



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 292 820**

51 Int. Cl.:

C07D 207/26 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02777533 .7**

86 Fecha de presentación : **13.11.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1444201**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **11.08.2004**

54 Título: **2-(3-sulfonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)propanamidas como inhibidores del factor Xa.**

30 Prioridad: **16.11.2001 GB 0127568**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

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

72 Inventor/es: **Borthwick, Alan David;**
Campbell, Matthew;
Chan, Chuen;
Kelly, Henry Anderson;
King, Nigel Paul;
Kleanthous, Savvas;
Mason, Andrew McMurtrie;
Senger, Stefan;
Smith, Paul William;
Watson, Nigel Stephen 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

2-(3-sulfonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)propanamidas como inhibidores del 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**

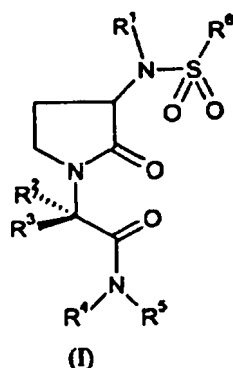
El Factor Xa es un miembro de la clase de enzimas serina proteasa de tipo tripsina. Es una enzima clave en la cascada de coagulación. Una unión uno a uno de Factores Xa y Va con iones de calcio y fosfolípido convierte la protrombina en trombina. La trombina cumple una función central en el mecanismo 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 alto porcentaje de pacientes que se someten a una cirugía mayor en las extremidades inferiores o el área abdominal sufren de formación de trombos en la vasculatura venosa, que puede producir una reducción del flujo sanguíneo hacia la extremidad afectada y una predisposición a 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. WO01/79261 (Corvas International Inc.) describe derivados de tetrahidro-azepinona como inhibidores de trombina. WO99/62904 (Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceuticals) describe compuestos de ácido sulfónico o de sulfonilamino-N-(heteroalquil)-azaheterocicliclamida que son inhibidores de la actividad de Factor Xa. WO01/19795 (3-Dimensional Pharmaceuticals Inc.) describe inhibidores de azacicloalcanona serina proteasa como inhibidores no peptídicos de factor Xa que son útiles para el tratamiento de trastornos oclusivos trombóticos arteriales y venosos, inflamación, cáncer y enfermedades neurodegenerativas. WO98/16523 describe ciertos compuestos heterocíclicos que son inhibidores selectivos del factor Xa útiles *in vitro* o *in vivo* para prevenir o tratar trastornos de la coagulación.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



donde:

R¹ representa hidrógeno o -alquil C₁₋₃-CONR^aR^b;

Uno de R² y R³ representa metilo y el otro representa hidrógeno;

R⁴ representa -alquilo C₁₋₄, -alquenilo C₃₋₄, -alquil C₂₋₄-OH, -alquil C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₄, -alquil C₁₋₄-CN o -alquil C₀₋₄-cicloalquilo C₃₋₆;

R⁵ representa -alquil C₂₋₄-OH, -alquilo C₁₋₄, -alquil C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₄, -alquil C₁₋₄-CN, -alquil C₁₋₄-CONR^cR^d, -alquil C₂₋₄-NR^aR^b, -alquil C₂₋₄-NHCO-alquilo C₁₋₃, -alquil C₂₋₄-NHCONR^aR^b, -alquil C₂₋₄-NHSO₂R^e, -alquil C₂₋₄-SO₂NR^aR^b, -alquil C₂₋₄-NHCO₂-alquilo C₁₋₄, -alquil C₂₋₄-NHC(NH₂)=NR^f, o un grupo X-Y;

X representa -alquilenos C₁₋₄- opcionalmente sustituido con -OH, o un enlace directo, con la condición de que cuando X está sustituido con -OH, X representa -alquilenos C₂₋₄ y el grupo -OH no está en alfa respecto del átomo de N amídico al que el grupo X está unido;

Y representa -cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5, 6 o 7 miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S y opcionalmente sustituido en los átomos de C y/o N con -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -alquil C₁₋₃-OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

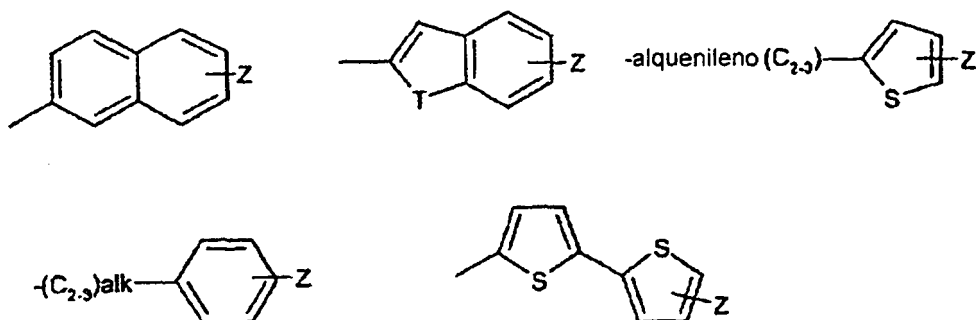
R^a y R^b independientemente representan hidrógeno o -alquilo C₁₋₄;

R^c y R^d independientemente representan hidrógeno o -alquilo C₁₋₄ o junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocíclico no aromático de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con un heteroátomo seleccionado entre O, N o S;

R^e representa -alquilo C₁₋₄ o -CF₃;

R^f representa NO₂ o CN;

R⁶ representa un grupo seleccionado de:



Z representa un sustituyente halógeno opcional,

alk representa -alquileo o -alquilenilo,

T representa un heteroátomo seleccionado de S o N;

y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

Otros aspectos de la invención son:

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

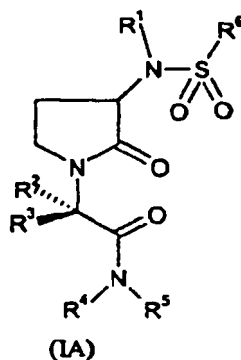
- Un compuesto de la invención para uso en terapia.

- Uso de un compuesto de la invención para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un paciente que sufre de una enfermedad susceptible de alivio con un inhibidor del Factor Xa.

Un método de tratamiento de un paciente que sufre de una enfermedad susceptible de alivio con un inhibidor del Factor Xa, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

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

La presente invención también proporciona ciertos compuestos de fórmula (I) que se representan por la fórmula (IA):



donde:

R¹ representa hidrógeno o -alquil C₁₋₃-CONR^aR^b;

Uno de R² y R³ representa metilo y el otro representa hidrógeno;

R⁴ representa -alquilo C₁₋₄, -alquil C₂₋₄-OH, -alquil C₁₋₄-CN, -cicloalquilo C₃₋₆;

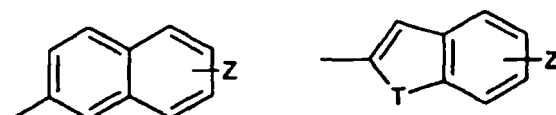
R⁵ representa -alquil C₂₋₄-OH, -alquilo C₁₋₄, -alquil C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₃, -alquil C₁₋₄-CN, -alquil C₁₋₄-CONR^aR^b, -alquil C₂₋₄-NR^aR^b, -alquil C₂₋₄-NHCO-alquilo C₁₋₃, -alquil C₂₋₄-NHCONR^aR^b, -alquil C₂₋₄-NHSO₂R^a, -alquil C₁₋₄-SO₂NR^aR^b, o un grupo X-Y;

X representa -alquileo C₁₋₄- o un enlace directo;

Y representa -cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o dos átomos de O, N o S y opcionalmente sustituido en los átomos de C y/o N por -alquilo C₁₋₃;

R^a y R^b independientemente representan hidrógeno o -alquilo C₁₋₃;

R⁶ representa un grupo seleccionado de:





Z representa un sustituyente halógeno opcional,

alk representa -alquilenos o -alquilenos,

T representa un heteroátomo seleccionado de S o N;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente R^1 representa hidrógeno o -alquil C_{1-3} -CONH₂. Más preferiblemente R^1 representa hidrógeno o -CH₂CONH₂.

Preferiblemente, R^4 representa -alquilo C_{1-3} , -alquil C_{1-3} -CN o -alquil C_{0-4} -cicloalquilo C_{3-6} . Más preferiblemente aún, R^4 representa -alquilo C_{1-3} , -CH₂CH₂CN, -CH₂ciclopropilo o -cicloalquilo C_{3-5} .

En otro aspecto preferido, R^4 representa -alquilo C_{1-4} , -alquil C_{2-4} -OH o -alquil C_{1-4} -CN.

Preferiblemente R^5 representa -alquil C_{2-4} -OH, -alquilo C_{1-4} , -alquil C_{2-4} -O-alquilo C_{1-3} , -alquil C_{1-4} -CN, -alquil C_{1-4} -CONR^aR^b, -alquil C_{2-4} -NR^aR^b, -alquil C_{2-4} -NHCO-alquilo C_{1-3} , -alquil C_{2-4} -NHCONR^aR^b, -alquil C_{2-4} -NHSO₂R^c, -alquil C_{2-4} -SO₂NR^aR^b, -alquil C_{2-4} -NHCO₂-alquilo C_{1-4} , -alquil C_{2-4} -NHC(NH₂)=NR^f, o un grupo X-Y;

X representa -alquilenos C_{1-4} opcionalmente sustituido con -OH, o un enlace directo, con la condición de que cuando X está sustituido con -OH, X representa -alquilenos C_{2-4} y el grupo -OH no está en alfa respecto del átomo de N amídico al que el grupo X está unido;

Y representa fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N o S y opcionalmente sustituido en los átomos de C y/o N por -alquilo C_{1-3} .

Más preferiblemente R^5 representa -alquil C_{2-4} -OH, -alquilo C_{1-4} , -alquil C_{2-4} -O-alquilo C_{1-3} , -alquil C_{1-4} -CN, -alquil C_{1-4} -CONR^aR^b, -alquil C_{2-4} -NR^aR^b, -alquil C_{2-4} -NHCO-alquilo C_{1-3} , -alquil C_{2-4} -NHCONR^aR^b, -alquil C_{2-4} -NHSO₂R^c, -alquil C_{2-4} -SO₂NR^aR^b, -alquil C_{2-4} -NHCO₂-alquilo C_{1-4} , -alquil C_{2-4} -NHC(NH₂)=NR^f, o un grupo X-Y;

X representa -alquilenos C_{1-3} ;

Y representa fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N o S y opcionalmente sustituido en los átomos de C y/o N por -alquilo C_{1-3} .

Más preferiblemente aún R^5 representa -alquil C_{2-4} -OH, -alquilo C_{1-4} , -alquil C_{2-4} -O-alquilo C_{1-3} , -alquil C_{1-3} -CN, -alquil C_{1-4} -CONR^aR^b, -alquil C_{2-4} -NR^aR^b, -alquil C_{2-4} -NHCO-alquilo C_{1-3} , -alquil C_{2-3} -NHCONR^aR^b, -alquil C_{2-3} -NHSO₂R^c, -alquil C_{2-4} -SO₂NR^aR^b, -alquil C_{2-4} -NHCO₂-alquilo C_{1-4} , -alquil C_{2-4} -NHC(NH₂)=NR^f, o un grupo X-Y;

X representa -alquilenos C_{1-3} ;

Y representa fenilo, o un grupo heterocíclico seleccionado de tiofeno, tetrahydrofurano, pirrolidina, imidazol, piridina, piperidina, morfolina, piperazina, pirazol o hexametiliminina.

Lo más preferiblemente, R^5 representa -alquilo C_{1-3} , -alquil C_{2-3} -OH, -alquil C_{1-2} -CN, -alquil C_{2-3} -OCH₃, -alquil C_{2-3} -NR^aR^b, -alquil C_{1-2} -CONH₂, -CH₂CH₂NHCOCH₃, -alquil C_{2-3} -NHSO₂CH₃, CH₂CH₂SO₂NH₂, -alquil C_{2-3} -NHCONH₂, -alquil C_{2-3} -NHCO₂-alquilo C_4 , -alquil C_{2-3} -NHC(NH₂)=NNO₂, o -alquil C_{1-3} -W donde W representa tiofeno, piridina, piperidina, morfolina, piperazina, pirazol o hexametiliminina.

En otro aspecto preferido, R^5 representa -alquil C_{2-4} -OH, -alquilo C_{1-4} , -alquil C_{2-4} -O-alquilo C_{1-3} , -alquil C_{1-4} -CN, -alquil C_{1-4} -CONR^aR^b, -alquil C_{2-4} -NR^aR^b, -alquil C_{2-4} -NHCO-alquilo C_{1-3} , -alquil C_{2-4} -NHCONR^aR^b, -alquil C_{2-4} -NHSO₂R^a, -alquil C_{1-4} -SO₂NR^aR^b, o un grupo X-Y;

X representa -alquilenos C_{1-3} o un enlace directo;

Y representa -cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, o un grupo heterocíclico seleccionado de tiofeno, tetrahydrofurano, pirrolidina, imidazol, piridina, piperidina, morfolina o hexametiliminina y opcionalmente sustituido en átomos de C y/o N por -alquilo C_{1-3} .

Cuando Y es un heterociclo seleccionado de tiofeno, tetrahidrofurano o piridina, el anillo heterocíclico está unido a X por C. Cuando Y representa un heterociclo seleccionado de imidazol, pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, pirazol o hexametenimina, el anillo heterocíclico está unido a X por C o por N. Preferiblemente, cuando Y representa un anillo heterocíclico seleccionado de pirrolidina, piperazina, morfolina o hexametenimina, el anillo heterocíclico está unido a X por N.

