

El compuesto del título se preparó a partir del Producto Intermedio 49.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 551.

60

H.p.l.c. (3) Rt 13,4 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 246

N2-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida

5

El compuesto del título se preparó a partir del Producto Intermedio 49.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 535.

10

H.p.l.c. (3) Rt 12,7 min.

Ejemplo 247

15 *6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]naftaleno-2-sulfonamida*

El compuesto del título se preparó a partir del Producto Intermedio 95.

20

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 577.

H.p.l.c. (1) Rt 3,24 min.

25 Ejemplo 248

Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(piridin-2-ilmetil)naftaleno-2-sulfonamida

30

El compuesto del título se preparó a partir del Producto Intermedio 97.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 563.

H.p.l.c. (1) Rt 3,62 min.

35

Ejemplo 249

40 *Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(piridin-4-ilmetil)naftaleno-2-sulfonamida*

El compuesto del título se preparó a partir del Producto Intermedio 96.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 557.

45

H.p.l.c. (1) Rt 2,83 min.

Ejemplo 250

50

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]naftaleno-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir del Producto Intermedio 95.

55

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 644.

H.p.l.c. (1) Rt 2,83 min.

60 Ejemplo 251

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(piridin-4-ilmetil)naftaleno-2-sulfonamida

65

El compuesto del título se preparó a partir del Producto Intermedio 96.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 624.

ES 2 284 877 T3

H.p.l.c. (1) Rt 2,74 min.

Ejemplo 252

5

N-[(5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinato de metilo

10 Una solución de 5'-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il]-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida (0,025 g) en THF (3 ml) se enfrió a -78°C en atmósfera de nitrógeno, y se trató con bis(trimetilsilil)amiduro de litio (solución 1,0 M en THF; 0,092 ml), seguido de bromoacetato de metilo (0,026 ml). La solución resultante se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 22 h más. Se añadió metanol y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre DCM y agua y después se pasó por una frita hidrófoba. El extracto orgánico se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por h.p.l.c. preparativa de masa dirigida para dar el compuesto del título (0,006 g) en forma de un sólido blanco.

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 574.

20 H.p.l.c. (1) Rt 3,57 min.

Se preparó de forma similar usando el haluro de alquilo disponible en el comercio:

Ejemplo 253

25

5'-Cloro-N-(cianometil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il]-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida

30 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 541.

H.p.l.c. (1) Rt 3,56 min.

Ejemplo 254

35

N-[(5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonyl]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicina

40 Usando condiciones habituales de hidrólisis alcalina, se preparó el compuesto del título a partir del producto del Ejemplo 252.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 560.

45 H.p.l.c. (1) Rt 3,47 min.

Ejemplo 255

50

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

55 A una solución de ácido (2R)-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonylamino]-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico (0,018 g) en DCM (0,5 ml) se añadieron hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,018 g), HOBt (0,013 g) y trietilamina (0,039 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 75 min. Se añadió 3-metilpiperidina (0,010 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se repartió entre DCM y solución saturada de bicarbonato de sodio y después se pasó por una frita hidrófoba. El extracto orgánico se concentró a presión reducida y el residuo se purificó usando SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 2:1, 1:1; acetato de etilo; acetato de etilo:metanol 2:1, 1:1) para dar el compuesto del título (0,007 g) en forma de un sólido blanco.

60 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 478.

H.p.l.c. (1) Rt 3,4 min.

65 Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 256

N-[1-[(2R)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}acetamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 521.

H.p.l.c. (1) Rt 3,14 min.

10 Ejemplo 257

6-Cloro-N-((3S)-1-((1R)-1-metil-2-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 478.

H.p.l.c. (1) Rt 3,36 min.

20 Ejemplo 258

6-Cloro-N-((3S)-1-((1R)-1-metil-2-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 478.

H.p.l.c. (1) Rt 3,36 min.

30 Ejemplo 259

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1R)-2-{2-[(dietilamino)metil]piperidin-1-il}-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 549.

H.p.l.c. (1) Rt 2,59 min.

40 Ejemplo 260

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

45 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 450.

H.p.l.c. (1) Rt 3,03 min.

Ejemplo 261

50

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 466.

55 H.p.l.c. (1) Rt 2,95 min.

Ejemplo 262

60

6-Cloro-N-((3S)-1-((1R)-2-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 521.

65 H.p.l.c. (1) Rt 2,98 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 263

6-Cloro-N-metil-N-[(3R)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-ilet]]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

5 Usando el Producto Intermedio 30 y piperidina, y la química descrita para el Ejemplo 255, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 478.

10 H.p.l.c. (1) Rt 3,4 min.

Ejemplo 264

15 *6-Cloro-N-metil-N-[(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida*

Usando el Producto Intermedio 55 y 3-metilpiperidina, y la química descrita para el Ejemplo 255, se preparó el compuesto del título.

20

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 494.

H.p.l.c. (1) Rt 3,03 min.

25 Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

Ejemplo 265

30 *N-[1-((2R)-2-[(3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil](metil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil)piperidin-3-il]acetamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 535.

35 H.p.l.c. (1) Rt 3,1 min.

Ejemplo 266

40 *6-Cloro-N-metil-N-[(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-(3-[[fenilsulfonil]amino]metil)-piperidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 647.

45 H.p.l.c. (1) Rt 3,55 min.

Ejemplo 267

50 *6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1R)-2-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 508.

55 H.p.l.c. (1) Rt 3,1 min.

Ejemplo 268

60 *6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1R)-2-[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 508.

65 H.p.l.c. (1) Rt 3,23 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 269

6-Cloro-N-metil-N-((3S)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 478.

H.p.l.c. (1) Rt 3,49 min.

10 Ejemplo 270

N-[1-((2R)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil](metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil)piperidin-3-il]benzamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 597.

H.p.l.c. (1) Rt 3,41 min.

20 Ejemplo 271

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1R)-2-{2-[(dietilamino)metil]piperidin-1-il}-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 563.

H.p.l.c. (1) Rt 2,65 min.

30 Ejemplo 272

6-Cloro-N-metil-N-((3S)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 464.

H.p.l.c. (1) Rt 3,21 min.

40 Ejemplo 273

6-Cloro-N-metil-N-((3S)-1-[(1R)-1-metil-2-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

45 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 492.

H.p.l.c. (1) Rt 3,49 min.

50 Ejemplo 274

N-[(3S)-1-[(1R)-2-Azepan-1-il-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-6-cloro-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida

55 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 492.

H.p.l.c. (1) Rt 3,41 min.

Ejemplo 275

60 *6-Cloro-N-metil-N-((3S)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 547.

65 H.p.l.c. (1) Rt 2,68 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 276

6-Cloro-N-metil-N-((3S)-1-((1R)-1-metil-2-oxo-2-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 561.

H.p.l.c. (1) Rt 2,77 min.

10 Ejemplo 277

6-Cloro-N-metil-N-((3S)-1-((1R)-1-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 492.

H.p.l.c. (1) Rt 3,58 min.

20 Ejemplo 278

N-((3S)-1-((1R)-2-(4-((Bencilsulfonyl)amino)metil)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloro-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 661.

H.p.l.c. (1) Rt 3,52 min.

30 Ejemplo 279

N-[1-((2R)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonyl)(metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-4-il]benzamida

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 597.

H.p.l.c. (1) Rt 3,38 min.

40 Ejemplo 280

N-[1-((2R)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonyl)(metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)pirrolidin-3-il]benzamida

45 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 583.

H.p.l.c. (1) Rt 3,32 min.

50 Ejemplo 281

N-[[1-((2R)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonyl)(metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-2-il]metil]benzamida

55 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 611.

H.p.l.c. (1) Rt 3,52 min.

60 Ejemplo 282

N-[1-((2R)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonyl)(metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-4-il]acetamida

65 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 535.

H.p.l.c. (1) Rt 3,04 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 283

N-[1-((2R)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil](metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil)pirrolidin-3-il]acetamida

5

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 521.

H.p.l.c. (1) Rt 2,99 min.

10

Ejemplo 284

6-Cloro-N-metil-N-((3S)-1-((1R)-1-metil-2-oxo-2-[2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

15

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 575.

H.p.l.c. (1) Rt 3,42 min.

20

Ejemplo 285

6-Cloro-N-((3S)-1-((1R)-2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida

25

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 521.

H.p.l.c. (1) Rt 2,65 min.

30

Ejemplo 286

6-Cloro-N-((3S)-1-((1R)-2-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida

35

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 508.

H.p.l.c. (1) Rt 3,11 min.

40

Ejemplo 287

6-Cloro-N-((3S)-1-((1R)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida

45

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 508.

H.p.l.c. (1) Rt 3,29 min.

50

Ejemplo 288

6-Cloro-N-((3S)-1-((1R)-2-(3-metoxipiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida

55

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 508.

H.p.l.c. (1) Rt 3,35 min.

60

Ejemplo 289

6-Cloro-N-metil-N-((3S)-1-((1R)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

65

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 479.

H.p.l.c. (1) Rt 3,18 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 290

6-Cloro-N-metil-N-((3R)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

5 El compuesto del título se preparó a partir del Producto Intermedio 30.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 464.

H.p.l.c. (1) Rt 3,25 min.

10

Ejemplo 291

6-Cloro-N-metil-N-((3R)-1-[(1S)-1-metil-2-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

15

El compuesto del título se preparó a partir del Producto Intermedio 30.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 492.

20

H.p.l.c. (1) Rt 3,51 min.

Ejemplo 292

25

6-Cloro-N-[(3R)-1-[(1S)-2-[2-[(dietilamino)metil]piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó a partir del Producto Intermedio 30.

30

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 563.

H.p.l.c. (1) Rt 2,82 min.

35

Ejemplo 293

6-Cloro-N-(cianometil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

40

Una solución de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida (0,01 g) en THF (2 ml) se enfrió a -78°C en atmósfera de nitrógeno, y se trató con bis(trimetilsilil)amiduro de litio (solución 1,0 M en THF; 0,026 ml), seguido de bromoacetoniitrilo (0,013 g). La solución resultante se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h más. La mezcla después se enfrió a -78°C y se añadió más bis(trimetilsilil)amiduro de litio (0,026 ml). Tras alcanzar la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante 18 h más y después se inactivó por adición de metanol (1 ml). La solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por h.p.l.c. preparativa de masa dirigida para dar el compuesto del título (0,003 g) en forma de un sólido blanco.

45

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 505.

H.p.l.c. (1) Rt 3,16 min.

Se prepararon de forma similar, usando haluros de alquilo disponibles en el comercio:

55

Ejemplo 294

6-Cloro-N-metil-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

60

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 480.

H.p.l.c. (1) Rt 3,11 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 295

6 - Cloro - N-(3,3 - dimetil - 2 - oxobutil) - N-{(3S) - 1-[(1S) - 1 - metil - 2 - morfolin - 4 - il - 2 - oxoetil] - 2 - oxopirrolidin - 3 - il}naftaleno-2-sulfonamida

5

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 564.

H.p.l.c. (1) Rt 3,39 min.

10

Ejemplo 296

N2-[(6 - Cloro - 2 - naftil)sulfonil] - N1 - metil - N2 - {(3S) - 1-[(1S) - 1 - metil - 2 - morfolin - 4 - il - 2 - oxoetil] - 2 - oxopirrolidin - 3 - il}glicinamida

15

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 537.

H.p.l.c. (1) Rt 2,98 min.

20

Ejemplo 297

N-Alil-6-cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida

25

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 506.

H.p.l.c. (1) Rt 3,26 min.

30

Ejemplo 298

N-[(6 - Cloro - 2 - naftil)sulfonil] - N-{(3S) - 1-[(1S) - 1 - metil - 2 - morfolin - 4 - il - 2 - oxoetil] - 2 - oxopirrolidin - 3 - il}glicinato de metilo

35

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 538.