Preferiblemente, R⁶ representa un grupo seleccionado de: cloronaftileno, clorobenzotiofeno, clorobitiofeno, clorofeniletano o (clorotienil)etano. Más preferiblemente, R⁶ representa 6-cloronaftileno, 5'-cloro-2,2'-bitiofeno, (4-clorofenil)etano, o 5'-(clorotienil)etano. Lo más preferiblemente, R⁶ representa 6-cloro-1-benzotiofeno, 6-cloronaftileno, 5'-cloro-2,2'-bitiofeno o (4-clorofenil)etano.

Preferiblemente R^a y R^b representan independientemente hidrógeno o metilo.

Preferiblemente, R^c y R^d representan independientemente hidrógeno o -alquilo C₁₋₃.

Preferiblemente, R^f representa NO₂.

Ha de entenderse que la presente invención abarca todas las combinaciones de grupos preferidos, más preferidos, aún más preferidos y los más preferidos que se han descrito aquí anteriormente.

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

R¹ representa H o -alquil C₁₋₃-CONR^aR^b;

Uno de R² y R³ representa -alquilo C₁₋₃- y el otro representa hidrógeno;

R⁴ representa -alquilo C₁₋₄, -alquil C₂₋₄-OH o -alquil C₁₋₄-CN;

R⁵ representa -alquil C₂₋₄-OH, -alquilo C₁₋₄, -alquil C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₃, -alquil C₁₋₄-CN, -alquil C₁₋₄-CONR^aR^b, -alquil C₂₋₄-NR^aR^b, -alquil C₂₋₄-NHCO-alquilo C₁₋₃, -alquil C₂₋₄-NHCONR^aR^b, -alquil C₂₋₄-NHSO₂R^a, -alquil C₁₋₄-SO₂NR^aR^b, o un grupo X-Y;

X representa -alquileo C₁₋₃- o un enlace directo;

Y representa -cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, o un grupo heterocíclico seleccionado de tiofeno, tetrahidrofurano, pirrolidina, imidazol, piridina, piperidina, morfolina o hexametenimina y opcionalmente sustituido en átomos de C y/o N por -alquilo C₁₋₃;

R^a y R^b independientemente representan hidrógeno o -alquilo C₁₋₃;

R⁶ representa 6-cloronaftileno, 5'-cloro-2,2'-bitiofeno, (4-clorofenil)etano, 5-cloro-1-benzotiofeno, 6-cloro-1-benzotiofeno;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

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

R¹ representa H o -alquil C₁₋₃-CONR^aR^b;

Uno de R² y R³ representa -alquilo C₁₋₃- y el otro representa hidrógeno;

R⁴ representa -alquilo C₁₋₄, -alquil C₂₋₄-OH o -alquil C₁₋₄-CN;

R⁵ representa -alquil C₂₋₄-OH, -alquilo C₁₋₄, -alquil C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₃, -alquil C₁₋₄-CN, -alquil C₁₋₄-CONR^aR^b, -alquil C₂₋₄-NR^aR^b, -alquil C₂₋₄-NHCO-alquilo C₁₋₃, -alquil C₂₋₄-NHCONR^aR^b, -alquil C₂₋₄-NHSO₂R^a, -alquil C₁₋₄-SO₂NR^aR^b, o un grupo X-Y;

X representa -alquileo C₁₋₃- o un enlace directo;

Y representa -cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, o un grupo heterocíclico seleccionado de tiofeno, tetrahidrofurano, pirrolidina, imidazol, piridina, piperidina, morfolina o hexametenimina y opcionalmente sustituido en átomos de C y/o N por -alquilo C₁₋₃;

R^a y R^b independientemente representan hidrógeno o -alquilo C₁₋₃;

R⁶ representa 6-cloronaftileno;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

ES 2 292 820 T3

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

R¹ representa H o -alquil C₁₋₃-CONR^aR^b;

5 Uno de R² y R³ representa -alquilo C₁₋₃- y el otro representa hidrógeno;

R⁴ representa -alquilo C₁₋₄-, -alquil C₂₋₄-OH o -alquil C₁₋₄-CN;

10 R⁵ representa -alquil C₂₋₃-OH, -alquilo C₁₋₄-, -alquil C₂₋₃-O-CH₃-, -alquil C₁₋₃-CN-, -alquil C₁₋₃-CONH₂-, -alquil C₂₋₃-N(CH₃)(CH₃)-, -alquil C₂₋₃-NHCOCH₃-, -alquil C₂₋₃-NHCONR^aR^b-, -alquil C₂₋₃-NHSO₂R^a-, -alquil C₁₋₃-SO₂NR^aR^b-, o un grupo X-Y;

X representa -alquileo C₁₋₃- o un enlace directo;

15 Y representa -cicloalquilo C₃₋₆-, fenilo, o un grupo heterocíclico seleccionado de tiofeno, pirrolidina, piridina, piperidina o hexametenimina;

R^a y R^b independientemente representan hidrógeno o -alquilo C₁₋₃;

20 R⁶ representa 6-cloronaftileno, 5'-cloro-2,2'-bitiofeno, (4-clorofenil)eteno, 5-cloro-1-benzotiofeno, 6-cloro-1-benzotiofeno;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

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

R¹ representa H o -alquil C₁₋₃-CONR^aR^b;

30 Uno de R² y R³ representa -alquilo C₁₋₃ y el otro representa hidrógeno;

R⁴ representa -alquilo C₁₋₄-, -alquil C₂₋₄-OH o -alquil C₁₋₄-CN;

35 R⁵ representa -alquil C₂₋₃-OH, -alquilo C₁₋₄-, -alquil C₂₋₃-O-CH₃-, -alquil C₁₋₃-CN-, -alquil C₁₋₃-CONH₂-, -alquil C₂₋₃-N(CH₃)(CH₃)-, -alquil C₂₋₃-NHCOCH₃-, -alquil C₂₋₃-NHCONR^aR^b-, -alquil C₂₋₃-NHSO₂R^a-, -alquil C₁₋₃-SO₂NR^aR^b-, o un grupo X-Y;

X representa -alquileo C₁₋₃- o un enlace directo;

40 Y representa -cicloalquilo C₃₋₆-, fenilo, o un grupo heterocíclico seleccionado de tiofeno, pirrolidina, piridina, piperidina o hexametenimina;

R^a y R^b independientemente representan hidrógeno o -alquilo C₁₋₃;

45 R⁶ representa 6-cloronaftileno;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

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

R¹ representa H o CH₂CONH₂;

Uno de R² y R³ representa -alquilo C₁₋₃ y el otro representa hidrógeno;

55 R⁴ representa -alquilo C₁₋₄-, -alquil C₂₋₄-OH o -alquil C₁₋₄-CN;

60 R⁵ representa -alquil C₂₋₄-OH, -alquilo C₁₋₄-, -alquil C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₁₋₄-CN-, -alquil C₁₋₄-CONR^aR^b-, -alquil C₂₋₄-NR^aR^b-, -alquil C₂₋₄-NHCO-alquilo C₁₋₃-, -alquil C₂₋₄-NHCONR^aR^b-, -alquil C₂₋₄-NHSO₂R^a-, -alquil C₁₋₄-SO₂NR^aR^b-, o un grupo X-Y;

X representa -alquileo C₁₋₃- o un enlace directo;

65 Y representa -cicloalquilo C₃₋₆-, fenilo, o un grupo heterocíclico seleccionado de tiofeno, tetrahydrofurano, pirrolidina, imidazol, piridina, piperidina, morfolina o hexametenimina y opcionalmente sustituido en átomos de C y/o N por -alquilo C₁₋₃;

R^a y R^b independientemente representan hidrógeno o -alquilo C₁₋₃;

ES 2 292 820 T3

R⁶ representa 6-cloronaftileno, 5'-cloro-2,2'-bitiofeno, (4-clorofenil)eteno, 5-cloro-1-benzotiofeno, 6-cloro-1-benzotiofeno;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

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

R¹ representa H o CH₂CONH₂;

Uno de R² y R³ representa -alquilo C₁₋₃₋ y el otro representa hidrógeno;

R⁴ representa -alquilo C₁₋₄, -alquil C₂₋₄-OH o -alquil C₁₋₄-CN;

R⁵ representa -alquil C₂₋₄-OH, -alquilo C₁₋₄, -alquil C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₃, -alquil C₁₋₄-CN, -alquil C₁₋₄-CONR^aR^b, -alquil C₂₋₄-NR^aR^b, -alquil C₂₋₄-NHCO-alquilo C₁₋₃, -alquil C₂₋₄-NHCONR^aR^b, -alquil C₂₋₄-NHSO₂R^a, -alquil C₁₋₄-SO₂NR^aR^b, o un grupo X-Y;

X representa -alquilenos C₁₋₃₋ o un enlace directo;

Y representa -cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, o un grupo heterocíclico seleccionado de tiofeno, tetrahidrofurano, pirrolidina, imidazol, piridina, piperidina, morfolina o hexametenimina y opcionalmente sustituido en átomos de C y/o N por -alquilo C₁₋₃;

R^a y R^b independientemente representan hidrógeno o -alquilo C₁₋₃;

R⁶ representa 6-cloronaftileno;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

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

R¹ representa H o CH₂CONH₂;

Uno de R² y R³ representa -alquilo C₁₋₃₋ y el otro representa hidrógeno;

R⁴ representa -alquilo C₁₋₄, -alquil C₂₋₄-OH o -alquil C₁₋₄-CN;

R⁵ representa -alquil C₂₋₃-OH, -alquilo C₁₋₄, -alquil C₂₋₃-O-CH₃, -alquil C₁₋₃-CN, -alquil C₁₋₃-CONH₂, -alquil C₂₋₃-N(CH₃)(CH₃), -alquil C₂₋₃-NHCOCH₃, -alquil C₂₋₃-NHCONR^aR^b, -alquil C₂₋₃-NHSO₂R^a, -alquil C₁₋₃-SO₂NR^aR^b, o un grupo X-Y;

X representa -alquilenos C₁₋₃₋ o un enlace directo;

Y representa -cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, o un grupo heterocíclico seleccionado de tiofeno, pirrolidina, piridina, piperidina o hexametenimina;

R^a y R^b independientemente representan hidrógeno o -alquilo C₁₋₃;

R⁶ representa 6-cloronaftileno, 5'-cloro-2,2'-bitiofeno, (4-clorofenil)eteno, 5-cloro-1-benzotiofeno, 6-cloro-1-benzotiofeno;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

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

R¹ representa H o CH₂CONH₂;

Uno de R² y R³ representa -alquilo C₁₋₃₋ y el otro representa hidrógeno;

R⁴ representa -alquilo C₁₋₄, -alquil C₂₋₄-OH o -alquil C₁₋₄-CN;

R⁵ representa -alquil C₂₋₃-OH, -alquilo C₁₋₄, -alquil C₂₋₃-O-CH₃, -alquil C₁₋₃-CN, -alquil C₁₋₃-CONH₂, -alquil C₂₋₃-N(CH₃)(CH₃), -alquil C₂₋₃-NHCOCH₃, -alquil C₂₋₃-NHCONR^aR^b, -alquil C₂-NHSO₂R^a, -alquil C₁₋₃-SO₂NR^aR^b, o un grupo X-Y;

X representa -alquileo C_{1-3} - o un enlace directo;

Y representa -cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, o un grupo heterocíclico seleccionado de tiofeno, pirrolidina, piridina, piperidina o hexameteniminina;

R^a y R^b independientemente representan hidrógeno o -alquilo C_{1-3} ;

R^6 representa 6-cloronaftileno;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Tal como se emplea 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 ($-CH_3$), etilo ($-C_2H_5$), propilo ($-C_3H_7$) y butilo ($-C_4H_9$). Los ejemplos de grupos -alcoxi incluyen metoxi ($-OCH_3$) y etoxi ($-OC_2H_5$).

Tal como se emplea en esta memoria, el término “alquileo” significa grupos conectores hidrocarbonados saturados de cadena tanto lineal como ramificada. Los ejemplos de grupos -alquileo incluyen metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$) y propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$).

Tal como se emplea en esta memoria, el término “alquilenilo” 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 -alquilenilo incluyen etenileno ($-CH=CH-$) y propenileno ($-CH_2-CH=CH-$).

Tal como se emplea en esta memoria, el término “halógeno” incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Tal como se emplea en esta memoria, el término “grupo -cicloalquilo” significa un anillo alifático. Los ejemplos de grupos -cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Tal como se emplea en esta memoria, la expresión “grupo heterocíclico” significa anillos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de: átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno. El heterociclo puede ser aromático o no aromático, es decir, puede estar saturado, parcialmente o totalmente insaturado. Los ejemplos de grupos de 5 miembros incluyen tienilo, furanilo, pirrolidinilo e imidazolilo. Los ejemplos de grupos de 6 miembros incluyen piridilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirazinilo. Los ejemplos de grupos de 7 miembros incluyen hexameteniminilo.

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

Tal como se emplea en esta memoria, la expresión “derivado farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable, p. ej., éster o carbamato, o la sal o solvato de dicho profármaco, de un compuesto de fórmula (I) que, tras la administración al receptor es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I), o su metabolito activo o residuo. Los derivados farmacéuticamente aceptables preferidos son sales, solvatos, ésteres, carbamatos y ésteres fosfato. Los derivados farmacéuticamente aceptables particularmente preferidos son sales, solvatos y ésteres. Los derivados farmacéuticamente aceptables más preferidos son sales y solvatos.

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 que precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como “solvatos”. Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como “hidrato”. Los solvatos del compuesto de fórmula (I) están dentro del alcance de la invención.