H.p.l.c. (1) Rt 3,12 min.

40

Ejemplo 299

N-[(6 - Cloro - 2 - naftil)sulfonil] - N-{(3S) - 1-[(1S) - 1 - metil - 2 - morfolin - 4 - il - 2 - oxoetil] - 2 - oxopirrolidin - 3 - il}glicinato de etilo

45

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 552.

H.p.l.c. (1) Rt 3,36 min.

50

Ejemplo 300

N-[(6 - Cloro - 2 - naftil)sulfonil] - N-{(3S) - 1-[(1S) - 1 - metil - 2 - morfolin - 4 - il - 2 - oxoetil] - 2 - oxopirrolidin - 3 - il}glicinato de terc-butilo

55

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 580.

H.p.l.c. (1) Rt 3,45 min.

60

Ejemplo 301

N-[1-((2R)-2-((3R)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil](metil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il]benzamida

65

Usando el producto del Ejemplo 327 y el procedimiento sintético descrito para el Producto Intermedio 52, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 597.

ES 2 284 877 T3

H.p.l.c. (1) Rt 3,37 min.

Ejemplo 302

5 *N-((3R)-1-((1R)-2-Azepan-1-il-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloro-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida*

Usando el producto del Ejemplo 328 y el procedimiento sintético descrito para el Producto Intermedio 52, se preparó el compuesto del título.

10 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 491.

H.p.l.c. (1) Rt 3,4 min.

15 Ejemplo 303

N-((6-Cloro-2-naftil)sulfonyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicina

20 A una solución de N-((6-cloro-2-naftil)sulfonyl)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de metilo (0,010 g) en THF (2 ml) se añadió hidróxido de litio (0,003 g) en agua (2 ml), y la solución resultante se agitó durante 16 h. La mezcla se acidificó a pH 5 usando ácido clorhídrico (2 N), y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando h.p.l.c. preparativa de masa dirigida para dar el compuesto del título (0,006 g) en forma de un sólido blanco.

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 524.

H.p.l.c. (1) Rt 3,00 min.

30 Ejemplo 304

Ácido 2-((2S)-2-((3S)-3-((6-cloro-2-naftil)sulfonylamino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoilo)piperidina-2-carboxílico

35 A una solución de ácido (2S)-2-((3S)-3-((6-cloro-2-naftil)sulfonylamino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico (0,025 g) en DCM (10 ml) se añadieron hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,036 g), HOBT (0,026 g) y trietilamina (0,026 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió pipercolinato de etilo (0,030 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se volvió a extraer con DCM y los extractos orgánicos combinados y secados (sobre sulfato de magnesio) se concentraron a presión reducida. El residuo después se disolvió en una mezcla de THF (1 ml) y agua (1 ml), se trató con hidróxido de litio (0,005 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 5 usando ácido clorhídrico (2 N) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando SPE (fase estacionaria de aminopropilo, lavada con metanol y eluida con ácido clorhídrico al 10% en metanol) para dar el compuesto del título (0,007 g) en forma de un sólido blanco.

45 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 508.

H.p.l.c. (1) Rt 3,09 min.

50 Ejemplo 305

6-Cloro-N-((3S)-1-((1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletill)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

55 Una solución de (2R)-2-((3S)-3-((6-cloro-2-naftil)sulfonylamino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato de *tert*-butilo (0,025 g) en DCM (3 ml) se trató con ácido trifluoroacético (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después la mezcla se concentró a presión reducida para dar un aceite que posteriormente se trató con hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,013 g), HOBT (0,009 g) y trietilamina (0,023 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió piperidina (0,007 ml) y la agitación se continuó durante 48 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. El extracto orgánico se concentró a presión reducida y el residuo se purificó usando SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 5:1, 3:1, 1:1, 1:3 y acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,021 g) en forma de una goma incolora.

65 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 464.

H.p.l.c. (1) Rt 3,27 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 306

6-Cloro-N-metil-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

5 A una solución de ácido (2S)-2-[(3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonyl](metil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}propanoico (0,020 g) en DCM (2 ml) se añadieron hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,011 g), HOBT (0,007 g) y trietilamina (0,020 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió piperidina (0,006 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se volvió a extraer con DCM y los extractos orgánicos combinados y secados (sobre sulfato de
10 magnesio) se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando h.p.l.c. preparativa de masa dirigida para dar el compuesto del título (0,002 g) en forma de una goma incolora.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 478.

15 H.p.l.c. (1) Rt 3,51 min.

Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

20 Ejemplo 307

6-Cloro-N-metil-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 492.

H.p.l.c. (1) Rt 3,61 min.

30 Ejemplo 308

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-2-{2-[(dietilamino)metil]piperidin-1-il}-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]-N-metilnaftaleno-2-sulfonamida

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 563.

H.p.l.c. (1) Rt 2,88 min.

40 Ejemplo 309

6-Cloro-N-metil-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

45 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 464.

H.p.l.c. (1) Rt 3,48 min.

50 Ejemplo 310

N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de metilo

55 A una solución de ácido (2S)-2-[(3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonyl](2-metoxi-2-oxoetil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}propanoico (0,032 g) en DCM (5 ml) se añadieron hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,02 g), HOBT (0,014 g) y trietilamina (0,034 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió piperidina (0,01 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó usando h.p.l.c. preparativa de masa dirigida para dar el compuesto del título (0,017 g) en forma de un sólido blanco.

60 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 536.

H.p.l.c. (1) Rt 3,54 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 311

N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}glicina

5 A una solución de N-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinato de metilo (0,010 g) en THF (1 ml) se añadió hidróxido de litio (0,005 g) en agua (1 ml), y la solución resultante se agitó durante 16 h. La mezcla se acidificó a pH 5 usando ácido clorhídrico (2 N), y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando SPE (eluyendo con metanol y después HCl/metanol al 10%) para dar el compuesto del título (0,01 g) en forma de un sólido blanco.

10

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 522.

H.p.l.c. (1) Rt 3,29 min.

15

Ejemplo 312

6-Cloro-N-(cianometil)-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida

20

Una solución de 6-cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida (0,015 g) en THF (2 ml) se enfrió a -78°C en atmósfera de nitrógeno, y se trató con bis(trimetilsilil)amiduro de litio (solución 1,0 M en THF; 0,042 ml), seguido de bromoacetronitrilo (0,019 g). La solución resultante se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h más. La mezcla después se enfrió a -78°C y se añadió más bis(trimetilsilil)amiduro de litio (0,042 ml). Tras alcanzar la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante 18 h más y después se inactivó por adición de metanol (1 ml). La solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se separó, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por h.p.l.c. preparativa de masa dirigida para dar el compuesto del título (0,007 g) en forma de una goma incolora.

30

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 503.

H.p.l.c. (1) Rt 3,35 min.

35

Se prepararon de forma similar, usando haluros de alquilo disponibles en el comercio:

Ejemplo 313

40 *N-2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-2-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 521.

45

H.p.l.c. (1) Rt 3,07 min.

Ejemplo 314

50 *6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-(2-oxobutil)naftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 534.

55

H.p.l.c. (1) Rt 3,39 min.

Ejemplo 315 y Ejemplo 316

60 *N-Alil-6-cloro-N-{1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida [Isómero 1 e Isómero 2]*

El compuesto del título se preparó por alquilación del producto del Ejemplo 2 con yoduro de alilo, seguido de purificación usando h.p.l.c. preparativa de masa dirigida.

65

Isómero 1

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 504.

5 H.p.l.c. (1) Rt 3,5 min.

Isómero 1

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 504.

10 H.p.l.c. (1) Rt 3,52 min.

Ejemplo 317

15 *N*-2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-*N*-2-((3*S*)-1-[(1*S*)-1-metil-2-oxo-2-[(2*S*)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida

20 Una solución de 6-cloro-*N*-((3*S*)-1-[(1*S*)-1-metil-2-oxo-2-[(2*S*)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida (0,01 g) en THF (2 ml) se enfrió a -78°C en atmósfera de nitrógeno, y se trató con bis(trimetilsilil)amiduro de litio (solución 1,0 M en THF; 0,023 ml), seguido de 2-bromoacetamida (0,012 g). La solución resultante se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h más. La mezcla después se enfrió a -78°C y se añadió más bis(trimetilsilil)-amiduro de litio (0,023 ml). Tras alcanzar la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante 16 h más y después se inactivó por adición de metanol (1 ml). La solución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se separó, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por h.p.l.c. preparativa de masa dirigida para dar el compuesto del título (0,001 g) en forma de un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 590.

30 H.p.l.c. (1) Rt 2,77 min.

Se prepararon de forma similar, usando haluros de alquilo disponibles en el comercio:

35 Ejemplo 318

Formiato de N-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-*N*-((3*S*)-1-[(1*S*)-1-metil-2-oxo-2-[(2*S*)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de metilo

40 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 605.

H.p.l.c. (1) Rt 2,62 min.

45 Ejemplo 319

6-Cloro-*N*-((3*S*)-1-[(1*S*)-1-metil-2-oxo-2-[(2*S*)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)-*N*-(2-oxobutil)naftaleno-2-sulfonamida

50 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 603.

H.p.l.c. (1) Rt 2,81 min.

55 Ejemplo 320 y Ejemplo 321

Formiato de N-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-*N*-(1-[(1-metil-2-oxo-2-[(2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicina [Isómero 1 e Isómero 2]

60 Los compuestos del título se prepararon por hidrólisis alcalina (LiOH) del producto del Ejemplo 318, seguido de purificación usando h.p.l.c. preparativa de masa dirigida.

Isómero 1

65 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 591.

H.p.l.c. (1) Rt 2,6 min.

ES 2 284 877 T3

Isómero 1

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 591.

5 H.p.l.c. (1) Rt 2,63 min.

Ejemplo 322

10 *N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicina*

El compuesto del título se preparó por hidrólisis con ácido trifluoroacético del Producto Intermedio 88, seguido de purificación usando h.p.l.c. preparativa de masa dirigida.

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 591.

H.p.l.c. (1) Rt 2,85 min.

20 Ejemplo 323

N-[1-((2R)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl](metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoato)piperidin-3-il]benzamida

25 Una solución de (2R)-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl](metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il}propanoato de *tert*-butilo (0,017 g) en DCM (0,5 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después la mezcla se concentró a presión reducida para dar un aceite que posteriormente se trató con hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,01 g), HOBT (0,007 g) y trietilamina (0,020 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió N-piperidin-3-ilbenzamida (0,010 g) y la agitación se continuó durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. El extracto orgánico se concentró a presión reducida y el residuo se purificó usando SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 3:1, 1:1, :3:1 y acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,012 g) en forma de una goma amarillo pálido.

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 597.

H.p.l.c. (1) Rt 3,35 min.

Nota: Ejemplo 323 = Ejemplo 270

40 Usando el procedimiento descrito antes, también se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 324

45 *6-Cloro-N-metil-N-((3S)-1-((1R)-1-metil-2-((2R)-2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 492.

50 H.p.l.c. (1) Rt 3,57 min.

Ejemplo 325

55 *N-((3S)-1-((1R)-2-((1R,4S)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloro-N-metil-naftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 490.

60 H.p.l.c. (1) Rt 3,18 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 326

6-Cloro-N-((3R)-1-((1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-ilet)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

5 Usando el Producto Intermedio 32 y el procedimiento descrito para el Ejemplo 1, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 464.

H.p.l.c. (1) Rt 3,35 min.

10

Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

Ejemplo 327

15

N-1-((2R)-2-((3R)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonyl)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il)benzamida (dos diastereoisómeros)

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 583.

20

H.p.l.c. (1) Rt 3,26 y 3,44 min.

Ejemplo 328

25

N-((3R)-1-((1R)-2-Azepan-1-il-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 478.

30

H.p.l.c. (1) Rt 3,29 min.

Ejemplo 329

35

6-Cloro-N-((3R)-1-((1R)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 466.

40

H.p.l.c. (1) Rt 2,95 min.

Ejemplo 330

45

6-Cloro-N-((3R)-1-((1R)-1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-ilet)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 450.

H.p.l.c. (1) Rt 3,05 min.

50

Ejemplo 331

55

6-Cloro-N-((3R)-1-((1R)-1-metil-2-((2R)-2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 478.

H.p.l.c. (1) Rt 3,29 min.

60

Ejemplo 332

65

6-Cloro-N-((3R)-1-((1R)-1-metil-2-((2S)-2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 478.

H.p.l.c. (1) Rt 3,29 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 333

6-Cloro-N-[(3R)-1-((1R)-2-{2-[(dietilamino)metil]piperidin-1-il}-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 549.

H.p.l.c. (1) Rt 2,66 min.

10 Ejemplo 334

N-((3R)-1-((1R)-2-((1R,4S)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-Cloronaftaleno-2-sulfonamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 476.

H.p.l.c. (1) Rt 3,15 min.

20 Ejemplo 335

6-Cloro-N-{1-[(1R)-1-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida

25 Usando el Producto Intermedio 37 y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 1, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 479.

30 H.p.l.c. (1) Rt 2,92 min.

Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

35 Ejemplo 336

6-Bromo-N-{1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó usando el Producto Intermedio 119.

40 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 509.

H.p.l.c. (1) Rt 3,26 min.

45 Ejemplo 337

5-Cloro-3-metil-N-{1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

50 El compuesto del título se preparó usando el Producto Intermedio 120.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 484.

H.p.l.c. (1) Rt 3,31 min.

55 Ejemplo 338

3-Cloro-N-{1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}isoquinolina-7-sulfonamida

60 Usando el Producto Intermedio 40 y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 1, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 465.

65 H.p.l.c. (1) Rt 2,84 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 339

3'-Cloro-N-[1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il]-1,1'-bifenil-4-sulfonamida

5 Usando el Producto Intermedio 39 y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 1, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 490.

10 H.p.l.c. (1) Rt 3,34 min.

Ejemplo 340

15 *7-Hidroxi-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida*

Se añadió n-butilamina (1 ml) a una suspensión del Producto Intermedio 51 (0,015 g) en THF seco (1 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre DCM y agua. El extracto orgánico separado se pasó por una frita hidrófoba y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,0035 g) en forma de un aceite.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 446.

25 H.p.l.c. (1) Rt 3,05 min.

Ejemplo 341

30 *6-Cloro-N-metil-N-[(3R)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida*

Usando el Producto Intermedio 56 y el procedimiento descrito para el Ejemplo 1, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 478.

35 H.p.l.c. (1) Rt 3,49 min.

Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

40 Ejemplo 342

6-Cloro-N-metil-N-[(3R)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 464.

45 H.p.l.c. (1) Rt 3,25 min.

Ejemplo 343

50 *6-Cloro-N-[(3R)-1-[(1R)-2-{2-[(dietilamino)metil]piperidin-1-il}-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]-N-metil-naftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 563.

55 H.p.l.c. (1) Rt 2,74 min.

Ejemplo 344

60 *N-[(3R)-1-[(1R)-2-[(1R,4S)-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-6-cloro-N-metil-naftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 490.

65 H.p.l.c. (1) Rt 3,29 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 345

6-Cloro-N-metil-N-((3R)-1-((1R)-1-metil-2-((2R)-2-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 492.

H.p.l.c. (1) Rt 3,43 min.

10 Ejemplo 346

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-((3-((etilamino)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

15 A una solución de acetaldehído (0,041 ml de una solución madre hecha a partir de 0,0127 litros de acetaldehído disueltos en 1 ml de DCM) en DCM seco (0,4 ml) tratado con ácido acético (0,1 ml de una solución madre hecha a partir de 0,0054 ml de ácido acético disuelto en 1 ml de DCM) se añadió N-((3S)-1-((1S)-2-((3-aminopiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida [Ejemplo 365] (0,045 g) seguido de triacetoxiborohidruro de tetraetilamonio (0,005 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, durante 60 h. Se añadió DCM (1 ml) y la solución resultante se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (1 ml) en una frita hidrófoba. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por h.p.l.c. preparativa de masa dirigida para dar el compuesto del título (0,8 mg) en forma de un aceite.

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 507.

H.p.l.c. (2) Rt 6,22 min.

30 Se prepararon de forma similar usando aldehídos disponibles en el comercio:

Ejemplo 347

35 6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((3-((1H-pirrol-2-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 558.

40 H.p.l.c. (2) Rt 5,21 min.

Ejemplo 348

45 6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((3-((piridin-3-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 570.

50 H.p.l.c. (2) Rt 5,18 min.

Ejemplo 349

55 6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-((3-((3-hidroxiutil)amino)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 551.

60 H.p.l.c. (2) Rt 6,9 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 350

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-{3-[(piridin-4-ilmetil)amino]piperidin-1-il}etil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 570.

H.p.l.c. (2) Rt 5,76 min.

Ejemplo 351

N-[(3S)-1-[(1S)-2-(3-[(2-Aminopirimidin-5-il)metil]amino)piperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 586.

H.p.l.c. (2) Rt 6,42 min.

Ejemplo 352

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-{3-[(piridin-2-ilmetil)amino]piperidin-1-il}etil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 570.

H.p.l.c. (2) Rt 5,89 min.

Ejemplo 353

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-{3-[(1H-pirazol-3-ilmetil)amino]piperidin-1-il}etil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 559.

H.p.l.c. (2) Rt 7,3 min.

Ejemplo 354

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-{3-[(piridin-4-ilmetil)amino]piperidin-1-il}etil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 570.

H.p.l.c. (2) Rt 5,69 min.

Ejemplo 355

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-[3-([5-(hidroximetil)-2-furil]metil)amino]piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 589.

H.p.l.c. (2) Rt 7,1 min.

Ejemplo 356

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-{3-[(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino]piperidin-1-il}etil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 576.

H.p.l.c. (2) Rt 5,89 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 357

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(3-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]amino)-piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 573.

H.p.l.c. (2) Rt 4,22 min.

10 Ejemplo 358

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-2-{3-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]piperidin-1-il}-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 565.

H.p.l.c. (2) Rt 7,4 min.

20 Ejemplo 359

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-2-{3-[(1H-imidazol-4-ilmetil)amino]piperidin-1-il}-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 559.

H.p.l.c. (2) Rt 9,42 min.

30 Ejemplo 360

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-2-{3-[(3-etoxi-2-oxopropil)amino]piperidin-1-il}-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 581.

H.p.l.c. (2) Rt 6,21 min.

40 Ejemplo 361

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-2-{3-[(3-metoxipropil)amino]piperidin-1-il}-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

45 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 551.

H.p.l.c. (2) Rt 7,75 min.

50 Ejemplo 362

Yoduro de 4-[(1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il]amino)metil]-1-metilpiridinio

55 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 588.

H.p.l.c. (2) Rt 4,75 min.

60 Ejemplo 363

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(3-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)metil]amino)-piperidin-1-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

65 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 573.

H.p.l.c. (2) Rt 5,03 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 364

(3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-ilcarbamato de bencilo

5 Una solución de ácido (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoico (0,408 g) en DCM (21 ml) se trató con hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,394 g), HOBT (0,278 g) y trietilamina (0,286 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió una solución de (3S)-piperidin-3-ilcarbamato de bencilo (0,361 g) en DCM (1 ml) y se continuó la agitación durante 72 h. La mezcla se repartió entre DCM y agua. Los extractos orgánicos separados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (sobre sulfato de magnesio), y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía con Biotage™ (eluyendo con hexano:acetato de etilo 1:7→1:10) para dar el compuesto del título (0,268 g) en forma de un aceite.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 613.

H.p.l.c. (1) Rt 3,59 min.

Ejemplo 365

N-((3S)-1-[(1S)-2-[(3S)-3-Aminopiperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida

20 Se disolvió (3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-ilcarbamato de bencilo (0,128 g) en DCM (3,5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (10,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por SPE (intercambio iónico ácido, eluyendo con acetato de etilo:metanol 9:1) para dar el compuesto del título (0,093 g) en forma de un aceite incoloro.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 480.

H.p.l.c. (1) Rt 2,75 min.

Ejemplo 366

N-((3S)-1-[(1S)-2-[(3R)-3-Aminopiperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida

40 Usando (3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-ilcarbamato de bencilo y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 365, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 480.

H.p.l.c. (1) Rt 2,55 min.

Ejemplo 367

5-((4-Clorofenil)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-2-oxopirrolidinil)-2-tiofenosulfonamida

55 Una mezcla de 5-bromo-N-[2-metoxi-4-(2-poliestiriletoxi)bencil]-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(1-piperidinil)etil]-2-oxopirrolidinil)-2-tiofenosulfonamida (0,025 g), carbonato de sodio (0,0017 g), ácido 4-clorobencenoborónico (0,0042 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,0015 g) y tetrahidrofurano-agua (4:1, 0,5 ml) se agitó suavemente en un recipiente cerrado a 78°C durante 72 h. La resina se filtró, se lavó con DMF, HCl 0,2 N, metanol y después DCM. Después, la resina seca se trató con ácido trifluoroacético-DCM (1:1, 0,5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se filtró. El filtrado resultante se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,0026 g) en forma de un vidrio blanquecino.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 496.

H.p.l.c. (1) Rt 3,39 min.

Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 368

N-{(3S)-1-[(1S)-1-Metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}-5-feniltiofeno-2-sulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 462.

H.p.l.c. (1) Rt 3,2 min.

10 Ejemplo 369

5-(4-Hidroxifenil)-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}tiofeno-2-sulfonamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 478.

H.p.l.c. (1) Rt 2,98 min.

20 Ejemplo 370

5-(3-Metoxifenil)-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}tiofeno-2-sulfonamida

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 492.

H.p.l.c. (1) Rt 3,23 min.

Ejemplo 371

30 *N-{(3S)-1-[(1S)-1-Metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}-5-(4-metilfenil)tiofeno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 476.

H.p.l.c. (1) Rt 3,35 min.

35

Ejemplo 372

5-(3-Clorofenil)-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}tiofeno-2-sulfonamida

40 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 487.

H.p.l.c. (1) Rt 3,46 min.

45

Ejemplo 373

5-(2-Clorofenil)-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}tiofeno-2-sulfonamida

50 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 596.

H.p.l.c. (1) Rt 3,31 min.

55 Ejemplo 374

5-(2,3-Diclorofenil)-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il}tiofeno-2-sulfonamida

60 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 530.

H.p.l.c. (1) Rt 3,47 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 375

5-(2-Fluoro-4-metilfenil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]tiofeno-2-sulfonamida

5

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 492.

H.p.l.c. (1) Rt 3,35 min.

10

Ejemplo 376

5-(6-Amino-5-metilpiridin-3-il)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]tiofeno-2-sulfonamida

15

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 492.

H.p.l.c. (1) Rt 2,13 min.

20

Ejemplo 377

N-[(3S)-1-[(1S)-1-Metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida

25

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 464.

H.p.l.c. (1) Rt 3,26 min.

30

Ejemplo 378

5-(3-Furil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]tiofeno-2-sulfonamida

35

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 451.

H.p.l.c. (1) Rt 3,35 min.

40

Ejemplo 379

N-[(3S)-1-[(1S)-1-Metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]-2,3'-bitiofeno-5-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 468.

45

H.p.l.c. (1) Rt 3,47 min.

Ejemplo 380

50

5-(3-Aminofenil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]tiofeno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 477.

H.p.l.c. (1) Rt 3,01 min.

55

Ejemplo 381

60

5-(2-Fluorofenil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]tiofeno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 480.