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

Tal como se emplea en esta memoria, el término “profármaco” significa un compuesto que se convierte dentro del cuerpo, por ejemplo, a través de hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene efectos médicos. Los profármacos farmacéuticamente aceptables los describen T. Higuchi y V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, vol. 14 de A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, y en D. Fleisher, S. Ramon y H. Barbra, “Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs”, *Advanced Drug Delivery Reviews* (1996) 19(2) 115-130. 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:

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dietilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-metilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-feniletíl)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-feniletíl)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dipropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-piridin-2-iletíl)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(piridin-3-ilmetil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isobutil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-propil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(piridin-3-ilmetil)propanamida

Formiato de (2S)-N-(2-azepan-1-iletíl)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)-N-isopropil-beta-alaninamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxietil)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-(ciclopropilmetil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-isobutilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dimetilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-metilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxietil)-N-metilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-metilpropanamida

ES 2 292 820 T3

(2S)-N-(2-Amino-2-oxoetil)-2-((3S)-3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]-amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-N-metilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(3-idroxiipropil)propanamida

formiato de (2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletiletil)propanamida

formiato de (2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-morfolin-4-iletiletil)propanamida

formiato de (2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-morfolin-4-iletiletil)propanamida

formiato de (2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(piridin-2-ilmetiletil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-piridin-2-iletiletil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(piridin-2-ilmetiletil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-piridin-4-iletiletil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(piridin-4-ilmetiletil)propanamida

formiato de (2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-N-metilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil-N-(piridin-3-ilmetiletil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-idroxi-etiletil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-metoxietiletil)-N-metilpropanamida

formiato de (2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-piperidin-1-iletiletil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-piridin-2-iletiletil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-idroxiipropil)-N-isopropilpropanamida

formiato de (2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(cianometiletil)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(3-metoxipropil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-metoxietiletil)propanamida

(2S)-N-[2-(Acetilamino)etil]-2-((3S)-3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]-amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-N-Bencil-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

ES 2 292 820 T3

- (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(tien-2-ilmetil)propanamida
- 5 (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3-idroxiipropil)-N-isopropilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-idroxietyl)-N-isopropilpropanamida
- 10 (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3-idroxiipropil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3-idroxiipropil-N-(piridin-3-ilmetil)propanamida
- 15 (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3-idroxiipropil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetyl-N-(tetra-idrofuran-2-ilmetil)propanamida
- 20 (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetyl-N-(ciclopropilmetil)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetyl-N-(2-piridin-2-iletily)propanamida
- 25 (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetyl)-N-isobutilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetyl)[6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etily-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida
- 30 (2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetyl)[6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etily-N-(2-piridin-2-iletily)propanamida
- 35 (2S)-2-((3S)-3-[(2-amino-2-oxoetyl)[6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etily-N-(2-idroxietyl)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetyl)[6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida
- 40 (2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetyl)[6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetyl)[6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(piridin-3-ilmetil)propanamida
- 45 (2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetyl)[6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-piridin-4-iletily)propanamida
- 50 (2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetyl)[6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida
- Formiato de (2S)-2-((3S)-3-[(2-amino-2-oxoetyl)[6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etyl]-N-metilpropanamida
- 55 (2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetyl)[6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-piridin-2-iletily)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetyl)[6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-feniletily)propanamida
- 60 (2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetyl)[6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etily-N-(2-feniletily)propanamida
- 65 (2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetyl)[6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dimetilpropanamida

ES 2 292 820 T3

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-metilpropanamida

5 (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxietyl)-N-metilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxietyl)-N-isopropilpropanamida

10 (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-metilpropanamida

(2S)-N-(2-Amino-2-oxoetil)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metilpropanamida

15 (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-N-metilpropanamida

20 (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(3-hidroxi-propil)propanamida

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)il)propanamida

25 Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-morpholin-4-ilet)il)propanamida

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-morfolin-4-ilet)il)propanamida

30 Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilpropanamida

35 (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-(piridin-3-ilmetil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-hidroxietyl)propanamida

40 (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-metoxietyl)-N-metilpropanamida

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-piperidin-1-ilet)il)propanamida

45 Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxietyl)-N-(2-morfolin-4-ilet)il)propanamida

50 (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-metilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dietilpropanamida

55 (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dipropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida

60 (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(pirid-4-ilmetil)propanamida

65 (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-isopropilpropanamida

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-azepan-1-ilet)il)-N-isopropilpropanamida

ES 2 292 820 T3

- (2S)-N-[2-(Acetilamino)etil]-2-((3S)-3-((2-amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclopentil-N-metilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclohexil-N-etilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclohexil-N-metilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopentilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopropilpropanamida
- Formiato de (2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-fenilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopentilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclohexilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclohexil-N-metilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopropilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclobutilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclopropil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclopropil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida
- (2S)-N-[2-(Aminosulfonil)etil]-2-((3S)-3-((6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-piperidin-1-iletel)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-morfolin-4-iletel)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-piperidin-1-iletel)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-morfolin-4-iletel)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclohexil-N-etilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-2-feniletel)-N-metilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-fenilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-2-feniletel)-N-metilpropanamida

ES 2 292 820 T3

- (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-bis(2-hidroxietyl)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)propanamida
- (2S)-N-Alil-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida
- Formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-[3-(4-metilpi-perazin-1-il)propil]propanamida
- 2-[[2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil](iso-propil)amino]etilcarbamato de terc-butilo
- 3-[[2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil](isopropil)amino]propilcarbamato de terc-butilo
- 2-[[2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil](ciclopropilmetil)amino]etilcarbamato de terc-butilo
- (2S)-N-(2-Amino-2-oxoetil)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida
- (2S)-N-(2-terc-Butoxietyl)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida
- Formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxietyl-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida
- Hidrocloruro de (2S)-N-(2-aminoetil)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida
- Hidrocloruro de (2S)-N-(3-aminopropil)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida
- Hidrocloruro de (2S)-N-(2-Aminoetil)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)propanamida
- (2S)-N-(2-Aminoetil)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida
- (2S)-N-(2-Amino-2-oxoetil)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-{3-[(metilsulfonil)amino]propil}propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)-N-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}propanamida
- (2S)-N-[2-((E)-Amino[oxido(oxo)hidrazono]metil)amino]etil)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida
- (2S)-N-[2-((E)-Amino[oxido(oxo)hidrazono]metil)amino]etil)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida
- (2S)-N-[3-((E)-Amino[oxido(oxo)hidrazono]metil)amino]propil)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-[2-(metilamino)etil]propanamida

ES 2 292 820 T3

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-isopropilpropanamida

5 (2S)-N-{2-[(Aminocarbonil)amino]etil}-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil)-sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-N-{2-[(Aminocarbonil)amino]etil}-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

10 (2S)-N-{2-[(Aminocarbonil)amino]etil}-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil)-sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)propanamida

15 (2S)-N-{3-[(Aminocarbonil)amino]propil}-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil)-sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)-N-(2-hidroxi)etilpropanamida

20 (2S)-2-((3S)-3-[[5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-1-benzotien-2-il)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida

25 (2S)-2-[(3S)-3-[[E)-2-(5-Clorotien-2-il)etenil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-N-etil-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-[(3S)-3-[[E)-2-(4-Clorofenil)etenil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-N-etil-N-isopropilpropanamida

30 2-[[2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil]amino}etilcarbamato de *terc*-butilo

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-piperidin-1-ilet)ilpropanamida

35 Hidrocloruro de (2S)-N-(2-aminoetil)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)-3-[[E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil]-sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida

40 (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)-3-[[6-cloro-1-benzotien-2-il)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida.

Los compuestos más preferidos de la invención incluyen:

45 (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dietilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida

50 (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-metilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-fenilet)ilpropanamida

55 (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-fenilet)ilpropanamida

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

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida

60 (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-piridin-2-ilet)ilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(piridin-3-ilmetil)propanamida

65 (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida

ES 2 292 820 T3

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isobutil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-propil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(piridin-3-ilmetil)propanamida

Formiato de (2S)-N-(2-azepan-1-iletíl)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]-amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)-N-isopropil-beta-alaninamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxietil)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-(ciclopropilmetil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-isobutilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-metilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(3-hidroxipropil)propanamida

formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)propanamida

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-morfolin-4-iletíl)propanamida

formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-piridin-2-iletíl)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-piridin-4-iletíl)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida

formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-N-metilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil-N-(piridin-3-ilmetil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-hidroxietil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-metoxietil)-N-metilpropanamida

formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-piperidin-1-iletíl)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-piridin-2-iletíl)propanamida

ES 2 292 820 T3

- (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxiopropil)-N-isopropilpropanamida
- 5 formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(cianometil)-N-isopropilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(3-metoxipropil)propanamida
- 10 (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-metoxietil)propanamida
- (2S)-N-[2-Acetilamino]etil-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida
- 15 (2S)-N-Bencil-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-tien-2-ilmetil)propanamida
- 20 (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3-hidroxiopropil)-N-isopropilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-etil)-N-isopropilpropanamida
- 25 (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3-hidroxiopropil)-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3-hidroxiopropil)-N-(piridin-3-ilmetil)propanamida
- 30 (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3-hidroxiopropil)-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)propanamida
- 35 (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-(ciclopropilmetil)propanamida
- 40 (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-(2-piridin-2-ilet)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-isobutilpropanamida
- 45 (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-piridin-2-ilet)propanamida
- 50 (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-hidroxi-etil)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida
- 55 (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(piridin-3-ilmetil)propanamida
- 60 (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-piridin-4-ilet)propanamida
- 65 (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-piridin-4-ilet)propanamida

ES 2 292 820 T3

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-N-metilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-piridin-2-iletel)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-feniletel)propanamida

(2S)-2-{(3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-feniletel)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dimetilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-metilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxietyl)-N-metilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxietyl)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-metilpropanamida

(2S)-N-(2-Amino-2-oxoetil)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(3-hidroxi-propil)propanamida

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletel)propanamida

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-morpholin-4-iletel)propanamida

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-morfolin-4-iletel)propanamida

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-(piridin-3-ilmetil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-hidroxietyl)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-metoxietyl)-N-metilpropanamida

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-piperidin-1-iletel)propanamida

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxietyl)-N-(2-morfolin-4-iletel)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-metilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dietilpropanamida

ES 2 292 820 T3

- (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dipropilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(pirid-4-ilmetil)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-isopropilpropanamida
- Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-azepan-1-iletel)-N-isopropilpropanamida
- (2S)-N-[2-(Acetilamino)etil]-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclopentil-N-metilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclohexil-N-etilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopentilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopropilpropanamida
- Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-fenilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopentilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclohexilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclohexil-N-metilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopropilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclobutilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclopropil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclopropil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida
- (2S)-N-[2-(Aminosulfonil)etil]-2-((3S)-3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-piperidin-1-iletel)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-morfolin-4-iletel)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-piperidin-1-iletel)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-morfolin-4-iletel)propanamida

ES 2 292 820 T3

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclohexil-N-etilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-2-feniletiletil)-N-metilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-fenilpropanamida

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

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)propanamida

(2S)-N-Alil-2-((3S)-3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]propanamida

2-[[[(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)-sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil](isopropil)amino]etilcarbamato de terc-butilo

3-[[[(2S)-2-((3S)-3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil](isopropil)amino]propilcarbamato de terc-butilo

2-[[[(2S)-2-((3S)-3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil](ciclopropilmetil)amino]etilcarbamato de terc-butilo

(2S)-N-(2-terc-Butoxietil)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-4-ilmetil)propanamida

Hidrocloruro de (2S)-N-(2-aminoetil)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)-sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

Hidrocloruro de (2S)-N-(3-aminopropil)-2-((3S)-3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

Hidrocloruro de (2S)-N-(2-Aminoetil)-2-((3S)-3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)propanamida

(2S)-N-(2-Aminoetil)-2-((3S)-3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-N-(2-Amino-2-oxoetil)-2-((3S)-3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-{3-[(metilsulfonil)amino]propil}propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)-N-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}propanamida

(2S)-N-[2-({(E)-Amino[oxido(oxo)hidrazono]metil}amino)etil]-2-((3S)-3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-N-[2-({(E)-Amino[oxido(oxo)hidrazono]metil}amino)etil]-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

ES 2 292 820 T3

(2S)-N-[3-((E)-Amino[oxido(oxo)hidrazono]metil)amino]propil]-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-[2-(metilamino)etil]propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-isopropilpropanamida

(2S)-N-{2-[(Aminocarbonil)amino]etil}-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]-sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-N-{2-[(Aminocarbonil)amino]etil}-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-N-{2-[(Aminocarbonil)amino]etil}-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]-sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)propanamida

(2S)-N-{3-[(Aminocarbonil)amino]propil}-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]-sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)-N-(2-hidroxietil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-1-benzotien-2-il]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-[(3S)-3-((E)-2-(5-Clorotien-2-il)etenil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-N-etil-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-[(3S)-3-((E)-2-(4-Clorofenil)etenil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-N-etil-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-{(2-Amino-2-oxoetil)-3-((E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil)-sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-{(2-Amino-2-oxoetil)-3-((6-cloro-1-benzotien-2-il)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida.