H.p.l.c. (1) Rt 3,56 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 382

5-(2-Hidroxifenil)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletil]-2-oxopirrolidin-3-il)tiofeno-2-sulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 478.

H.p.l.c. (1) Rt 3,41 min.

10 Ejemplo 383 y Ejemplo 384

Formiato de N-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-N-(1-{1-metil-2-oxo-2-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil}-2-oxopirrolidin-3-il)glicina [Isómero 1 e Isómero 2]

15 A una solución de N-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de bencilo compuesto con ácido fórmico (1:1) (0,060 g) en metanol (4 ml) se añadieron carbonato de potasio (0,3 g) y agua (2 ml) y la mezcla se dejó agitar durante 5 h. La mezcla se concentró a presión reducida y los productos orgánicos se separaron usando SPE (6 g, Cartucho de extracción OASIS™ HLB, eluyendo con agua y después metanol) para dar una goma transparente, que se purificó por h.p.l.c.
20 preparativa de masa dirigida para dar el compuesto del título (Isómero 1, 0,011 g; Isómero 2, 0,016 g) en forma de sólidos blancos.

Isómero 1

25 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 591.

H.p.l.c. (1) Rt 2,42 min.

Isómero 2

30 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 591.

H.p.l.c. (1) Rt 2,46 min.

35 Ejemplo 385

5-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-1-benzofuran-2-sulfonamida

40 A una solución de (3S)-3-amino-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]pirrolidin-2-ona (0,077 g) en acetonitrilo anhidro (2 ml) se añadieron cloruro de 5-cloro-1-benzofuran-2-sulfonilo (0,043 g) en acetonitrilo (2 ml) y piridina (0,057 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se añadió solución saturada de cloruro amónico (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre cloroformo y ácido clorhídrico (2 M). La capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se aisló, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a
45 presión reducida para dar el compuesto del título (0,043 g) en forma de un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 456.

50 H.p.l.c. (1) Rt 2,78 min.

Ejemplo 386

55 *(E)-2-(5-Clorotien-2-il)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida*

Ruta 1

60 A una solución de (3S)-3-amino-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]pirrolidin-2-ona (14,9 g) en acetonitrilo anhidro (750 ml) se añadieron cloruro de (E)-2-(5-clorotien-2-il)etenosulfonilo (16,5 g) en acetonitrilo (250 ml) y piridina (11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se añadió solución saturada de cloruro amónico y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre cloroformo y una mezcla 1:1 de ácido clorhídrico (2 M) y agua. La capa orgánica se lavó con una mezcla 1:1 de solución saturada de bicarbonato de sodio y agua, y salmuera. La capa orgánica se aisló, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (19,3 g) en
65 forma de un sólido blanco.

ES 2 284 877 T3

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 448.

H.p.l.c. (1) Rt 2,99 min.

5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,48 (1H, d), 7,08 (1H, d), 6,90 (1H, d), 6,55 (1H, d), 5,12 (1H, d ancho), 5,06 (1H, q), 3,96 (1H, m), 3,70-3,48 (9H, m), 3,35 (1H, m), 2,62 (1H, m), 2,05 (1H, m), 1,34 (3H, d) ppm.

Ruta 2

10 A una mezcla de N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}etenosulfonamida (0,028 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,0028 g) y 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (0,0037 g) en atmósfera de nitrógeno, se añadió dioxano seco (0,25 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Después se añadieron N,N-di-isopropiletilamina (0,02 ml) seguido de 2-bromo-5-clorotiofeno (0,016 ml) en dioxano seco (0,25 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 19 h y después se calentó a 80°C durante 1 h.
15 La reacción se bajo a 60°C y se mantuvo a esta temperatura durante 20 h. La evaporación de la mezcla de reacción enfriada en una corriente de nitrógeno dio un residuo que se purificó por SPE (sílice; usando OPTIX, la elución con gradiente [caudal 10 ml/min; tamaño de las fracciones 10 ml; detector UV fijado a λ_{max} 254 nm; acetato de etilo-ciclohexano de 0 a 50% en 5 min, seguido de acetato de etilo-ciclohexano de 50% a 100% durante 11 min y después acetato de etilo al 100% durante 4 min]) dio el compuesto del título (0,0187 g) en forma de un aceite transparente.

20

Usando una química similar a la descrita para el Ejemplo 386, Ruta 1, se prepararon los siguientes productos:

Ejemplo 387

25

5-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 472.

30

H.p.l.c. (1) Rt 2,9 min.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,87 (1H, d), 7,86 (1H, m), 7,78 (1H, dm), 7,46 (1H, dd), 5,58 (1H, d ancho), 5,02 (1H, q), 3,91 (1H, m), 3,69-3,44 (9H, m), 3,34 (1H, m), 2,65 (1H, m), 2,10 (1H, m), 1,31 (3H, d) ppm.

35

Ejemplo 388

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

40

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 472.

H.p.l.c. (1) Rt 2,96 min.

45

RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,89 (1H, s), 7,85 (1H, m ancho), 7,81 (1H, d), 7,44 (1H, dd), 5,46 (1H, d ancho), 5,01 (1H, q), 3,90 (1H, m), 3,73-3,48 (9H, m), 3,34 (1H, m), 2,67 (1H, m), 2,10 (1H, m), 1,31 (3H, d) ppm.

Ejemplo 389

50

5-Cloro-3-metil-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 486.

55

H.p.l.c. (1) Rt 3,11 min.

Ejemplo 390

60

3-Ciano-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]bencenosulfonamida

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 407.

H.p.l.c. (1) Rt 2,4 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 391

4-Ciano-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}bencenosulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 407.

H.p.l.c. (1) Rt 2,4 min.

10 Ejemplo 392

5-(5-Cloro-1,3,4-tiadiazol-2-il)-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}tiofeno-2-sulfonamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 506.

H.p.l.c. (1) Rt 2,82 min.

Se prepararon dos compuestos adicionales, Ejemplos 440 y 441 usando una química similar.

20

Ejemplo 393

6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-(2-oxobutil)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

25

Usando el producto del Ejemplo 388 y 1-bromo-2-butanona, y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 293, se preparó el compuesto del título.

30

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 542.

H.p.l.c. (1) Rt 3,28 min.

Usando una química similar, se preparó el siguiente producto:

35

Ejemplo 394

N2-[(6-Cloro-1-benzotien-2-il)sulfonyl]-N2-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida

40

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 529.

H.p.l.c. (1) Rt 2,86 min.

45

Ejemplo 395

5-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-(2-oxobutil)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida

50

Usando el producto del Ejemplo 387 y 1-bromo-2-butanona, y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 293, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 542.

55

H.p.l.c. (1) Rt 3,27 min.

Usando una química similar, se preparó el siguiente producto:

60

Ejemplo 396

N2-[(5-Cloro-1-benzotien-2-il)sulfonyl]-N2-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida

65

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 529.

H.p.l.c. (1) Rt 2,85 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 397

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-fenilnaftaleno-2-sulfonamida

5 Una mezcla del producto del Ejemplo 1 (0,0206 g), ácido fenilborónico (0,0162 mg), acetato de cobre (II) (0,016 g), trietilamina 0,123 ml) y tamices moleculares de 4A en polvo (secos, 0,1 g) en DCM seco (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. La mezcla de reacción se filtró usando SPE (sílice, eluyendo con metanol en acetato de etilo al 30%). La fracción orgánica se concentró a presión reducida para dar un residuo marrón que se purificó por h.p.l.c. preparativa de masa dirigida para dar el compuesto del título (0,0062 g) en forma de una goma.

10

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 542.

H.p.l.c. (1) Rt 3,38 min.

15

Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

Ejemplo 398

20 *6-Cloro-N-(4-fluorofenil)-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 560.

25

H.p.l.c. (1) Rt 3,43 min.

Ejemplo 399

30 *6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-piridin-4-ilnaftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 543.

35

H.p.l.c. (1) Rt 3,06 min.

Ejemplo 400

40 *6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-piridin-3-ilnaftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 543.

45

H.p.l.c. (1) Rt 3,10 min.

Ejemplo 401

50 *6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-N-tien-3-ilnaftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 548.

55

H.p.l.c. (1) Rt 3,38 min.

Ejemplo 402

60 *5-Bromo-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-ilet)-2-oxopirrolidin-3-il)tiofeno-2-sulfonamida*

El Producto Intermedio 99 (0,025 g de resina) se trató con ácido trifluoroacético-DCM (1:1, 1 ml) y se agitó durante 2 h y se filtró. El filtrado se concentró en una corriente de nitrógeno para dar el compuesto del título (0,0025 g) en forma de un vidrio blanquecino.

65

Espectro de masas: Encontrado: MH^+ 465.

H.p.l.c. (1) Rt 3,09 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 403

Formiato de N-((3S)-1-((1S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sul-
fonamida

5

y

Ejemplo 404

10 *(3R)-1-((2S)-2-((3S)-3-[(2-Naftilsulfonyl)amino]-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-ilcarbamato de bencilo*

Una mezcla de (3R)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperi-
din-3-ilcarbamato de bencilo (0,350 g), paladio sobre carbón al 10% (0,035 g) y etanol (1000 ml) se agitó en atmósfera
de hidrógeno durante 17 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Harbolite™ y el filtrado se concentró a presión
15 reducida para dar un aceite. El aceite se purificó parcialmente usando SPE (sílice, eluyendo con metanol y después
amoniaco acuoso al 10% en metanol) y después se purificó parcialmente por h.p.l.c. preparativa de masa dirigida para
dar el compuesto del título (Ejemplo 403, 0,01 g; Ejemplo 404, 0,028 g), ambos en forma de aceites.

20 Ejemplo 403

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 445.

H.p.l.c. (1) Rt 2,37 min.

25

Ejemplo 404

Espectro de masas: Encontrado: MH⁻ 577.

30

H.p.l.c. (1) Rt 3,27 min.

35 Ejemplo 405

Formiato de N-((3S)-1-((1S)-2-[(3S)-3-aminopiperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sul-
fonamida

40 y

Ejemplo 406

45 *(3S)-1-((2S)-2-((3S)-3-[(2-Naftilsulfonyl)amino]-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-ilcarbamato de bencilo*

Usando (3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il-
carbamato de bencilo y el procedimiento sintético descrito para los Ejemplos 403 y 404, se preparó el compuesto
del título.

50

Ejemplo 405

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 445.

H.p.l.c. (1) Rt 2,55 min.

55

Ejemplo 406

Espectro de masas: Encontrado: MH⁻ 577.

H.p.l.c. (1) Rt 3,37 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 411

6-Cloro-N-((3S)-1-((1S)-2-[(1R,5S)-3-(N-metilglicil)-7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

5 El Producto Intermedio 99 (0,029 g) se disolvió en DCM (1,5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sobre sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,026 g) en forma de una goma.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 576.

H.p.l.c. (1) Rt 2,61 min.

15

Ejemplo 412

Formiato de N2-[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]-N2-((3S)-1-((1S)-2-[(1R,5S)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida

25 Una mezcla del Ejemplo 407 (0,0124 g), carbonato de potasio (0,009 g) y 2-bromoacetamida (0,0029 g) en DMF seca (0,21 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 19 h, y después se añadió 2-bromoacetamida (0,0015 g) adicional. Después de agitar durante 5 h más, la mezcla se inactivó con agua (2 ml), se extrajo con acetato de etilo, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se filtró. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida para dar un aceite que se trató con ácido trifluoroacético-DCM (2 ml; 1:1), y se agitó a temperatura durante 5 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó usando h.p.l.c. preparativa de masa dirigida para dar el compuesto del título (0,004 g) en forma de un aceite.

30 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 562.

H.p.l.c. (1) Rt 2,45 min.

Ejemplo 413

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-[(1R,5S)-7-[2-(metilamino)etil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

40 Una mezcla del producto del Ejemplo 408 (0,0198 g), hidrocloreuro de N-(2-cloroetil)-N-metilamina (0,076 g) y bicarbonato de sodio (0,1 g) en etanol (0,45 ml) se calentó a 80°C durante 20 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con salmuera, se extrajo con DCM, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando h.p.l.c. preparativa de masa dirigida para dar el compuesto del título (0,008 g) en forma de una goma transparente.

45

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 562.

H.p.l.c. (1) Rt 2,29 min.

50

Ejemplo 414

6-Cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-[(3S)-1-((1S)-2-[(1R,5S)-7-[2-(dimetilamino)etil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

55

Usando el producto del Ejemplo 408 y el hidrocloreuro del cloruro de N,N-dimetilaminoetil, y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 413, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 647.

60

H.p.l.c. (1) Rt 2,33 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 415

Trifluoroacetato de 6-cloro-N-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-((1R,5S)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

5 Una mezcla de éster de 1,1-dimetiletilo del ácido 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico* (0,0178 g), ácido (2S)-2-((3S)-3-((6-cloro-2-naftil)sulfonylamino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico (0,037 g), HOBT (0,0136 g), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,0194 g) y N,N-di-isopropiletilamina (0,041 ml) en DMF seca (0,3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 días y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con hidróxido sódico acuoso (0,5 M, 5 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó usando cromatografía preparativa en capa fina (placa de SiO₂ de 20 cm x 20 cm, 1 mm de grosor Whatman PKF₂₅₆, eluyendo con acetato de etilo). El material resultante (0,0012 g) se trató con ácido trifluoroacético-DCM al 10% (10 ml) a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,0011 g) en forma de un aceite.

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 507.

H.p.l.c. (1) Rt 2,52 min.

20 *Se ha descrito la correspondiente sal de HCl (monohidrocloreto del éster de 1,1-dimetiletilo del ácido 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxílico):

Bjoere, A; Bjoersne, M; Cladingboel, D; Hoffman, K; Pavey, J; Ponten, F; Strandlund, G; Svensson, P; Thomson, C; Wilstermann, M. PCT Int. Appl. (2001), WO 0128992.

25

Ejemplo 416

30 *Trifluoroacetato de N2-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-piperazin-1-iletil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida*

35 Usando el ácido (2S)-2-((3S)-3-((2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]-amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico y 1-Boc-piperazina, y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 1, se obtuvo el éster de t-butilo intermedio. Este posteriormente se desprotegió usando ácido trifluoroacético para proporcionar el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 522.

H.p.l.c. (1) Rt 2,39 min.

40

Ejemplo 417

45 *Formiato de N2-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-((3S)-1-((1S)-1-metil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida*

Usando el Producto Intermedio 49 y el procedimiento descrito para el Ejemplo 1, se preparó el compuesto del título.

50 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 550.

H.p.l.c. (1) Rt 2,45 min.

Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

55

Ejemplo 418

60 *N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-((3S)-1-((1S)-2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 551.

H.p.l.c. (1) Rt 3,02 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 419

N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 535.

H.p.l.c. (1) Rt 2,83 min.

10 Ejemplo 420 y Ejemplo 421

N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-4-ilpirrolidin-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida [Isómero 1 e Isómero 2]

15 *Isómero 1*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 585.

20 H.p.l.c. (1) Rt 2,61 min.

Isómero 2

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 585.

25 H.p.l.c. (1) Rt 2,62 min.

Ejemplo 422

30 *N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 564.

35 H.p.l.c. (1) Rt 2,70 min.

Ejemplo 423 y Ejemplo 424

40 *N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida [Isómero 1 e Isómero 2]*

Isómero 1

45 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 584.

H.p.l.c. (1) Rt 2,70 min.

Isómero 2

50 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 584.

H.p.l.c. (1) Rt 2,73 min.

55 Ejemplo 425

N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-[2-(4-metilpiridin-2-il)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida

60 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 599.

H.p.l.c. (1) Rt 2,8 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 426

(E)-2-(3-Cloro-4-hidroxifenil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]eteno-sulfonamida

5 Se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (0,036 ml) a DMF (0,04 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió el Producto Intermedio 105 (0,102 g) en ciclohexano (0,2 ml) en una porción y la mezcla resultante se calentó a 90°C durante 6 h. La mezcla de reacción enfriada se vertió sobre hielo y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sobre sulfato de magnesio) y se concentraron a presión reducida para dar un aceite marrón que se trató con cloruro de sulfurilo (0,035 ml) y trifetilfosfina (0,103 g) en DCM seco (aprox. 10 0,5 ml). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un cartucho de sílice de SPE preacondicionado con ciclohexano. La elución con acetato de etilo, después de concentración a presión reducida, dio un sólido naranja-marrón que se agitó con el producto Intermedio 87 (0,04 g), 4-dimetilaminopiridina (0,021 g), di-isopropiletilamina (0,059 ml) en DCM seco (1 ml). Después de agitar durante 3 días a temperatura ambiente en 15 atmósfera de nitrógeno, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando inicialmente SPE (sílice) seguido de h.p.l.c. preparativa de masa dirigida para dar el compuesto del título (0,0035 g) en forma de un sólido blanco.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 458.

H.p.l.c. (1) Rt 2,58 min.

Ejemplo 427

(E)-2-(4-Cloro-3-hidroxifenil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]eteno-sulfonamida

30 A una solución de (E)-2-(3-[[*tert*-butil(difenil)silil]oxi]-4-clorofenil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]etenosulfonamida (0,0078 g) en THF (0,3 ml) a -78°C en atmósfera de nitrógeno, se añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (1 M en THF, 0,014 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de 3 días y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando h.p.l.c. preparativa de masa dirigida para dar el compuesto del título (0,0043 g) en forma de una película transparente.

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 458.

H.p.l.c. (1) Rt 2,67 min.

Ejemplo 428

Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-morfolin-4-iletil)naftaleno-2-sulfonamida

45 El producto del Ejemplo 1 (0,05 g) se disolvió en DMF (1 ml) y se trató con hidrocloreto de cloroetilmorfolina (0,062 g) y carbonato de potasio (0,093 g), y se agitó a 40°C durante 2 h. Después la mezcla se calentó a 80°C durante 8 h, se enfrió y se trató con acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando h.p.l.c. preparativa de masa dirigida para dar el compuesto del título (0,018 g) en forma de un sólido blanco.

50 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 579.

H.p.l.c. (1) Rt 2,56 min.

55 Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

Ejemplo 429

60 *Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-pirrolidin-1-iletil)naftaleno-2-sulfonamida*

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 563.

65 H.p.l.c. (1) Rt 2,58 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 430

Formiato de 6-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida

5 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 537.

H.p.l.c. (1) Rt 2,53 min.

10 Ejemplo 431

N-[2-([(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl][(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]amino)etil]acetamida

15 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 551.

H.p.l.c. (1) Rt 2,91 min.

20 Ejemplo 432

6-Cloro-N-[2-oxo-1-[1-(piperidin-1-ilcarbonil)propil]pirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida [Isómero 1 e Isómero 2]

25 Usando ácido 2-(3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)butanoico [Isómero 1 e Isómero 2] y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 1, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 478.

30 H.p.l.c. (1) Rt 3,37 min.

Usando una química similar, se preparó el siguiente producto:

35 Ejemplo 433

6-Cloro-N-[2-oxo-1-[1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)propil]pirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida [Isómero 1 e Isómero 2]

40 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 464.

H.p.l.c. (1) Rt 3,21 min.

45 Ejemplo 434

6-Cloro-N-[1-(1-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil)propil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida [Isómero 3 e Isómero 4]

50 Usando ácido 2-(3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)butanoico [Isómero 3 e Isómero 4] y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 1, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 492.

55 H.p.l.c. (1) Rt 3,13 min.

Usando una química similar, se preparó el siguiente producto:

60 Ejemplo 435

6-Cloro-N-[2-oxo-1-[1-(piperidin-1-ilcarbonil)propil]pirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida [Isómero 3 e Isómero 4]

65 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 478.

H.p.l.c. (1) Rt 3,12 min.

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 436

Formiato de 6-cloro-N-((3R)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida

5 Usando el Producto Intermedio 31 y el procedimiento descrito para el Ejemplo 1, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 533.

10 H.p.l.c. (1) Rt 2,63 min.

Ejemplo 437

15 *5-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-1H-indol-2-sulfonamida*

Se disolvió el Producto Intermedio 64 (0,011 g) en TFA/DCM 1:1 (0,5 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida y los disolventes residuales se repartieron entre solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y DCM. La fase orgánica separada se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró con una corriente de nitrógeno para dar el compuesto del título (0,0082 g) en forma de un sólido blanco.

20 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 455.

25 H.p.l.c. (1) Rt 2,97 min.

Ejemplo 438

30 *6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-1,3-benzotiazol-2-sulfonamida*

El Producto Intermedio 66 (0,1 g) se agitó a temperatura ambiente en acetona anhidra (3 ml) y solución acuosa de permanganato de potasio al 5% (1,35 ml) durante 3 h, después de lo cual se añadieron acetona (3 ml) y solución acuosa de permanganato potásico al 5% (1,35 ml) adicionales. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h más y se filtró a través de Celite™. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por h.p.l.c. preparativa de masa dirigida para dar el compuesto del título (0,0062 g) en forma de un sólido blanco.

35 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 473.

40 H.p.l.c. (1) Rt 2,98 min.

Ejemplo 439

45 *1-(3-Cianofenil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletal]-2-oxopirrolidin-3-il]metanosulfonamida*

El compuesto del título se preparó usando el Producto Intermedio 23 y cloruro de (3-cianofenil)metanosulfonilo, y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 386 (Ruta 1).

50 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 419.

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

Ejemplo 440

55 *5-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]tieno[2,3-b]piridina-2-sulfonamida*

El compuesto del título se preparó usando los Productos Intermedios 57 y 87 y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 386 (Ruta 1).

60 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 473.

H.p.l.c. (1) Rt 2,64 min.

65

ES 2 284 877 T3

Ejemplo 441

5-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]tieno[3,2-b]piridina-2-sulfonamida

5 El compuesto del título se preparó usando los Productos Intermedios 87 y 118 y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 386 (Ruta 1).

Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 473.

10 H.p.l.c. (1) Rt 2,53 min.

Ejemplo 442

15 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(4-morfolinil)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidinil]tieno[3,2-b]piridina-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó de forma similar usando el Producto Intermedio 87 y cloruro de 6-clorotieno[3,2-b]piridina-2-sulfonilo*, y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 386 (Ruta 1).

20 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 473.

H.p.l.c. (I) Rt 2,61 min.

*Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento US6281227.

25

Ejemplo 443

30 (E)-2-(5-Clorotien-2-il)-N-metil-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]jetenosulfonamida

35 Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 0,011 g) a yoduro de trimetilsulfonio (0,059 g) en dimetilsulfóxido (2 ml) entre 5-10°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió el producto del Ejemplo 386 (0,1 g) en THF seco (2 ml) entre 5-10°C, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2,25 h, a 50°C durante 70 h, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo/agua. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados y secados (sobre sulfato de magnesio) se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando h.p.l.c. preparativa de masa dirigida para dar el compuesto del título (0,038 g) en forma de una aceite incoloro.

40 Espectro de masas: Encontrado: MH⁺ 462.

H.p.l.c. (1) Rt 2,82 min.