Los compuestos aún más preferidos de la invención incluyen:

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(piridin-3-ilmetil)propanamida

Formiato de (2S)-N-(2-azepan-1-iletel)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]-amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)-N-isopropil-beta-alaninamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxietil)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-(ciclopropilmetil)propanamida

formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilpropanamida

ES 2 292 820 T3

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida

formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-piperidin-1-iletil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-piridin-2-iletil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxipropil)-N-isopropilpropanamida

formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(cianometil)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(3-metoxipropil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-metoxietil)propanamida

(2S)-N-[2-(Acetilamino)etil]-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]-amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(tien-2-ilmetil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3-hidroxipropil)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxietil)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil-N-(ciclopropilmetil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil-N-(2-piridin-2-iletil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-piridin-2-iletil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dimetilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxietil)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(3-hidroxipropil)propanamida

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-[(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-morfolin-4-iletil)propanamida

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-[(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-hidroxietil)propanamida

ES 2 292 820 T3

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-metoxietil)-N-metilpropanamida

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-piperidin-1-iletel)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-metilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dietilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dipropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(pirid-4-ilmetil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-isopropilpropanamida

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-azepan-1-iletel)-N-isopropilpropanamida

(2S)-N-[2-(Acetilamino)etil]-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopentilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopentilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclobutilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclopropil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida

(2S)-N-[2-(Aminosulfonyl)etil]-2-((3S)-3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-piperidin-1-iletel)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-morfolin-4-iletel)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-piperidin-1-iletel)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-morfolin-4-iletel)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)propanamida

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]propanamida

2-[[2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil](isopropil)amino]etilcarbamato de terc-butilo

ES 2 292 820 T3

3-[[[(2S)-2-((3S)-3-[[[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil](isopropil)amino]propilcarbamato de terc-butilo

2-[[[(2S)-2-((3S)-3-[[[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil](ciclopropilmetil)amino]etilcarbamato de terc-butilo

Hidrocloruro de (2S)-N-(2-aminoetil)-2-((3S)-3-[(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)-sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

Hidrocloruro de (2S)-N-(3-aminopropil)-2-((3S)-3-[[[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

Hidrocloruro de (2S)-N-(2-Aminoetil)-2-((3S)-3-[[[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)propanamida

(2S)-N-(2-Aminoetil)-2-((3S)-3-[[[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-N-(2-Amino-2-oxoetil)-2-((3S)-3-[[[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-{3-[(metilsulfonil)amino]propil}propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)-N-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}propanamida

(2S)-N-[2-((E)-Amino[oxido(oxo)hidrazono]metil)amino]etil]-2-((3S)-3-[[[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-N-[2-((E)-Amino[oxido(oxo)hidrazono]metil)amino]etil]-2-((3S)-3-[(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-N-[3-((E)-Amino[oxido(oxo)hidrazono]metil)amino]propil]-2-((3S)-3-[[[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-[2-(metilamino)etil]propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-isopropilpropanamida

(2S)-N-{2-[(Aminocarbonil)amino]etil}-2-((3S)-3-[[[(6-cloro-2-naftil)-sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-N-{2-[(Aminocarbonil)amino]etil}-2-((3S)-3-[(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-N-{2-[(Aminocarbonil)amino]etil}-2-((3S)-3-[[[(6-cloro-2-naftil)-sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)propanamida

(2S)-N-{3-[(Aminocarbonil)amino]propil}-2-((3S)-3-[[[(6-cloro-2-naftil)-sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)-N-(2-hidroxietil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[[(5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-[(3S)-3-((E)-2-(4-Clorofenil)etenil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-N-etil-N-isopropilpropanamida

ES 2 292 820 T3

(2S)-2-((3S)-{(2-Amino-2-oxoetil)-3-({[(E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil]-sulfonil}amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida

5 (2S)-2-((3S)-{(2-Amino-2-oxoetil)-3-({[(6-cloro-1-benzotien-2-il)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida.

En otro aspecto, los compuestos preferidos de la invención incluyen:

10 (2S)-2-((3S)-3-{{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dietilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida;

15 (2S)-2-((3S)-3-{{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-metilpropanamida;

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

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

20 (2S)-2-((3S)-3-{{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dipropilpropanamida;

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

25 (2S)-2-((3S)-3-{{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-piridin-2-iletíl)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(piridin-3-ilmetil)propanamida;

30 (2S)-2-((3S)-3-{{[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isobutil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida;

35 (2S)-2-((3S)-3-{{[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-propil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida;

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

Formiato de (2S)-N-(2-azepan-1-iletíl)-2-((3S)-3-{{[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida;

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

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

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

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

55 (2S)-2-((3S)-3-{{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-isobutilpropanamida;

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

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

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

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

65 (2S)-N-(2-Amino-2-oxoetil)-2-((3S)-3-{{[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]-amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metilpropanamida;

ES 2 292 820 T3

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-N-metilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(3-hidroxipropil)propanamida;

formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletel)propanamida;

formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-morfolin-4-iletel)propanamida;

formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-morfolin-4-iletel)propanamida;

formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-piridin-2-iletel)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-piridin-4-iletel)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida;

formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-N-metilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil-N-(piridin-3-ilmetil)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-hidroxietil)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-metoxietil)-N-metilpropanamida;

formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-piperidin-1-iletel)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-piridin-2-iletel)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxipropil)-N-isopropilpropanamida;

formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(cianometil)-N-isopropilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(3-metoxipropil)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-metoxietil)propanamida;

(2S)-N-[2-(Acetilamino)etil]-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]-amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida;

(2S)-N-Bencil-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(tien-2-ilmetil)propanamida;

ES 2 292 820 T3

(2S)-2-((3S)-3-{{(6-Cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3-idroxiipropil)-N-isopropilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{{(6-Cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-idroxietyl)-N-isopropilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{{(6-Cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3-idroxiipropil)-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{{(6-Cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3-idroxiipropil)-N-(piridin-3-ilmetil)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{{(6-Cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3-idroxiipropil)-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{{(6-Cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetyl)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{{(6-Cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetyl)-N-(ciclopropilmetil)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{{(6-Cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetyl)-N-(2-piridin-2-iletil)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{{(6-Cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetyl)-N-isobutilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetyl)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil)-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetyl)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil)-N-(2-piridin-2-iletil)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{{(2-amino-2-oxoetyl)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil)-N-(2-idroxietyl)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetyl)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil)-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetyl)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil)-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetyl)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil)-N-(piridin-3-ilmetil)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetyl)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil)-N-(2-piridin-4-iletil)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetyl)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil)-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida;

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{{(2-amino-2-oxoetyl)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-N-metilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetyl)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil)-N-(2-piridin-2-iletil)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetyl)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil)-N-(2-feniletil)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetyl)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil)-N-(2-feniletil)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetyl)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dimetilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetyl)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil)-N-metilpropanamida;

ES 2 292 820 T3

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-idroxietyl)-N-metilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-idroxietyl)-N-isopropilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-metilpropanamida;

(2S)-N-(2-Amino-2-oxoetil)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(dimetil-amino)-2-oxoetil]-N-metilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(3-idroxi-propil)propanamida;

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)il)propanamida;

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-morfolin-4-ilet)il)propanamida;

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-morfolin-4-ilet)il)propanamida;

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-(piridin-3-ilmetil)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-idroxietyl)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-metoxietyl)-N-metilpropanamida;

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-piperidin-1-ilet)il)propanamida;

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-idroxietyl)-N-(2-morfolin-4-ilet)il)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-metilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dietilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dipropilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(pirid-4-ilmetil)propanamida;

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-isopropilpropanamida;

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-azepan-1-ilet)il)-N-isopropilpropanamida;

(2S)-N-[2-(Acetilamino)etil]-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida;

ES 2 292 820 T3

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclopentil-N-metilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclohexil-N-etilpropanamida;

5 (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclohexil-N-metilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopentilpropanamida;

10 (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopropilpropanamida;

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[6-(cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida;

15 (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-fenilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[6-(cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopentilpropanamida;

20 (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclohexilpropanamida;

25 (2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[6-(cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclohexil-N-metilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[6-(cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopropilpropanamida;

30 (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclobutilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclopropil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida;

35 (2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[6-(cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclopropil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida;

40 (2S)-N-(2-Aminoetil)-2-((3S)-3-[[6-(cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida;

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}propanamida;

45 (2S)-N-{2-[(Aminocarbonil)amino]etil}-2-((3S)-3-[[6-(cloro-2-naftil)-sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida.

Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores del Factor Xa y como tales son útiles en el tratamiento de afecciones clínicas susceptibles a alivio mediante la 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; 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.

Por consiguiente, un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o uno de sus derivados fisiológicamente aceptables para uso en la terapia médica, particularmente para uso en el alivio de una afección clínica en un mamífero, incluido un ser humano, para la cual está indicado un inhibidor del Factor Xa.

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) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una afección susceptible de alivio por un inhibidor del Factor Xa.

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;

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 pueda administrar como el producto químico en bruto, es preferible presentar el principio activo como una formulación farmacéutica.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable en asociación con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. El vehículo y/o el excipiente deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el paciente que las recibe.

Por consiguiente, la presente invención también proporciona una formulación farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, en asociación con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. El vehículo y/o el excipiente deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el paciente que las recibe.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, por lo menos un compuesto de fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables en asociación con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en la terapia, y en particular en el tratamiento de sujetos humanos o animales que padecen una afección susceptible de alivio por un inhibidor del Factor Xa.

La presente invención proporciona además un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, cuyo procedimiento comprende mezclar al menos un compuesto de fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, junto con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

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).

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 ligantes (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 pueden revestirse mediante 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, tales 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 administración oral pueden formularse adecuadamente para dar una liberación controlada del compuesto activo.

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. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones 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.

ES 2 292 820 T3

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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

30 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden utilizar en combinación con otros agentes terapéuticos. Así pues, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente terapéutico adicional.

35 Cuando un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra el mismo estado de enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de la que se administra cuando el compuesto se usa solo. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con otros fármacos antitrombóticos, tales como inhibidores de trombina, antagonistas del receptor de tromboxano, miméticos de prostaciclina, inhibidores de fosfodiesterasas, antagonistas del fibrinógeno, fármacos trombolíticos, tales como el activador de plasminógeno de tejidos y la estreptoquinasa, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, tales como la aspirina, y similares.

40 Las combinaciones mencionadas anteriormente pueden presentarse conveniente para uso 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 45 simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas mediante cualquier vía conveniente.

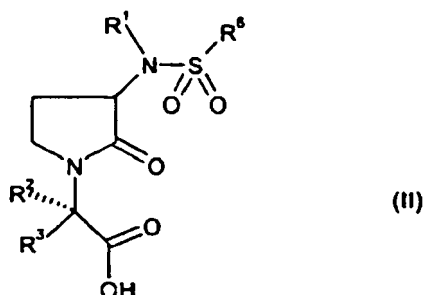
50 Cuando la administración es secuencial, se puede administrar primero el inhibidor del Factor Xa o el segundo agente terapéutico. Cuando la administración es simultánea, la combinación se puede administrar en la misma o en diferentes composiciones farmacéuticas.

55 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, de forma conveniente de una manera que sea conocida en la técnica para tales compuestos.

60 Cuando un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra el mismo estado de enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de la que se administra cuando el compuesto se usa solo. Los especialistas en la técnica apreciarán 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.

65 Los compuestos de fórmula (I) y su derivado farmacéuticamente aceptable se pueden preparar por los procedimientos anteriormente descritos en esta memoria, constituyendo dichos procedimientos otro aspecto de la invención. En la siguiente descripción, los grupos son tal como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula (I), a menos que se especifique lo contrario.

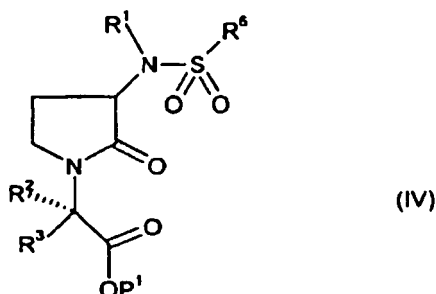
De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento (A) para preparar compuestos de fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III).



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-etil-carbodiimida, HOBt (1-hidroxibenzotriazol), una base, p. ej. Et₃N (triethylamina), y un disolvente orgánico, p. ej. DCM (diclorometano), de forma adecuada a temperatura ambiente.

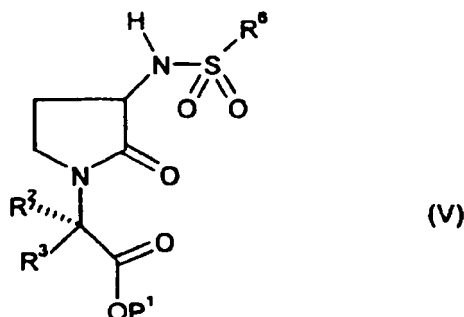
Las personas experimentadas en la técnica apreciarán que los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por interconversión, utilizando otros compuestos de fórmula (I) que están opcionalmente protegidos por grupos protectores estándar, como precursores. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) donde R⁵ es -alquil C₁₋₃-NH₂, se pueden convertir en compuestos de fórmula (I) que poseen sustituyentes alternativos en R⁵, por ejemplo, -alquil C₂₋₄-NR^aR^b, -alquil C₂₋₄-NHCO-alquilo C₁₋₃, -alquil C₂₋₄-NHCONR^aR^b, -alquil C₂₋₄-NHSO₂R^c, por métodos bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, March, J., Advanced Organic Chemistry, 4th Edición 1992, John Wiley & Sons).

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.

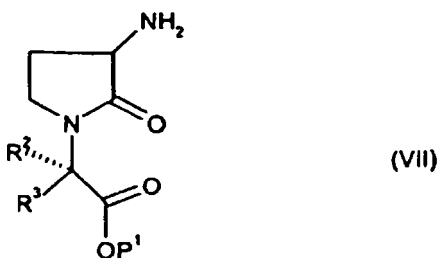
Un compuesto de fórmula (IV) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI) en la que P¹ es como se ha descrito anteriormente:





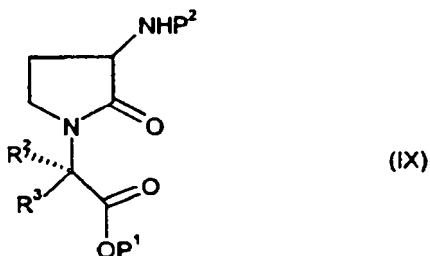
De forma adecuada, cuando X es un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, p. ej. bromo, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, p. ej. carbonato de potasio. De forma preferible, la reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, p. ej. DMF, de forma adecuada a temperatura ambiente.