45 Ensayo *in vitro* de la inhibición del Factor Xa

50 Se ensayó la actividad inhibidora del Factor Xa de los compuestos de la presente invención *in vitro* por su capacidad para inhibir el Factor Xa humano en un ensayo cromogénico, usando N- α -benciloxycarbonil-D-Arg-Gly-Arg-p-nitroanilida como sustrato cromógeno. Los compuestos se diluyeron a partir de una disolución madre 10 mM en dimetilsulfóxido a las concentraciones apropiadas. El ensayo se realizó a temperatura ambiente usando tampón que consistía en: Tris-HCl 50 mM, NaCl 150 mM, CaCl₂ 5 mM, pH 7,4, que contenía el Factor Xa humano (conc. final de 0,0015 U.ml⁻¹). El compuesto y la enzima se preincubaron durante 15 min antes de la adición del sustrato (conc. final de 200 μ M). La reacción se paró después de 30 min con adición de inhibidor de tripsina de soja o H-D-PHE-PRO-ARG-clorometilcetona. Se usaron los lectores de placa BioTek EL340 o Tecan Spectra Fluor Plus para el seguimiento de la absorbancia a 405 nM. Para obtener los valores de CI₅₀, los datos se analizaron usando ActivityBase[®] y Xlfit[®].

60 Todos los compuestos de los ejemplos de síntesis presentaron actividad inhibidora del FXa medible. Preferiblemente, los compuestos tienen un valor de CI₅₀ menor que 2 μ M, más preferiblemente los compuestos tienen un valor de CI₅₀ menor que 0,1 μ M.

Medición del tiempo de protrombina (PT) - Ensayo 1

65 Se recogió sangre en una solución de citrato de sodio (relación 9:1) para dar una concentración final de 0,38% de citrato. Se generó el plasma por centrifugación de las muestras de sangre con citrato a 1200 xg durante 20 min a 4°C.

El ensayo del PT se llevó a cabo a 37°C en cubetas de plástico que contenían un cojinete de bolas magnéticas. Se añadieron mediante pipeta en cada cubeta 50 μ l de plasma con citrato y 25 μ l de DMSO al 2,8% para el control o 25 μ l de compuesto de ensayo (disuelto en DMSO y diluido en agua y DMSO al 2,8% para dar DMSO final al 0,4%

ES 2 284 877 T3

en el ensayo) con una concentración de 7 veces la concentración final deseada. Esta mezcla se incubó durante 1 min a 37°C antes de añadir 100 μ l de mezcla de tromboplastina (que comprendía tromboplastina de conejo liofilizada y cloruro de calcio que se reconstituyó en agua destilada según las instrucciones del fabricante [Sigma]). Tras añadir la mezcla de tromboplastina, se puso en marcha automáticamente el cronómetro y continuó hasta que el plasma coaguló. Se registró el tiempo para la coagulación (el intervalo normal para el plasma humano es 10-13 segundos).

Método para la medición del tiempo de protrombina (PT) - Ensayo 2

Se recoge sangre en una solución de citrato de sodio (relación 9:1) para dar una concentración final de 0,38% de citrato. Se genera el plasma por centrifugación de las muestras de sangre con citrato a 1200 xg durante 20 min a 4°C.

El ensayo del PT se lleva a cabo en cartuchos de plástico y usando un analizador de coagulación de micromuestra MCA210 (Bio/Data Corporation). Para el ensayo, se inyectan automáticamente en el cartucho 25 μ l de plasma que contenían el compuesto de ensayo con concentraciones en el intervalo de 0,1 a 100 μ M (hecho a partir de una solución madre 1 mM en DMSO al 10% y plasma) y 25 μ l de tromboplastina C Plus (Dade Berhing). Tras la adición de la tromboplastina C Plus, el instrumento determina y registra el tiempo para la coagulación (el intervalo normal para el plasma humano es 10-13 segundos).

Métodos analíticos y de purificación generales

Se realizó la HPLC analítica en una columna Supelcosil LCABZ+PLUS (3 μ m, 3,3 cm x 4,6 mm DI) eluyendo con HCO₂H al 0,1% y acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A), y acetonitrilo al 95% y HCO₂H al 0,05% en agua (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución 0-0,7 minutos 0% de B, 0,7-4,2 minutos 0→100% de B, 4,2-5,3 minutos 100% de B, 5,3-5,5 minutos 100→0% de B con un caudal de 3 ml/minutos (Sistema 1). Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro de masas Fisons VG Platform usando ionización positiva por electropulverización [(ES+vo para producir los iones moleculares MH⁺ y M(NH₄)⁺] o ionización negativa por electropulverización [(ES-vo para producir el ión molecular (M-H)⁻].

Los espectros de RMN de ¹H se registraron en un espectrómetro Bruker DPX de 400 MHz usando tetrametilsilano como patrón externo.

La cromatografía con BiotageTM se refiere a la purificación realizada usando un equipo comercializado por Dyax Corporation (bien Flash 40i o Flash 150i) y cartuchos pre-llenados con KPSil.

Preparación automática de masa dirigida se refiere a métodos en los que el material se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en una columna HPLCABZ+ 5 μ m (5 cm x 10 mm d.i.) con HCO₂H al 0,1% en agua y MeCN al 95%, agua al 5% (HCO₂H L 0,5%) utilizando las siguientes condiciones de elución en gradiente: 0-1,0 minutos 5% de B, 1,0-8,0 minutos 5→30% de B, 8,0-8,9 minutos 30% de B, 8,9-9,0 minutos 30→95% de B, 9,0-9,9 minutos 95% de B, 9,9-10 minutos 95→0% de B con un caudal de 8 ml minutos⁻¹ (Sistema 2). El recolector de fracciones Gilson 202 estaba accionado por un espectrómetro de masas VG Platform para detectar la masa de interés.

Las fritas hidrófobas se refieren a tubos de filtración comercializadas por Whatman.

SPE (extracción en fase sólida) se refiere al uso de cartuchos comercializados por International Sorbent Technology Ltd.

TLC (cromatografía en capa fina) se refiere al uso de placas TLC comercializadas por Merck, revestidas con gel de sílice 60 F254.

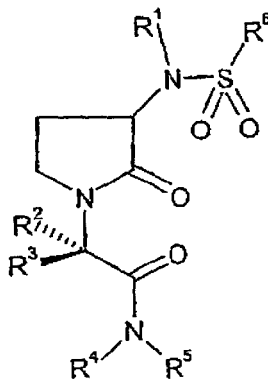
Sistema de CL/EM (3)

El método 2 se llevó a cabo en una columna RP18 Waters Xtera RP18 (3 μ m, 15 cm x 2,1 mm DI) eluyendo con disolvente A (HCO₂H al 0,1% y agua) y disolvente B (acetonitrilo al 100%, HCO₂H al 0,1% y reserpina 2,5 μ g.ml⁻¹) a 20°C. Se usó el siguiente gradiente de elución: 0-2,0 minutos 0% de B; 2,0-18,0 minutos 0-100% de B; 18,0-20,0 minutos 100% de B; 20,0-22,0 minutos 100-0% de B; 22,0-30,0 minutos 0% de B, con un caudal de 0,4 ml/minutos. Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro Micromass QTOF 2 usando ionización positiva por electropulverización [ES+vo para dar MH⁺].

Nota: El número dado entre paréntesis en los ejemplos y los productos intermedios anteriores, p. ej. H.p.l.c. (1), especifica el método de CL/EM usado.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ic):



(Ic)

en la que:

R¹ representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₃₋₆, -alquino C₃₋₆, -alquil(C₂₋₃)-OH, -alquil(C₂₋₃)-NR^bR^a, -alquil(C₂₋₃)-NHCOR^a, -alquil(C₂₋₃)-NHCO₂R^b, -alquil(C₂₋₃)-NHSO₂R^b, -alquil(C₂₋₃)-NHCONR^bR^c, -alquil(C₂₋₃)-OCONR^bR^c, -alquil(C₂₋₃)-O-alquilo(C₁₋₆), -alquil(C₂₋₃)-OCH₂fenilo, fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y el fenilo o grupo heterocíclico aromático están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -alquil(C₁₋₃)-OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH, o R¹ representa un grupo X-W;

X representa -alquileo C₁₋₃-, propenileno, propinileno;

W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -CO-alquilo(C₁₋₆), -CO₂-alquilo(C₁₋₆), -CO₂-alqueno(C₃₋₆), fenilo o grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y el fenilo o grupo heterocíclico aromático o no aromático están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -alquil(C₁₋₃)-OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

R^a representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₃, fenilo o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y el fenilo o grupo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -alquil(C₁₋₃)-OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

R^b y R^c representan de forma independiente hidrógeno o -alquilo C₁₋₄;

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

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que forma puente o no forma puente, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionados de O, N o S, y opcionalmente sustituido con:

(i) uno o más sustituyentes seleccionados de: -NH₂, -CF₃, F, -OH, =O, -CO₂H, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquil(C₁₋₆)-OH, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, -alquil(C₀₋₃)-CONR^bR^c, -NHSO₂CF₃, -NHSO₂-alquil(C₀₋₃)-R^a, -NHCH₂COCH₂O-alquilo(C₁₋₃), -alquil(C₀₋₃)-CO₂-alquilo(C₁₋₄), -CONH-alquil(C₂₋₃)-OH, -CH₂NH-alquil(C₂₋₃)-OH, -CH₂O-alquilo(C₁₋₃), -COCH₂NR^bR^c, -COCH₂N⁺(CH₃)₃ y -CH₂SO₂-alquil(C₁₋₃);

(ii) un grupo -NHCOR^d o -NR^bR^d,

R^d representa -alquilo C₁₋₆, -alquino C₂₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquil(C₁₋₆)-OH, -alquil(C₁₋₃)-CO₂H, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, -alquil(C₁₋₃)-CO₂-alquilo(C₁₋₃), -alquil(C₁₋₃)-CONR^bR^c y -alquil(C₁₋₃)-O-alquilo(C₁₋₃);

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

ES 2 284 877 T3

Y representa -alquileo C₁₋₃-, -NHCO-, -NHCO₂-alquileo(C₁₋₃)-, -NH-alquileo(C₁₋₃)-, -CO-, -alquil(C₁₋₃)-NH-, -alquil(C₁₋₃)-NHCO-, -alquil(C₁₋₃)-NHSO₂-, -CH₂NHSO₂CH₂- o un enlace directo,

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

(iv) un segundo anillo R^f que está condensado con el anillo heterocíclico no aromático formado por R⁴ y R⁵, en el que R^f representa fenilo, un grupo cicloalquilo de 5 ó 6 miembros o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y el grupo bicíclico condensado está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C₁₋₃-, -alcoxi C₁₋₃-, -alquil(C₁₋₃)-OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

con la condición de que cuando el sustituyente en el anillo no aromático formado por R⁴ y R⁵ sea -NH₂, -OH, -alcoxi C₁₋₆-, -NHSO₂CF₃-, -NHSO₂-alquil(C₀₋₃)R^a-, -NHCOR^d-, -NR^bR^d-, -NHCOR^e-, -NHCO₂-alquileo(C₁₋₃)R^e o -NH-alquileo(C₁₋₃)R^e-, -NHCH₂COCH₂O-alquilo(C₁₋₃), el sustituyente no está unido a un átomo de carbono del anillo adyacente a un heteroátomo;

R⁶ representa:

(i) un grupo bicíclico condensado -R^gR^h;

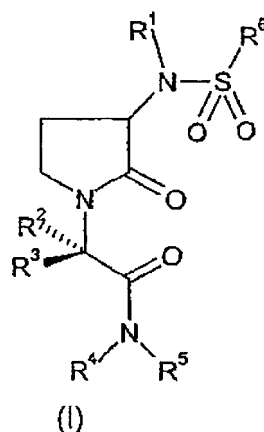
(ii) un grupo -R^g-R^h;

(iii) un grupo -Z-R^h en el que Z representa -alquileo C₁₋₃-, -alquilenilo C₂₋₃- o un enlace directo;

en el que R^g y R^h de forma independiente representan fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y el fenilo o grupo heterocíclico aromático están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C₁₋₃-, -alcoxi C₁₋₃-, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de fórmula (I)



en la que:

R¹ representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆-, -alquilenilo C₂₋₆-, -alquilenilo C₂₋₆-, -alquil(C₂₋₃)-OH, -alquil(C₂₋₃)-NR^bR^a-, -alquil(C₂₋₃)-NHCOR^a-, -alquil(C₂₋₃)-NHCO₂R^b-, -alquil(C₂₋₃)-NHSO₂R^b-, -alquil(C₂₋₃)-NHCONR^bR^c-, o un grupo X-W;

X representa -alquileo C₁₋₃-, propenileno, propinileno;

W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c-, -CO-alquilo(C₁₋₆), -CO₂-alquilo(C₁₋₆), -CO₂-alquilenilo(C₂₋₆), -OCONR^bR^c-, -O-alquilo(C₁₋₆), -OCH₂fenilo, fenilo o un grupo heterocíclico aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y el fenilo o grupo heterocíclico aromático están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C₁₋₃-, -alcoxi C₁₋₃-, -alquil(C₁₋₃)-OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

ES 2 284 877 T3

R^a representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₃, fenilo o un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y el fenilo o grupo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -alquil(C₁₋₃)-OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

R^b y R^c representan de forma independiente hidrógeno o -alquilo C₁₋₃;

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

R⁴ y R⁵, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático de 5, 6 ó 7 miembros, que forma puente o no forma puente, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionados de O, N o S, y opcionalmente sustituido con: (i) uno o más sustituyentes seleccionados de: -NH₂, -CF₃, F, -OH, =O, -CO₂H, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquil(C₁₋₆)-OH, -(alquil C₁₋₃)NR^bR^c, -(alquil C₀₋₃)CONR^bR^c, -NHSO₂CF₃, -NHSO₂-alquil(C₀₋₃)R^a y -alquil(C₀₋₃)-CO₂-alquilo(C₁₋₃);

(ii) un grupo -NHCOR^d o -NR^bR^d,

R^d representa -alquilo C₁₋₆, -alquino C₂₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquil(C₁₋₆)-OH, -alquil(C₁₋₃)-CO₂H, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, -alquil(C₁₋₃)-CO₂-alquilo(C₁₋₃) o -alquil(C₁₋₃)-CONR^bR^c;

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

Y representa -alquilenos C₁₋₃-, -NHCO-, -NHCO₂-alquilenos(C₁₋₃)-, -NH-alquilenos(C₁₋₃)-, -CO-, -alquil(C₁₋₃)-NH-, -alquil(C₁₋₃)-NHCO-, -alquil(C₁₋₃)-NHSO₂-, -CH₂NHSO₂CH₂- o un enlace directo,

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

(iv) un segundo anillo R^f que está condensado con el anillo heterocíclico no aromático formado por R⁴ y R⁵, en el que R^f representa fenilo, un grupo cicloalquilo de 5 ó 6 miembros o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, y el grupo bicíclico condensado está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -alquil(C₁₋₃)-OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

con la condición de que cuando el sustituyente en el anillo no aromático formado por R⁴ y R⁵ es -NH₂, -OH, -alcoxi C₁₋₆, -NHSO₂CF₃, -NHSO₂-alquil(C₀₋₃)R^a, -NHCOR^d, -NR^bR^d, -NHCOR^e, -NHCO₂-alquilen(C₁₋₃)R^e o -NH-alquilen(C₁₋₃)R^e, el sustituyente no está unido a un átomo de carbono adyacente a un heteroátomo;

R⁶ representa:

(i) un grupo bicíclico condensado -R^gR^h;

(ii) un grupo -R^g-R^h;

(iii) un grupo -Z-R^h en el que Z representa -alquilenos C₁₋₃-, -alquilenos C₂₋₃- o un enlace directo;

en el que R^g y R^h representan de forma independiente fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R¹ representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆ o un grupo X-W en el que X representa -alquilenos C₁₋₃- y W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -CO-alquilo(C₁₋₆), -CO₂-alquilo(C₁₋₆) o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₃₋₆, -alquil(C₂₋₃)-NR^bR^a, -alquil(C₂₋₃)-NHCOR^a, fenilo o un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros, o R¹ representa un grupo X-W en el que X representa -alquilenos C₁₋₃- y W representa -CN, -CO₂H, -CONR^bR^c, -CO-alquilo(C₁₋₆), -CO₂-alquilo(C₁₋₆) o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, N o S.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R² representa -alquilo C₁₋₃ o hidrógeno.

ES 2 284 877 T3

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R³ representa -alquilo C₁₋₃ o hidrógeno.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R⁴ y R⁵, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático de 5 ó 6 miembros, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S, y opcionalmente sustituido por:

(i) uno o más sustituyentes seleccionados de: -NH₂, -CF₃, -OH, -CO₂H, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquil(C₁₋₆)-OH, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, -alquil(C₀₋₃)-CONR^bR^c y -NHSO₂CF₃;

(ii) un grupo NHCOR^d en el que R^d representa -alquilo C₁₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquil(C₁₋₃)-CO₂H, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, -alquil(C₁₋₃)-CO₂-alquilo(C₁₋₃) o -alquil(C₁₋₃)-CONR^bR^c o un grupo NHR^d

en el que R^d representa -alquilo C₁₋₆ o -alquil(C₁₋₆)-OH;

(iii) un grupo -Y-R^e, Y representa -alquilenos C₁₋₃-, -NHCO-, -NHCO₂-alquilenos(C₁₋₃)-, -NH-alquilenos(C₁₋₃)- o -alquil(C₁₋₃)-NHSO₂-, R^e representa imidazol, pirrol, pirazol, piridina, pirimidina, furano, oxazol, 1,2,4-triazol, fenilo o pirrolidina opcionalmente sustituido con-alquilo C₁₋₃-, -NH₂ o -alquil(C₁₋₃)-OH;

(iv) un segundo anillo R^f que está condensado con el anillo heterocíclico no aromático formado por R⁴ y R⁵, en el que R^f representa ciclohexilo;

con la condición de que cuando el sustituyente en el anillo no aromático formado por R⁴ y R⁵ sea-NH₂, -OH, -alcoxi C₁₋₆, -NHSO₂CF₃, -NHCOR^d, -NR^bR^d, -NHCOR^e, -NHCO₂-alquilen(C₁₋₃)-R^e o -NH-alquilen(C₁₋₃)-R^e, el sustituyente no está unido a un átomo de carbono adyacente a un heteroátomo.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁴ y R⁵, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, seleccionado de: piperidina; pirrolidina; hexametenimina (homopiperidina); morfolina; tiomorfolina; diazepina; tetrahydro-1,6-naftiridina; 2-azabicyclo[2.2.1]heptano; 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano; 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano; 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano; 2-azabicyclo[2.2.2]octano; 4,6,7,8-tetrahydro-5H-tieno[3,2-c]azepina; 1,2,5,6-tetrahidropiridina; azetidina; 2,5-dihidro-1H-pirrol; piperazina; hexahidropirimidina; tetrahydroquinolina; decahydroquinolina; tetrahydroquinoxalina; dihidroisoindol; tetrahydroisoquinolina; tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridina; 1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepina; 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano; opcionalmente sustituido con:

(i) uno o más sustituyentes seleccionados de: -NH₂, -CF₃, F, -OH, =O, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alquil(C₁₋₆)-OH, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, -alquil(C₀₋₃)-CONR^bR^c, -NHSO₂CF₃, -NHCH₂COCH₂O-alquilo(C₁₋₃), -alquil(C₀₋₃)CO₂-alquilo(C₁₋₄), -CONH-alquil(C₂₋₃)-OH, -COCH₂NR^bR^c, -COCH₂N⁺(CH₃)₃, -CH₂O-alquilo(C₁₋₃) y -CH₂SO₂-alquilo(C₁₋₃);

(ii) un grupo -NHCOR^d o -NR^bR^d,

R^d representa -alquilo C₁₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -alquil(C₁₋₆)-OH, -alquil(C₁₋₃)-CO₂H, -alquil(C₁₋₃)-NR^bR^c, -alquil(C₁₋₃)-CO₂-alquilo(C₁₋₃), -alquil(C₁₋₃)-O-alquilo(C₁₋₃) y -alquil(C₁₋₃)-CONR^bR^c;

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

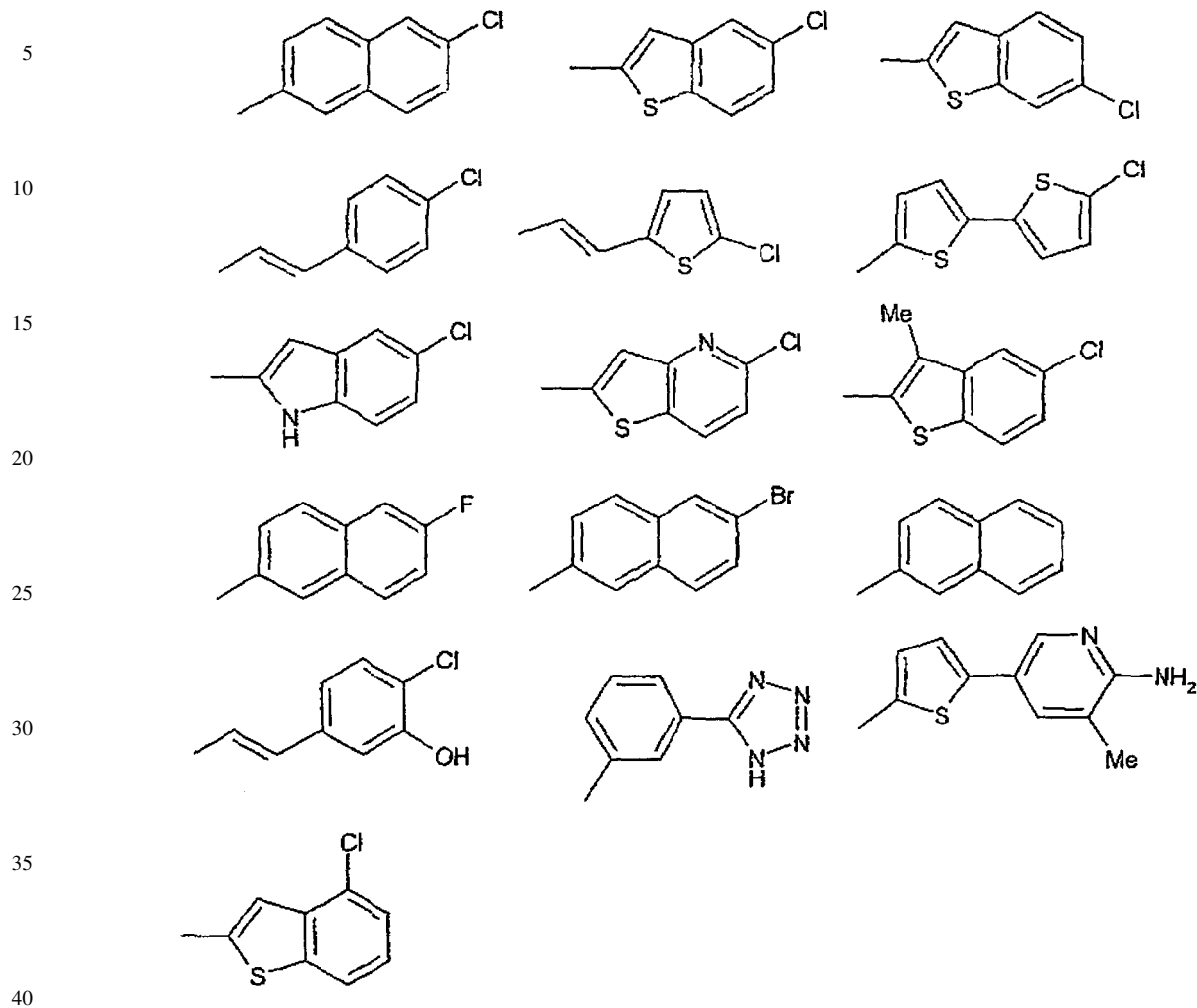
Y representa -alquilenos C₁₋₃-, -NHCO-, -NH-alquilenos(C₁₋₃)-, -NHCO₂-alquilenos(C₁₋₃)-, -alquil(C₁₋₃)-NHCO-, alquil(C₁₋₃)-NHSO₂-, -CO- o un enlace directo,

R^e representa fenilo, piridina, pirrol, isoxazol, pirazol, pirrolidina, ciclopentilo, triazol, pirazina, furano, tiazol, imidazol, morfolina, piperazina, pirimidina, piperidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: -alquilo C₁₋₃, halógeno, -NH₂;

con la condición de que cuando el sustituyente en el anillo aromático formado por R⁴ y R⁵ sea -NH₂, -OH, -alcoxi C₁₋₆, -NHSO₂CF₃, -NHCOR^d, -NR^bR^d, -NHCOR^e, o -NH-alquilen(C₁₋₃)-R^e, -NHCO₂-alquilen(C₁₋₃)-R^e, -NHCH₂COCH₂O-alquilo(C₁₋₃), el sustituyente no está unido a un átomo de carbono adyacente a un heteroátomo.