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



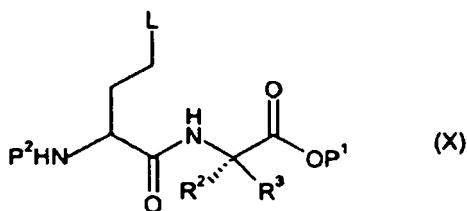
en la que T es un grupo reactivo, tal como un haluro, preferiblemente cloruro, y P¹ es como se ha descrito anteriormente. La reacción se lleva a cabo de forma conveniente en presencia de una base, p. ej. piridina, y en un disolvente adecuado, p. ej. DCM, de forma adecuada a temperatura ambiente.

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



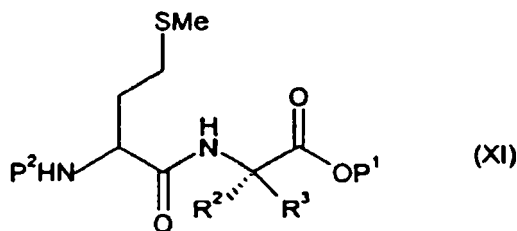
en la que P¹ es como se ha descrito anteriormente y P² representa un grupo protector de amina adecuado, p. ej. Cbz (benciloxycarbonilo), por eliminación del grupo protector en las condiciones habituales. Por ejemplo, el grupo protector se puede eliminar por reacción con hidrógeno en presencia de un catalizador metálico, p. ej., paladio/C. 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)



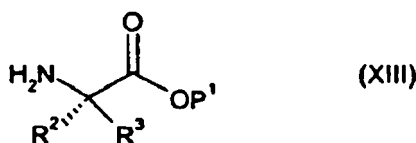
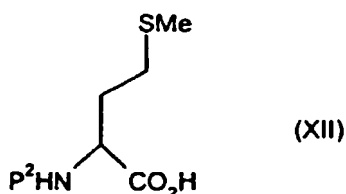
por ciclación, en la que P¹ y P² son como se han descrito anteriormente y L representa un grupo saliente, p. ej. SMeRX. El cierre de anillo se puede llevar a cabo por tratamiento con resina OH⁻ de malla n° 400 Dowex 2 x 8 en un disolvente adecuado, p. ej. MeCN (acetonitrilo). Alternativamente, el cierre 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.

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



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. Para esta reacción, aunque no sea esencial, es conveniente la protección de la amina.

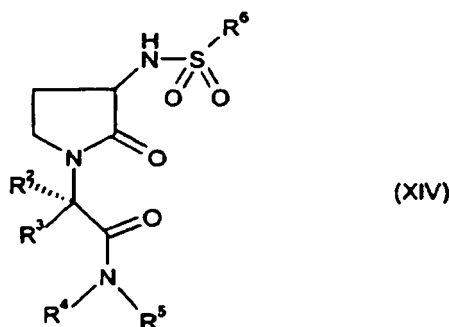
Un compuesto de fórmula (XI) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XII) con un compuesto de fórmula (XIII):



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-etil-carbodiimida, HOBt, una base, p. ej. Et₃N, y un disolvente orgánico, p. ej. DCM, de forma adecuada a temperatura ambiente.

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

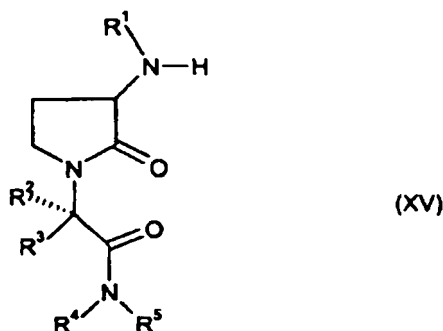
Los diversos métodos generales descritos anteriormente pueden ser útiles para la introducción de los grupos deseados en cualquier etapa de la formación por etapas del compuesto requerido, y se apreciará que estos métodos generales pueden combinarse de diferentes formas en dichos procesos multi-etapa. 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 -R¹, -SO₂R⁶ o -NR⁴R⁵ puede ser la etapa final en la preparación de un compuesto de fórmula (I). Por lo tanto, en otro aspecto de la invención, la etapa final en la preparación de un compuesto de fórmula (I) puede comprender el acoplamiento al grupo -R1 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto de fórmula (VI) en las condiciones descritas anteriormente:



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. carbonato de potasio. De forma preferible, la reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, p. ej. DMF, de forma adecuada a temperatura ambiente.

Un compuesto de fórmula (XIV) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) en la que P¹ es hidrógeno con un compuesto de fórmula (III) en las condiciones descritas anteriormente.

En un aspecto adicional de la presente invención, la etapa final en la preparación de un compuesto de fórmula (I) puede comprender el acoplamiento al grupo -SO₂R⁶ haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XV) con un compuesto de fórmula (VIII) en las condiciones descritas 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.

Un compuesto de fórmula (XV) se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VI) seguida de desprotección y reacción con un compuesto de fórmula (III) en las condiciones descritas anteriormente.

Los expertos en la técnica apreciarán que en la preparación del compuesto de fórmula (I) o su solvato puede ser necesario y/o deseable proteger uno o más grupos sensibles en la molécula para evitar reacciones secundarias indeseables. Los grupos protectores adecuados para su uso según con la presente invención son muy 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). Entre los ejemplos de grupos adecuados protectores de amino, se incluyen los grupos protectores de tipo acilo (p. ej. formilo, trifluoroacetilo, acetilo), los grupos protectores de tipo uretano aromático (p. ej. benciloxycarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido), los grupos protectores de tipo uretano alifático (p. ej. 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), t-butiloxycarbonilo (Boc), isopropiloxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo) y grupos protectores de tipo -alquilo o aralquilo (p. ej. bencilo, tritilo, clorotritilo). Los ejemplos de grupos protectores de oxígeno adecuados pueden incluir, por ejemplo, grupos -alquilsililo, tales como trimetilsililo o terc-butildimetilsililo; éteres alquílicos, tales como tetrahidropiraniilo 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) y (XV) 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.

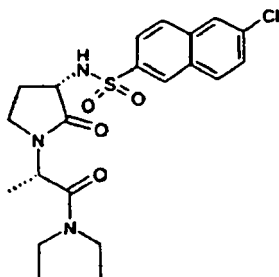
Ejemplos

Abreviaturas

Boc	t-Butiloxycarbonilo
Cbz o Z	Benciloxycarbonilo
THF	Tetrahidrofurano
DCM	Diclorometano
HOBT	1-hidroxibenzotriazol

a	ancho
m	multiplete
q	cuartete
s	singlete
t	triplete

Ejemplo 1



(2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonyl)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dietilpropanamida

A una disolución de ácido (2S)-2-((3S)-3-((6-cloro-2-naftil)sulfonyl)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico (0,015 g) en DMF (1 ml) se añadieron hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,015 g), HOBT (0,01 g) y trietilamina (0,007 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió dietilamina (0,007 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 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 (0,008 g) en forma de un aceite.

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 452.

H.p.l.c. (1) Rt 3,21 min.

Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

Ejemplo 2

(2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonyl)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 515.

H.p.l.c. (1) Rt 2,75 min.

Ejemplo 3

(2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonyl)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-metilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 438.

H.p.l.c. (1) Rt 2,98 min.

Ejemplo 4

(2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonyl)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-feniletil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 514.

H.p.l.c. (1) Rt 3,48 min.

ES 2 292 820 T3

Ejemplo 5

(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-feniletil)propanamida

5 Espectro de masas: encontrado: MH^+ 528.

H.p.l.c. (1) Rt 3,59 min.

10 Ejemplo 6

(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dipropilpropanamida

15 Espectro de masas: encontrado: MH^+ 480.

H.p.l.c. (1) Rt 3,48 min.

20 Ejemplo 7

(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida

25 Espectro de masas: encontrado: MH^+ 464.

H.p.l.c. (1) Rt 3,32 min.

Ejemplo 8

30 *(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-piridin-2-iletíl)propanamida*

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 515.

35 H.p.l.c. (1) Rt 2,77 min.

Ejemplo 9

40 *(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(piridin-3-ilmetil)propanamida*

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 501.

45 H.p.l.c. (1) Rt 2,81 min.

Ejemplo 10

(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida

50 Espectro de masas: encontrado: MH^+ 529.

H.p.l.c. (1) Rt 2,75 min.

55 Ejemplo 11

(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isobutil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida

60 Espectro de masas: encontrado: MH^+ 543.

H.p.l.c. (I) Rt 3,35 min.

65

ES 2 292 820 T3

Ejemplo 12

(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-propil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida

5 Espectro de masas: encontrado: MH^+ 529.

H.p.l.c. (I) Rt 3,22 min.

10 Ejemplo 13

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(piridin-3-il)metil)propanamida

15 Espectro de masas: encontrado: MH^+ 529.

H.p.l.c. (I) Rt 2,90 min.

20 Ejemplo 14

Formiato de (2S)-N-(2-azepan-1-iletil)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]-amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

25 Espectro de masas: encontrado: MH^+ 563.

H.p.l.c. (1) Rt 2,83 min.

30 Ejemplo 15

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-isopropilpropanamida

35 Espectro de masas: encontrado: MH^+ 491.

H.p.l.c. (1) Rt 3,23 min.

Ejemplo 16

40 *(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)-N-isopropil-beta-alaninamida*

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 509.

45 H.p.l.c. (1) Rt 2,97 min.

Ejemplo 17

50 *(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il-2-hidroxi-etil)-N-isopropilpropanamida*

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 482.

H.p.l.c. (1) Rt 3,05 min.

55

Ejemplo 18

60 *(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil-N-(ciclopropilmetil)propanamida*

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 503.

H.p.l.c. (1) Rt 3,30 min.

65

ES 2 292 820 T3

Ejemplo 19

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-isobutilpropanamida

5 Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 505.

H.p.l.c. (I) Rt 3,37 min.

10 Ejemplo 20

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dimetilpropanamida

15 Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 424.

H.p.l.c. (1) Rt 2,89 min.

20 Ejemplo 21

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-metilpropanamida

25 Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 452.

H.p.l.c. (1) Rt 3,08 min.

Ejemplo 22

30 *(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxietil)-N-metilpropanamida*

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 454.

35 H.p.l.c. (1) Rt 2,78 min.

Ejemplo 23

40 *(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-metilpropanamida*

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 463.

45 H.p.l.c. (1) Rt 2,95 min.

Ejemplo 24

(2S)-N-(2-Amino-2-oxoetil)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metilpropanamida

50 Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 467.

H.p.l.c. (1) Rt 2,73 min.

55 Ejemplo 25

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-N-metilpropanamida

60 Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 495.

H.p.l.c. (1) Rt 2,84 min.

65

ES 2 292 820 T3

Ejemplo 26

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(3-hidroxipropil)propanamida

5 Espectro de masas: encontrado: MH^+ 507.

H.p.l.c. (1) Rt 2,32 min.

10 Ejemplo 27

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-pirrolidin-1-ilet)propanamida

15 Espectro de masas: encontrado: MH^+ 523.

H.p.l.c. (1) Rt 2,30 min.

20 Ejemplo 28

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-morfolin-4-ilet)propanamida

25 Espectro de masas: encontrado: MH^+ 537.

H.p.l.c. (I) Rt 2,33 min.

30 Ejemplo 29

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-morfolin-4-ilet)propanamida

35 Espectro de masas: encontrado: MH^+ 536.

H.p.l.c. (1) Rt 2,33 min.

40 Ejemplo 30

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilpropanamida

45 Espectro de masas: encontrado: MH^+ 495.

H.p.l.c. (1) Rt 2,32 min.

50 Ejemplo 31

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida

55 Espectro de masas: encontrado: MH^+ 529.

H.p.l.c. (1) Rt 3,17 min.

60 Ejemplo 32

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-piridin-2-ilet)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 529.

65 H.p.l.c. (1) Rt 2,92 min.

ES 2 292 820 T3

Ejemplo 33

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonylamino]-2-oxopirrolidin-1-il]-N-metil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida

5 Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 501.

H.p.l.c. (1) Rt 3,06 min.

10 Ejemplo 34

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonylamino]-2-oxopirrolidin-1-il]-N-metil-N-(2-piridin-4-iletal)propanamida

15 Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 515.

H.p.l.c. (1) Rt 2,69 min.

Ejemplo 35

20

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonylamino]-2-oxopirrolidin-1-il]-N-metil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 501.

25 H.p.l.c. (1) Rt 2,75 min.

Ejemplo 36

30 *Formiato de* (2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonylamino]-2-oxopirrolidin-1-il]-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-N-metilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 504.

35 H.p.l.c. (1) Rt 2,61 min.

Ejemplo 37

40 (2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonylamino]-2-oxopirrolidin-1-il]-N-(2-cianoetil-N-(piridin-3-ilmetil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 541.

45 H.p.l.c. (1) Rt 2,51 min.

Ejemplo 38

50 (2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonylamino]-2-oxopirrolidin-1-il]-N-etil-N-(2-hidroxietil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 469.

H.p.l.c. (1) Rt 2,86 min.

55

Ejemplo 39

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-cloro-2-naftil)sulfonylamino]-2-oxopirrolidin-1-il]-N-(2-metoxietil)-N-metilpropanamida

60

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 469.

H.p.l.c. (1) Rt 2,94 min.

65

Ejemplo 40

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-piperidin-1-iletíl)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 536.

H.p.l.c. (1) Rt 2,38 min.