ES 2 284 877 T3

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R⁶ representa



10. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionados de:

45 6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(2-pirrolidin-1-iletíl)piperidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

50 6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[2-(2-pirrolidin-1-iletíl)piperidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

60 6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-2-(3,4-dihidro-1,6-naftiridin-1(2H)-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

65 N-((3S)-1-[(1S)-2-[(1R,4S)-2-Azabicciclo[2.2.1]hept-2-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

ES 2 284 877 T3

Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-4-ilpirrolidin-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

N-1-[(1S)-2-Azepan-1-il-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

5

N-((3S)-1-[(1S)-2-(2-Azabicyclo[2.2.2]oct-2-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

5'-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

10

Formiato de (E)-2-(4-clorofenil)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)-etenosulfonamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;

15

5-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;

20

N2-[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]sulfonil}-N2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida;

N2-[(5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida;

25

N-[(5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicina;

(E)-2-(4-Clorofenil)-N-(cianometil)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)etenosulfonamida;

30

(E)-2-(4-Clorofenil)-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-N-(2-oxobutil)etenosulfonamida;

35

N-[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]sulfonil}-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinato de metilo;

N-[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]sulfonil}-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il)glicina;

40

N-((3S)-1-[(1S)-2-(3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-tiomorfolin-4-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

45

N-1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}prop-2-inamida;

N1-1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}-N2,N2-dimetilglicinamida;

50

3-({1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}amino)-3-oxopropanoato de metilo

55

N-1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}nicotinamida;

N-1-[(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il}piridina-2-carboxamida;

60

6-Cloro-N-etil-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida;

65

N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida;

ES 2 284 877 T3

- N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida;
- 5 N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-4-ilpirrolidin-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida;
- N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N2-[(3S)-1-[(1S)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida;
- 10 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]naftaleno-2-sulfonamida;
- Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(piridin-2-ilmetil)naftaleno-2-sulfonamida;
- 15 Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(piridin-4-ilmetil)naftaleno-2-sulfonamida;
- Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]naftaleno-2-sulfonamida;
- 20 Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(piridin-4-ilmetil)naftaleno-2-sulfonamida;
- 25 N-[(5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il]glicina;
- N-[1-((2R)-2-[(3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil](metil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il}propanoil)piperidin-3-il]benzamida;
- 30 6-Cloro-N-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;
- N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinato de *terc*-butilo;
- 35 N-Alil-6-cloro-N-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;
- Formiato de N-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-N-(1-[(1-metil-2-oxo-2-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicina);
- 40 N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicina;
- 45 6-Cloro-N-metil-N-[(3R)-1-[(1R)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;
- Formiato de N-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-N-(1-[(1-metil-2-oxo-2-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicina);
- 50 (E)-2-(5-Clorotien-2-il)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]etenosulfonamida;
- 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-oxobutil)-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;
- 55 N2-[(6-Cloro-1-benzotien-2-il)sulfonil]-N2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida;
- 60 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-[(1R,5S)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-[(1R,5S)-7-[2-(metilamino)etil]-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;
- 65 Trifluoroacetato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-[(1R,5S)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

ES 2 284 877 T3

Formiato de N2-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;

5 N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-((3S)-1-[(1S)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida;

N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)glicinamida;

10 N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-4-ilpirrolidin-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;

N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(4-metil-5-oxo-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;

15 N2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]-N2-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-(2-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)etil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinamida;

20 Formiato de 6-cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-(2-morfolin-4-iletel)naftaleno-2-sulfonamida;

Formiato de 6-cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-(2-pirrolidin-1-iletel)naftaleno-2-sulfonamida;

25 Formiato de 6-cloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

N-[2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}amino)etil]acetamida;

30 6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il}naftaleno-2-sulfonamida;

35 Formiato de 6-cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)naftaleno-2-sulfonamida;

40 5'-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

5'-Cloro-N-((3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il)-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

45 (E)-2-(4-Clorofenil)-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}etenosulfonamida;

5'-Cloro-N-(cianometil)-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

50 N-[(5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonyl]-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinato de metilo;

55 5'-Cloro-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-N-(2-oxobutil)-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

N-{(3S)-1-[(1S)-2-(3-Aminopiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il}-6-cloronaftaleno-2-sulfonamida;

60 (E)-2-(4-clorofenil)-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il}etenosulfonamida;

N-[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]sulfonyl}-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il}glicinato de metilo;

65 (E)-2-(4-Clorofenil)-N-(cianometil)-N-{(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il}etenosulfonamida;

ES 2 284 877 T3

- 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;
- N-[1-[(2S)-2-[(3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il]acetamida;
- 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[3-(1H-pirrol-1-ilmetil)piperidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-2-(3,3-dimetilpiperidin-1-il)-1-metil-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;
- N-[1-[(2S)-2-[(3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il]prop-2-inamida;
- N-[1-[(2S)-2-[(3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il]-1-metil-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 4-[(1-[(2S)-2-[(3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il]amino)-4-oxobutanoato de metilo;
- Ácido 4-[(1-[(2S)-2-[(3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il]amino)-4-oxobutanoico;
- N-[(3S)-1-[(2S)-2-[(3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il]nicotinamida;
- N-[(3S)-1-[(2S)-2-[(3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il]piridina-2-carboxamida;
- N-[(3S)-1-[(2S)-2-[(3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il]isonicotinamida;
- 3-[(3S)-1-[(2S)-2-[(3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il]amino)-3-oxopropanoato de metilo;
- N-1-[(3S)-1-[(2S)-2-[(3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il]-N-2-,N-2-dimetilglicinamida;
- (3R)-1-[(2S)-2-[(3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il]carbamato de bencilo;
- N-[(3R)-1-[(2S)-2-[(3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il]nicotinamida;
- N-[(3R)-1-[(2S)-2-[(3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-il]isonicotinamida;
- 5'-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida;
- (E)-2-(4-Clorofenil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]etenosulfonamida;
- 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida compuesto con 4-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletíl]-2-oxopirrolidin-3-il]-1-benzotiofeno-2-sulfonamida (1:1);
- 6-Cloro-N-(3-furilmetil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;
- Formiato de 6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(piridin-3-ilmetil)naftaleno-2-sulfonamida;

ES 2 284 877 T3

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-oxobutil)naftaleno-2-sulfonamida;

5 N-2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida;

6-Cloro-N-(2-furilmetil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

10 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)naftaleno-2-sulfonamida;

N-[(5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinato de metilo;

15 5'-Cloro-N-(cianometil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il]-2,2'-bitiofeno-5-sulfonamida;

20 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-metil-N-[(3R)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

25 6-Cloro-N-metil-N-[(3S)-1-[(1R)-1-metil-2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

N-[1-((2R)-2-[(3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil](metil)amino]-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)piperidin-3-il]acetamida;

30 6-Cloro-N-(cianometil)-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

35 6-Cloro-N-metil-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

N-Alil-6-cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

40 N-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinato de metilo;

N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicina;

45 6-Cloro-N-metil-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-metil-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

50 N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinato de metilo;

N-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il]glicina;

55 N-2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-piperidin-1-iletel]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-oxobutil)naftaleno-2-sulfonamida;

60 N-2-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]-N-2-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinamida;

Formiato del N-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il]glicinato de metilo;

65 6-Cloro-N-[(3S)-1-[(1S)-1-metil-2-oxo-2-[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]etil]-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2-oxobutil)naftaleno-2-sulfonamida;

ES 2 284 877 T3

N-[1-((2R)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil](metil)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]piperidin-3-il] benzamida;

5 6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-{3-[(1H-pirrol-2-ilmetil)amino]piperidin-1-il}etil)-2-oxopirrolidin-3-il] naftaleno-2-sulfonamida;

6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-{3-[(piridin-3-ilmetil)amino]piperidin-1-il}etil)-2-oxopirrolidin-3-il] naftaleno-2-sulfonamida;

10 6-Cloro-N-[(3S)-1-((1S)-1-metil-2-oxo-2-{3-[(1H-pirazol-3-ilmetil)amino]piperidin-1-il}etil)-2-oxopirrolidin-3-il]naftaleno-2-sulfonamida;

(3S)-1-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]piperidin-3-ilcarbama- to de bencilo;

15 N-((3S)-1-((1S)-2-[(3S)-3-Aminopiperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sul- fonamida; y

20 N-((3S)-1-((1S)-2-[(3R)-3-Aminopiperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-il)-6-cloronaftaleno-2-sul- fonamida.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para usar en terapia.

25 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1- 10, junto con un vehículo y/o excipiente farmacéutico.

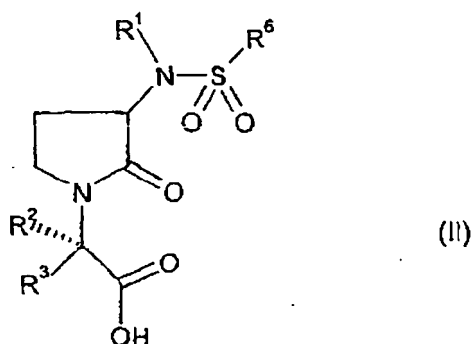
13. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un paciente que padece una enfermedad susceptible de mejora con un inhibidor del Factor Xa.

30

14. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III):

35



45

50



55

o

60

65

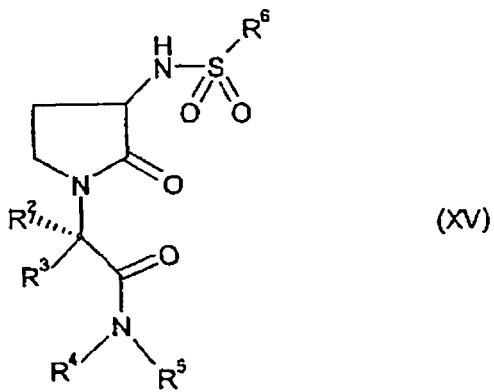
(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XV) con un compuesto de fórmula (VI):

5

10

15

20



0

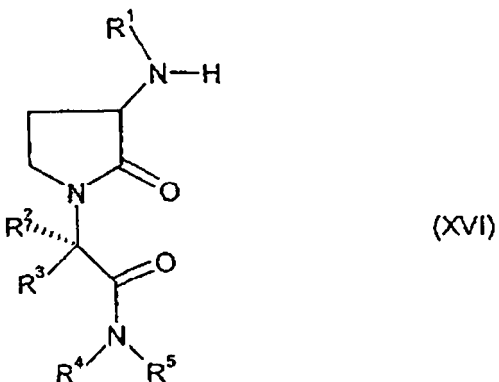
25

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVI) con un compuesto de fórmula (VIII):

30

35

40



45



50

55

60

65