Ejemplo 41

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-piridin-2-iletíl)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 543.

H.p.l.c. (1) Rt 2,48 min.

Ejemplo 42

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxipropil)-N-isopropilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 496.

H.p.l.c. (1) Rt 3,07 min.

Ejemplo 43

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(cianometil)-N-isopropilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 477.

H.p.l.c. (1) Rt 3,1 min.

Ejemplo 44

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(3-metoxipropil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 510.

H.p.l.c. (1) Rt 3,16 min.

Ejemplo 45

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-metoxietil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 496.

H.p.l.c. (1) Rt 3,13 min.

Ejemplo 46

(2S)-N-[2(Acetilamino)etil]-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 523.

H.p.l.c. (1) Rt 2,9 min.

ES 2 292 820 T3

Ejemplo 47

(2S)-N-Bencil-2-((3S)-3-[[6-(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

5 Espectro de masas: encontrado: MH^+ 528.

H.p.l.c. (1) Rt 3,47 min.

10 Ejemplo 48

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(tien-2-ilmetil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 534.

15 H.p.l.c. (1) Rt 3,43 min.

Ejemplo 49

20 *(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3-hidroxipropil)-N-isopropilpropanamida*

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 496.

25 H.p.l.c. (1) Rt 2,95 min.

Ejemplo 50

30 *(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2 hidroxietil)-N-isopropilpropanamida*

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 482.

35 H.p.l.c. (1) Rt 2,93 min.

Ejemplo 51

40 *(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3-hidroxipropil)-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida*

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 545.

45 H.p.l.c. (1) Rt 2,30 min.

Ejemplo 52

50 *(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3-hidroxipropil)-N-(piridin-3-ilmetil)propanamida*

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 545.

55 H.p.l.c. (1) Rt 2,37 min.

Ejemplo 53

60 *(2S)-2-((3S)-3-[[6-(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3-hidroxipropil)-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida*

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 545.

65 H.p.l.c. (1) Rt 2,59 min.

Ejemplo 54

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 503.

H.p.l.c. (1) Rt 3,18 min.

Ejemplo 55

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-(ciclopropilmetil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 502.

H.p.l.c. (1) Rt 3,19 min.

Ejemplo 56

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-(2-piridin-2-iletal)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 554.

H.p.l.c. (1) Rt 2,53 min.

Ejemplo 57

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-isobutilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 505.

H.p.l.c. (1) Rt 3,25 min.

Ejemplo 58

(2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 572.

H.p.l.c. (2) Rt 10,8 min.

Ejemplo 59

(2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-piridin-2-iletal)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 586.

H.p.l.c. (2) Rt 10,96 min.

Ejemplo 60

(2S)-2-((3S)-3-[(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-hidroxietil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 525.

H.p.l.c. (2) Rt 10,5 min.

ES 2 292 820 T3

Ejemplo 61

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 586.

H.p.l.c. (1) R_t 3,05 min.

Ejemplo 62

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 558.

H.p.l.c. (1) R_t 2,94 min.

Ejemplo 63

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(piridin-3-ilmetil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 558.

H.p.l.c. (1) R_t 2,78 min.

Ejemplo 64

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-piridin-4-ilmetil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 572.

H.p.l.c. (1) R_t 2,64 min.

Ejemplo 65

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 558.

H.p.l.c. (1) R_t 2,68 min.

Ejemplo 66

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-((2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-N-metilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 561.

H.p.l.c. (1) R_t 2,57 min.

Ejemplo 67

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-piridin-2-ilmetil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 572.

H.p.l.c. (1) R_t 2,73 min.

ES 2 292 820 T3

Ejemplo 68

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-feniletil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 571.

H.p.l.c. (I) Rt 3,34 min.

Ejemplo 69

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-feniletil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 585.

H.p.l.c. (I) Rt 3,44 min.

Ejemplo 70

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dimetilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 481.

H.p.l.c. (1) Rt 2,78 min.

Ejemplo 71

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-metilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 509.

H.p.l.c. (1) Rt 2,95 min.

Ejemplo 72

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxietil)-N-metilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 511.

H.p.l.c. (1) Rt 2,70 min.

Ejemplo 73

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxietil)-N-isopropilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 539.

H.p.l.c. (1) Rt 2,83 min.

Ejemplo 74

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-metilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 520.

H.p.l.c. (1) Rt 2,83 min.

ES 2 292 820 T3

Ejemplo 75

(2S)-N-(2-Amino-2-oxoetil)-2-((3S)-3-((2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 524.

H.p.l.c. (1) Rt 2,66 min.

Ejemplo 76

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-N-metilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 552.

H.p.l.c. (1) Rt 2,74 min.

Ejemplo 77

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(3-hidroxipropil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 539.

H.p.l.c. (1) Rt 2,79 min.

Ejemplo 78

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-pirrolidin-1-iletil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 564.

H.p.l.c. (1) Rt 2,27 min.

Ejemplo 79

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-morfolin-4-iletil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 580.

H.p.l.c. (1) Rt 2,25 min.

Ejemplo 80

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-((2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-morfolin-4-iletil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 594.

H.p.l.c. (1) Rt 2,29 min.

Ejemplo 81

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-((2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 552.

H.p.l.c. (1) Rt 2,28 min.

Ejemplo 82

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-(piridin-3-ilmetil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 598.

H.p.l.c. (1) Rt 2,38 min.

Ejemplo 83

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-hidroxietyl)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 526.

H.p.l.c. (1) Rt 2,76 min.

Ejemplo 84

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-metoxietyl)-N-metilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 526.

H.p.l.c. (1) Rt 2,83 min.

Ejemplo 85

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-((2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-piperidin-1-iletil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 593.

H.p.l.c. (1) Rt 2,33 min.

Ejemplo 86

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-((2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxietyl)-N-(2-morfolin-4-iletil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 610.

H.p.l.c. (2) Rt 10,35 min.

Ejemplo 87

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-metilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 495.

H.p.l.c. (1) Rt 2,96 min.

Ejemplo 88

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dietylpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 509.

H.p.l.c. (1) Rt 3,08 min.

ES 2 292 820 T3

Ejemplo 89

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonylamino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dipropilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 537.

H.p.l.c. (1) Rt 3,22 min.

Ejemplo 90

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonylamino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 523.

H.p.l.c. (1) Rt 3,17 min.

Ejemplo 91

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonylamino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(pirid-4-ilmetil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 586.

H.p.l.c. (1) Rt 2,67 min.

Ejemplo 92

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonylamino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-isopropilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 548.

H.p.l.c. (1) Rt 3,07 min.

Ejemplo 93

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-((2-amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonylamino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-azepan-1-iletal)-N-isopropilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 620.

H.p.l.c. (1) Rt 2,65 min.

Ejemplo 94

(2S)-N-[2-(Acetilamino)etil]-2-((3S)-3-((2-amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonylamino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 580.

H.p.l.c. (1) Rt 2,87 min.

Ejemplo 95

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonylamino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclopentil-N-metilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 478.

H.p.l.c. (1) Rt 3,23 min.

ES 2 292 820 T3

Ejemplo 96

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclohexil-N-etilpropanamida

5 Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 506.

H.p.l.c. (1) Rt 3,45 min.

10 Ejemplo 97

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclohexil-N-metilpropanamida

15 Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 492.

H.p.l.c. (1) Rt 3,34 min.

20 Ejemplo 98

(2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopentilpropanamida

25 Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 517.

H.p.l.c. (1) Rt 3,25 min.

Ejemplo 99

30 (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-isobutilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 489.

H.p.l.c. (1) Rt 3,09 min.

35

Ejemplo 100

40 *Formiato de* (2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 564.

H.p.l.c. (1) Rt 2,40 min.

45

Ejemplo 101

50 (2S)-2-((3S)-3-[[6-(Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-fenilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 501.

H.p.l.c. (1) Rt 3,34 min.

55

Ejemplo 102

60 (2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopentilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 574.

H.p.l.c. (1) Rt 3,11 min.

65

ES 2 292 820 T3

Ejemplo 103

(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclohexilpropanamida

5 Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 531.

H.p.l.c. (1) Rt 3,34 min.

10 Ejemplo 104

(2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclohexil-N-metilpropanamida

15 Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 549.

H.p.l.c. (1) Rt 3,19 min.

20 Ejemplo 105

(2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopropilpropanamida

25 Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 546.

H.p.l.c. (1) Rt 2,96 min.

30 Ejemplo 106

(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-(2-cianoetil)-N-ciclobutilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 503.

35 H.p.l.c. (1) Rt 3,18 min.

Ejemplo 107

40 *(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclopropil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida*

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 527.

45 H.p.l.c. (1) Rt 2,79 min.

Ejemplo 108

50 *(2S)-2-((3S)-3-(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclopropil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida*

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 584.

55 H.p.l.c. (1) Rt 2,70 min.

Ejemplo 109

60 *(2S)-N-[2-(Aminosulfonil)etil]-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida*

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 545.

65 H.p.l.c. (1) Rt 3,06 min.

Ejemplo 110

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonylamino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-piperidin-1-ilet)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 606.

H.p.l.c. (1) Rt 2,6 min.

Ejemplo 111

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonylamino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-morfolin-4-ilet)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 608.

H.p.l.c. (1) Rt 2,55 min.

Ejemplo 112

(2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonylamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-piperidin-1-ilet)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 549.

H.p.l.c. (I) Rt 2,64 min.

Ejemplo 113

(2S)-2-((3S)-3-((6-Cloro-2-naftil)sulfonylamino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-morfolin-4-ilet)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 551.

H.p.l.c. (1) Rt 2,57 min.

Ejemplo 114

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonylamino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclohexil-N-etilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 563.

H.p.l.c. (1) Rt 3,29 min.

Ejemplo 115

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonylamino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-2-fenilet)-N-metilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 587.

H.p.l.c. (1) Rt 3,01 min.

Ejemplo 116

(2S)-2-((3S)-3-((2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonylamino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-fenilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 557.

H.p.l.c. (1) Rt 3,16 min.

ES 2 292 820 T3

Ejemplo 117

(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-2-feniletíl)-N-metilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 530.

H.p.l.c. (1) Rt 3,16 min.

Ejemplo 118

(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-bis(2-hidroxietil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 484.

H.p.l.c. (1) Rt 2,79 min.

Ejemplo 119

(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 518.

H.p.l.c. (1) Rt 3,1 min.

Ejemplo 120

(2S)-N-Alil-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 527.

H.p.l.c. (1) Rt 2,86 min.

Ejemplo 121

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 578.

H.p.l.c. (1) Rt 2,53 min.

Ejemplo 122

2-[[2S)-2-((3S)-3-[[2-Amino-2-oxoetil]((6-cloro-2-naftil)-sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil](isopropil)amino]etilcarbamato de terc-butilo

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 638.

H.p.l.c. (I) Rt 3,28 min.

Ejemplo 123

3-[[2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil](isopropil)amino]propilcarbamato de terc-butilo

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 595.

H.p.l.c. (1) Rt 3,47 min.

Ejemplo 124

2-[[[(2S)-2-((3S)-3-[[[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)propanoilo](ciclopropilmetil)amino]etil-carbamato de terc-butilo

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 592.

H.p.l.c. (1) Rt 3,53 min.

Ejemplo 125

(2S)-N-(2-Amino-2-oxoetil)-2-((3S)-3-[[[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 495.

H.p.l.c. (1) Rt 3,01 min.

Ejemplo 126

(2S)-N-(2-terc-Butoxietil)-2-((3S)-3-[[[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 587.

H.p.l.c. (1) Rt 3,08 min.

Ejemplo 127

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxietil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida

El Ejemplo 126 (0,058 g) se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (3 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 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 (0,003 g) en forma de un sólido blanco.

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 531.

H.p.l.c. (1) Rt 2,54 min.

Ejemplo 128

Hidrocloreto de (2S)-N-(2-aminoetil)-2-((3S)-3-[[[(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)-sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

El Ejemplo 124 (0,12 g) se disolvió en ácido clorhídrico:dioxano 4 N (1:1, 5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,9 g) como un sólido beige.

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 538.

H.p.l.c. (1) Rt 2,5 min.

Usando una química similar y el Ejemplo 125, se prepararon los siguientes productos:

Ejemplo 129

Hidrocloreto de (2S)-N-(3-aminopropil)-2-((3S)-3-[[[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 495.

H.p.l.c. (1) Rt 2,56 min.

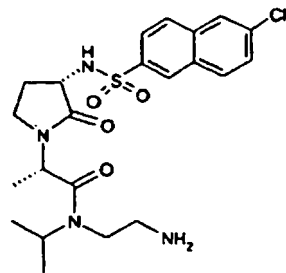
Ejemplo 130

Hidrocloruro de (2S)-N-(2-Aminoetil)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 493.

H.p.l.c. (1) Rt 2,54 min.

Ejemplo 131



(2S)-N-(2-Aminoetil)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

Se disolvió 2-[(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoil(isopropil)amino]etilcarbamato de *tert*-butilo (0,21 g) en DCM (4 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre una disolución saturada de bicarbonato de sodio y DCM, y la capa orgánica se separó, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando SPE (sílice, eluyendo con DCM, dietil éter, acetato de etilo, metanol y metanol:amoníaco acuoso al 10%), para dar el compuesto del título (0,124 g) del compuesto del título como un sólido blanco.

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 481.

H.p.l.c. (1) Rt 2,5 min.

Ejemplo 133

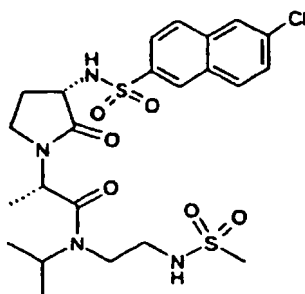
(2S)-N-(2-Amino-2-oxoetil)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]-amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

Usando el Intermedio 26 y cloruro de amonio, y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 1, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 493.

H.p.l.c. (1) Rt 2,94 min.

Ejemplo 134



ES 2 292 820 T3

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-{2-[(metilsulfonyl)amino]etil}propanamida

(2S)-N-(2-Aminoetil)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida (0,04 g) se disolvió en DCM (3 ml) a 0°C y se trató con piridina (0,027 ml) y cloruro de mesilo (0,03 ml). La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió más DCM (3 ml) seguido de ácido clorhídrico (5 ml). La capa orgánica se separó, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando SPE (sílice, eluyendo con DCM, dietil éter, acetato de etilo: NH₃ acuoso al 10% para producir el compuesto del título (0,024 g) como un chicle.

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 559.

H.p.l.c. (1) Rt 3,08 min.

Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

Ejemplo 135

(2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-{2-[(metilsulfonyl)amino]etil}propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 616.

H.p.l.c. (1) Rt 2,98 min.

Ejemplo 136

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-{3-[(metilsulfonyl)amino]propil}propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 573.

H.p.l.c. (1) Rt 3,12 min.

Ejemplo 137

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)-N-{2-[(metilsulfonyl)amino]etil}propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 571.

H.p.l.c. (1) Rt 3,15 min.

Ejemplo 138

(2S)-N-[2-[(E)-Amino[oxido(oxo)hidrazono]metil]amino]etil]-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-N-(2-Aminoetil)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida (0,035 g) se disolvió en etanol (2 ml), se trató con S-metil-nitro-isotiourea (0,022 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por h.p.l.c. masa dirigida para dar el compuesto del título (0,019 g) como un sólido blanco.

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 568.

H.p.l.c. (1) Rt 3,07 min.

Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

Ejemplo 139

(2S)-N-[2-({(E)-Amino[oxido(oxo)hidrazono]metil}amino)etil]-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonylamino]}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 625.

H.p.l.c. (1) Rt 2,97 min.

Ejemplo 140

(2S)-N-[3-({(E)-Amino[oxido(oxo)hidrazono]metil}amino)propil]-2-((3S)-3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonylamino]}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 582.

H.p.l.c. (1) Rt 3,06 min.

Ejemplo 141 y Ejemplo 142

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonylamino]}-2-oxopirrolidin-1-yl)-N-isopropil-N-[2-(metilamino)etil]propanamida

y

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonylamino]}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-isopropilpropanamida

(2S)-N-(2-Aminoetil)-2-((3S)-3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonylamino]}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida (0,06 g) se disolvió en ácido fórmico (2 ml), se enfrió a 0°C y se trató lentamente con formaldehído (2 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente y después se alcalinizó a pH 8 con disolución de bicarbonato de sodio. La mezcla acuosa se extrajo 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 DCM; metanol:amoniaco acuoso 200:5:2) para dar el Ejemplo 143 (0,027 g) y el Ejemplo 144 (0,017 g), ambos como chicles incoloros.

Ejemplo 141

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 494.

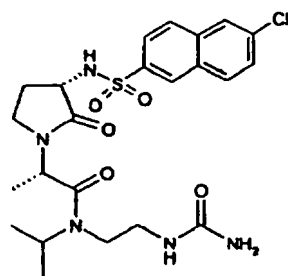
H.p.l.c. (1) Rt 2,61 min.

Ejemplo 142

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 508.

H.p.l.c. (1) Rt 2,62 min.

Ejemplo 143



ES 2 292 820 T3

(2S)-N-{2-[(Aminocarbonil)amino]etil}-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)-sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-N-(2-Aminoetil)-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida (0,02 g) se disolvió en THF (2 ml) y se trató con N-metil-morfolina (0,183 ml) seguida de carbamato de fenilo (0,034 g), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituroó con metanol. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se separó usando SPE (sílice, eluyendo con DCM, acetato de etilo, metanol, metanol:NH₃ acuoso al 10%) para dar una muestra impura del *compuesto del título*, que se purificó después usando h.p.l.c. masa dirigida para dar el compuesto del título (0,01 g) como un aceite.

Espectro de masas: encontrado: MH⁻¹ 522.

H.p.l.c. (1) Rt 2,90 min.

Usando una química similar, se preparó el siguiente producto:

Ejemplo 144

(2S)-N-{2-[(Aminocarbonil)amino]etil}-2-((3S)-3-[(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 581.

H.p.l.c. (1) Rt 2,78 min.

Ejemplo 145

(2S)-N-{2-[(Aminocarbonil)amino]etil}-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)-sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 536.

H.p.l.c. (1) Rt 2,96 min.

Ejemplo 146

(2S)-N-{3-[(Aminocarbonil)amino]propil}-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)-sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

El Ejemplo 131 (0,03 g) se disolvió en THF seco (3 ml) y se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,039 ml) y carbamato de fenilo (0,047 g) y después se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se purificó usando h.p.l.c. preparativa masa dirigida para dar el compuesto del título (0,014 g) como un sólido amarillo pálido.

Espectro de masas: encontrado: MH⁻¹ 535.

H.p.l.c. (1) Rt 2,95 min.

Ejemplo 147

(2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)-N-(2-hidroxietyl)propanamida

El intermedio 20 (0,05 g) se disolvió en THF seco (5 ml) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,028 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, se añadió una cantidad adicional de fluoruro de tetrabutilamonio (0,014 g). Después de 1 h, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se distribuyó entre DCM y agua. La componente orgánico se separó, se secó (sobre sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó parcialmente usando SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 20:1 a 1:1) para dar una muestra impura del compuesto del título. La purificación posterior usando h.p.l.c. preparativa de masa dirigida proporcionó el compuesto del título (0,014 g) en forma de un chicle incoloro.

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 494.

H.p.l.c. (1) Rt 3,06 min.

ES 2 292 820 T3

Ejemplo 148

(2S)-2-((3S)-3-(((5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il)sulfonyl)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida

Usando el Intermedio 25 y cloruro de (5'-cloro-2,2'-bitiofeno-5-sulfonyl), y la química descrita para la preparación del Intermedio 4, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 504.

H.p.l.c. (1) Rt 3,41 min.

Usando una química similar, se prepararon los siguientes productos:

Ejemplo 149

(2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-1-benzotien-2-il)sulfonyl)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 472.

H.p.l.c. (1) Rt 3,21 min.

Ejemplo 150

(2S)-2-((3S)-3-(((E)-2-(5-Clorotien-2-il)etenil)sulfonyl)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 448.

H.p.l.c. (1) Rt 3,05 min.

Ejemplo 151

(2S)-2-((3S)-3-(((E)-2-(4-Clorofenil)etenil)sulfonyl)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 442.

H.p.l.c. (1) Rt 3,09 min.

Ejemplo 152

2-(((2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonyl)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)amino)etilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó usando tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, y el procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 1.

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 539.

H.p.l.c. (1) Rt 3,15 min.

Usando una química similar, se preparó el siguiente producto:

Ejemplo 153

(2S)-2-((3S)-3-(((6-Cloro-2-naftil)sulfonyl)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-piperidin-1-ilet)il)propanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 507.

H.p.l.c. (1) Rt 2,42 min.

ES 2 292 820 T3

Ejemplo 154

Hidrocloruro de (2S)-N-(2-aminoetil)-2-((3S)-3-(((6-cloro-2-naftil)sulfonyl)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)propanamida

El Ejemplo 152 (0,281 g) se disolvió en DCM (3 ml), y se añadió HCl 4 M en dioxano (3 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró a presión reducida para dar el *compuesto del título* (0,247 g) como un sólido blanco.

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 439.

H.p.l.c. (1) Rt 2,35 min.

Ejemplo 155

(2S)-2-((3S)-{(2-Amino-2-oxoetil)-3-(((E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil)-sulfonyl)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida

Usando el Ejemplo 150, y el procedimiento sintético descrito para el Intermedio 6, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 505.

H.p.l.c. (1) Rt 2,92 min.

Usando una química similar y el Ejemplo 149, se prepararon los siguientes productos:

Ejemplo 156

(2S)-2-((3S)-{(2-Amino-2-oxoetil)-3-(((6-cloro-1-benzotien-2-il)sulfonyl)amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 529.

H.p.l.c. (1) Rt 3,09 min.

Intermedio 1

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

Se disolvió L-metionina Z-protégida (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 1h 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 evaporó a presión reducida y se repartió entre éter dietílico y agua. La fase orgánica separada se lavó con ácido clorhídrico (1 M), disolución 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.

Intermedio 2

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

Una disolución de N-[(benciloxi)carbonil]-L-metionil-D-alaninato de *terc*-butilo (11,9 g) in acetona (75 ml) se trató con yoduro de metilo (18 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró después a presión reducida para dar un sólido anaranjado 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 evaporó 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.

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 363.

ES 2 292 820 T3

Intermedio 3

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

5 Una mezcla de (2S)-2-((3S)-3-[(benciloxi)carbonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de *terc*-butilo (2,82 g), paladio al 10% sobre carbono (0,300 g) and etanol (150 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Harbolite™ y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,8 g) como un aceite amarillo pálido.

10 ¹H NMR (D₄MeOD): 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(1 H, m), 1,47(9H, s), 1,40 (3H, d) ppm.

Intermedio 4

15 (2S)-2-((3S)-3-[(6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de *terc*-butilo

Una disolución de (2S)-2-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de *terc*-butilo (1,8 g) in DCM (75 ml) se trató con cloruro de 6-cloronaftilsulfonyl (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 Biotage™ (eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo 3:1) para dar el compuesto del título (2,31), como un sólido blanco.

25 Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 453.

Intermedio 5

30 Ácido (2S)-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoico

Se disolvió (2S)-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de *terc*-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 disolución se evaporó 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.

35 Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 397.

Intermedio 6

(2S)-2-((3S)-3-[(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de *terc*-butilo

45 Una disolución de (2S)-2-((3S)-3-[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de *terc*-butilo (1,31 g) en DMF (22 ml) se trató con carbonato de potasio (0,786 g) seguido de 2-bromoacetamida (0,48 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Se añadieron cantidades adicionales de 2-bromoacetamida (0,4 g) y carbonato de potasio (0,4 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se lavó con agua, se secó (sobre sulfato de magnesio) y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,4 g) en forma de una espuma blanca.

50 Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 510.

Intermedio 7

Ácido (2S)-2-((3S)-3-[(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoico

60 Se disolvió (2S)-2-((3S)-3-[(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il]propanoato de *terc*-butilo (1,4 g) en DCM (35 ml), y se añadió ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se evaporó a presión reducida. El residuo se separó como un azeótropo con diclorometano anhidro y después se secó a alto vacío. El aceite amarillo viscoso se trituró con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco (1,23 g).

65 Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 454.

ES 2 292 820 T3

Intermedio 8

2-(Isopropilamino)etilcarbamato de terc-butilo

N-isopropiletilendiamina (1,25 ml) se disolvió en DCM seco (50 ml), se enfrió a 0°C y se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (1,09 g) y trietilamina (1,39 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min y después se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó usando SPE (sílice, eluyendo con DCM:MeOH:NH₃ acuoso, 100:8:1) para producir el compuesto del título (0,85 g) como un aceite amarillo pálido.

T.l.c. (DCM:MeOH:NH₃ acuoso 200:5:2) R_f 0,2.

Usando una química similar, se preparó el siguiente producto:

Intermedio 9

3-(Isopropilamino)propilcarbamato de terc-butilo

T.l.c. (DCM:MeOH:NH₃ acuoso, 200:5:2) R_f 0,25.

Intermedio 10

2-[[[(2S)-2-((3S)-3-[[[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil]](isopropil)amino]etilcarbamato de terc-butilo

A una disolución de ácido (2S)-2-((3S)-3-[[[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)propanoico (0,198 g) en DMF (10 ml) se añadió tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,321 g) y diisopropiletilamina (0,174 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 2-(isopropilamino)etilcarbamato de terc-butilo (0,202 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó, se secó (sobre sulfato de magnesio), se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite que se purificó usando SPE (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo, 20:1 a 1:2) para dar el compuesto del título (0,210 g) en forma de un chicle incoloro.

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 581.

Intermedio 11

3-(Ciclopropilmetil-amino)-propionitrilo

Con agitación y enfriando en un baño de hielo para mantener una temperatura de 8-10°C, se añadió acrilonitrilo (0,614 ml) a aminometilciclopropano (0,651 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h para dar el *compuesto del título* (1,02 g) como un aceite amarillo.

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 125.

Intermedio 12

N-(piridin-4-ilmetil)propan-2-amina

4-Bromometilpiridina (1 g) se suspendió en THF:etanol (5:1) y se enfrió a 0-5°C. Se añadió isopropilamina (1,01 ml) y se dejó que la mezcla resultante alcanzara la temperatura ambiente. Después de 24 h, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó usando SPE (sílice, eluyendo con DCM:metanol 1:1, 3:7, 1:4 y metanol) para dar una muestra impura del *compuesto del título*. La purificación adicional usando SPE (sílice, eluyendo con DCM, acetato de etilo, acetonitrilo, metanol) dio el *compuesto del título* (0,25 g) como un sólido blanco.

Espectro de masas: encontrado: MH⁺ 151.

ES 2 292 820 T3

Intermedio 13

Hexameteniminoacetnitrilo

5 A una disolución de cloroacetnitrilo (73 g) en benceno (500 ml) se añadió carbonato de sodio anhidro (52 g) seguido de una disolución de hexametenimina (96 g) en benceno (250 ml). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió en un baño de hielo y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por destilación para dar el compuesto del título (117 g) en forma de un aceite.

10 P.e. 108-112°C, 17 mm de Hg).

Intermedio 14

15 *1-Amino-2-hexameteniminoetano*

Se añadió lentamente una disolución de hexameteniminoacetnitrilo (60 g) en dietil éter (200 ml) a una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio (16,5 g) en dietil éter seco (200 ml) a una velocidad para mantener un reflujo estacionario. La adición se completó en 1,5 h y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se trató con metanol (10 ml), disolución de hidróxido de sodio (10 N, 10 ml) y agua (40 ml), y se dejó estar a temperatura ambiente durante 18 h. La capa orgánica se separó, y se agitó con lentejas de hidróxido de potasio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea para dar el *compuesto del título* (44,4 g) en forma de aceite.

25 P.e. 86-90°C, 17 mm de Hg.

Intermedio 15

30 *N-(2-Hexametileiminoetil)-N-isopropilamina*

Una mezcla de 1-amino-2-hexameteniminoetano (14,2 g), acetona (7 g) y óxido de platino (0,4 g) en etanol (50 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 24 h. La disolución se filtró sobre Celite™ y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se destiló para dar el *compuesto del título* (13,85 g) en forma de aceite.

P.e. 102-106°C, 17 mm de Hg.

40 Intermedio 16

N-(1H-pirazol-3-ilmetil)propan-2-amina

50 A una mezcla de pirazolil-3-carboxaldehído (0,06 g), isopropilamina (0,081 ml) y ácido acético (0,072 ml) en DCM seco (4 ml), se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,2 g) a 0°C y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se añadió disolución de hidróxido de sodio (2 M) y la disolución se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una frita hidrófoba y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando SPE (sílice, eluyendo con metanol y metanol: amoníaco acuoso al 10%), para dar el compuesto del título (0,074 g) como un chicle.

GCMS: MH⁺ 151.

Usando una química similar, se preparó el siguiente producto:

55 Intermedio 17

N-(piridin-4-ilmetil)prop-2-en-1-amina

60 GCMS: MH⁺ 149.

Intermedio 18

65 *2-[(Ciclopropilmetil)amino]etilcarbamato de terc-butilo*

N-(2-Oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (1 g) se disolvió en metanol seco (40 ml) y se trató con ciclopropano metilamina (0,709 ml) y tamiz molecular 4 Å (1 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h.

ES 2 292 820 T3

Se añadió borohidruro de sodio (0,38 g) y la reacción se agitó durante 18 h más a temperatura ambiente. Se añadió hidróxido de sodio (2 N, 3 ml), se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se repartió entre disolución de hidróxido de sodio (2 N) y acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó (sobre sulfato de magnesio) y se filtró y concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1 g) en forma de un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3): δ 4,95 (1H, s ancho), 3,23 (2H, dt), 2,75 (2H, t), 2,47 (2H, d), 1,45 (9H, s), 0,95 (1H, m), 0,47 (2H, m), 0,12 (2H, m) ppm.

Intermedio 19

2-*[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-N-(ciclopropilmetil)etanamina*

(*terc-butil*dimetilsililoxi)acetaldehído (0,98 g) se disolvió en metanol seco (40 ml) y después se trató con ciclopropano metilamina (0,634 ml) seguida de tamiz molecular 4 Å (1 g). La mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente y después se añadió borohidruro de sodio (0,340 g). Después de agitar durante 18 h más a temperatura ambiente, se añadió hidróxido de sodio (2 N), la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre hidróxido de sodio (2 N) y acetato de etilo. La capa acuosa separada se lavó además con acetato de etilo. Los componentes orgánicos combinados se secaron (sobre sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,78 g) en forma de un aceite amarillo.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3,70 (2H, t), 2,70 (2H, t), 2,75 (2H, t), 2,47 (2H, d), 0,95 (1H, m), 0,88 (9H, s), 0,47 (2H, m), 0,10 (2H, m), 0,05 (6H, s) ppm.

Intermedio 20

(2*S*)-*N*-(2-*[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]etil*)-2-((3*S*)-3-*[[*(6-*cloro*-2-*naftil*)-*sulfonyl*]*amino*)-2-oxopirrolidin-1-*il*)-*N*-(ciclopropilmetil)propanamida

Usando los productos intermedios 5, y 19, y química similar a la descrita para preparar el ejemplo 1, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 609.

Intermedio 21

[[(2*S*)-2-((3*S*)-3-*[[*(6-*cloro*-2-*naftil*)-*sulfonyl*]*amino*)-2-oxopirrolidin-1-*il*)]propano*il*](isopropil)amino]acetato de *terc*-butilo

Usando (isopropilamino)acetato de *terc*-butilo e Intermedio 5, y química similar a la descrita para la preparación del Ejemplo 1, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 553.

Intermedio 22

2-*terc*-Butoxi-*N*-(piridin-4-*il*metil)etanamina

Usando 4-piridina carboxaldehído y *O*-*terc* butil etanolamina, y el método de síntesis descrito para el Intermedio 16, se preparó una muestra *bruta del* compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa de la secuencia de síntesis.

Intermedio 23

Ácido (2*S*)-2-((3*S*)-3-*[[*(*benciloxi*)-*carbonil*]*amino*)-2-oxopirrolidin-1-*il*) propanoico

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

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 307.

ES 2 292 820 T3

Intermedio 24

(3S)-1-((1S)-2-[Etil(isopropil)amino]-1-metil-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato de bencilo

5 Usando el Intermedio 23 y etilisopropilamina, y química similar a la descrita para preparar el ejemplo 1, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 376.

10

Intermedio 25

(2S)-2-[(3S)-3-Amino-2-oxopirrolidin-1-il]-N-etil-N-isopropilpropanamida

15 Usando el Intermedio 24 y el procedimiento sintético descrito para el Intermedio 3, se preparó el compuesto del título.

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 242.

20

Intermedio 26

Ácido [(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil](isopropil)amino]acético

25 Usando el Intermedio 21, y la química descrita para preparar el Ejemplo 131, se preparó el compuesto del título:

Espectro de masas: encontrado: MH^+ 496.

30 Bibliografía

1. **Klimkowski**, Valentine Joseph; **Kyle**, Jeffrey Alan; **Masters**, John Joseph; **Wiley**, Michael Robert. Solicitud Internacional PCT (2000) WO 0039092.

35

Ensayo in vitro para inhibición del Factor Xa (1)

Se ensayó la actividad inhibidora del Factor Xa de los compuestos de la presente invención (Ejemplos 1-147) *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, $CaCl_2$ 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 al 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 valores CI_{50} , los datos se analizaron usando ActivityBase® y XLfit®.

50 Cálculo de valores K_i :

$$K_i = IC_{50} / (1 + (Sustrato)/K_m)$$

55 El valor K_i para el ensayo anterior se puede obtener dividiendo el valor CI_{50} por 7.

Ensayo in vitro para inhibición del Factor Xa (2)

Se ensayó la actividad inhibidora del Factor Xa de los compuestos de la presente invención (Ejemplos 148-156) según lo determinado *in vitro* por su capacidad de inhibir el Factor Xa humano en un ensayo fluorogénico, usando Rhodamina 110, bis-CBZ-glicilglicil-L-arginina amida como el sustrato fluorogénico. 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, $CaCl_2$ 5 mM, pH 7,4, que contenía el Factor Xa humano (conc. final de 0,0003 U.ml⁻¹). El compuesto y la enzima se preincubaron durante 15 min antes de la adición al sustrato (conc. final de 10 μ M). La reacción se detuvo después de 3 h con la adición de H-D-Phe-Pro-Arg-Clorometilcetona. Se usó un fluorímetro LJL-Analyst para controlar la fluorescencia con 485 nm excitación/535 nm emisión. Para obtener valores CI_{50} , los datos se analizaron usando ActivityBase® y XLfit®.

ES 2 292 820 T3

Cálculo de valores K_i :

$$K_i = IC_{50}/(1 + (\text{Sustrato})/K_m)$$

5

El valor K_i para el ensayo anterior se puede obtener dividiendo el valor CI_{50} por 1,6.

Todos los compuestos de los Ejemplos de síntesis ensayados (Ejemplos 1-156) por uno de los ensayos *in vitro* descritos anteriormente para el Factor Xa presentaron valores de IC_{50} de menos de 4 μM .

10

Preferiblemente los compuestos tienen un valor K_i de menos de 1 μM , más preferiblemente los compuestos tienen un valor de K_i de menos de 200 nM, lo más preferiblemente los compuestos tienen un valor de K_i de menos de 20 nM.

15 *Método para medición del tiempo de protrombina (PT)*

Se recoge sangre en una disolución 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.

20

El ensayo del PT se lleva a cabo a 37°C en cubetas de plástico que contienen un cojinete de bolas magnéticas. Se añaden mediante pipeta en cada cubeta 50 μl de plasma con citrato y 25 μl de DMSO al 2,8% para el control o 25 μl de compuesto de ensayo (disuelto en DMSO y diluido en agua y DMSO al 2,8% para dar DMSO final al 0,4% en el ensayo) con una concentración de 7 veces la concentración final deseada. Esta mezcla se incuba durante 1 min a 37°C antes de añadir 100 μl de mezcla de tromboplastina (que comprendía tromboplastina de conejo liofilizada y cloruro de calcio que se reconstituye en agua destilada según las instrucciones del fabricante [Sigma]). Tras añadir la mezcla de tromboplastina, se pone en marcha automáticamente el cronómetro y se continúa hasta que el plasma coagula. Se registró el tiempo para la coagulación (el intervalo normal para el plasma humano es 10-13 segundos).

25

30 *Método para la medición del tiempo de protrombina (PT) - Ensayo 2*

Se recoge sangre en una disolución 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.

35

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 μl de plasma que contenían el compuesto de ensayo con concentraciones en el intervalo de 0,1 a 100 μM (hecho a partir de una disolución madre 1 mM en DMSO al 10% y plasma) y 25 μl 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).

40

Métodos analíticos y de purificación generales

45

Método de CL/EM (1)

Se realizó la HPLC analítica en una columna Supelcosil LCABZ+PLUS (3 μm , 3,3 cm x 4,6 mm DI) eluyendo con HCO_2H al 0,1% y acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A), y acetonitrilo al 95% y HCO_2H 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 $M(NH_4)^+$] o ionización negativa por electropulverización [(ES-vo para producir el ión molecular $(M-H)^-$].

50

55

Método de CL/EM (2)

El método 2 se llevó a cabo en una columna RP18 Waters Xtera RP18 (3 μm , 15 cm x 2,1 mm DI) eluyendo con disolvente A (HCO_2H al 0,1% y agua) y disolvente B (acetonitrilo al 100%, HCO_2H al 0,1% y reserpina 2,5 $\mu g \cdot ml^{-1}$) 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^+].

60

65

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.

ES 2 292 820 T3

Los espectros de RMN de ^1H se registraron en un espectrómetro Bruker DPX de 400 MHz usando tetrametilsilano como patrón externo.

La cromatografía BiotageTM se refiere a la purificación llevada a cabo usando un equipo vendido por Dyax Corporation (Flash 40i o Flash 150i) y cartuchos preempaquetados 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+ $5\ \mu\text{m}$ (5 cm x 10 mm d.i.) con HCO_2H al 0,1% en agua y MeCN al 95%, agua al 5% (HCO_2H L 0,5%) utilizando las siguientes condiciones de elución en gradiente: 0-1,0 minutos 5% de B, 1,0-8,0 minutos 5 $\rightarrow$ 30% de B, 8,0-8,9 minutos 30% de B, 8,9-9,0 minutos 30 $\rightarrow$ 95% de B, 9,0-9,9 minutos 95% de B, 9,9-10 minutos 95 $\rightarrow$ 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.

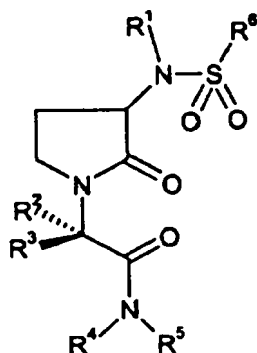
Las fritas hidrófobas se refieren a tubos de filtración comercializadas por Whatman.

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.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

donde:

R¹ representa hidrógeno o -alquil C₁₋₃-CONR^aR^b;

Uno de R² y R³ representa metilo y el otro representa hidrógeno;

R⁴ representa -alquilo C₁₋₄, -alqueno C₃₋₄, -alquil C₂₋₄-OH, -alquil C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₄, -alquil C₁₋₄-CN o -alquil C₀₋₄-cicloalquilo C₃₋₆;

R⁵ representa -alquil C₂₋₄-OH, -alquilo C₁₋₄, -alquil C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₄, -alquil C₁₋₄-CN, -alquil C₁₋₄-CONR^cR^d, -alquil C₂₋₄-NR^aR^b, -alquil C₂₋₄-NHCO-alquilo C₁₋₃, -alquil C₂₋₄-NHCONR^aR^b, -alquil C₂₋₄-NHSO₂R^e, -alquil C₂₋₄-SO₂NR^aR^b, -alquil C₂₋₄-NHCO₂-alquilo C₁₋₄, -alquil C₂₋₄-NHC(NH₂)=NR^f, o un grupo X-Y;

X representa -alquileo C₁₋₄- opcionalmente sustituido con -OH, o un enlace directo, con la condición de que cuando X está sustituido con -OH, X representa -alquileo C₂₋₄ y el grupo -OH no está en alfa respecto del átomo de N amídico al que el grupo X está unido;

Y representa -cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5, 6 o 7 miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S y opcionalmente sustituido en los átomos de C y/o N con -alquilo C₁₋₃, -alcoxi C₁₋₃, -alquil C₁₋₃-OH, halógeno, -CN, -CF₃, -NH₂, -CO₂H y -OH;

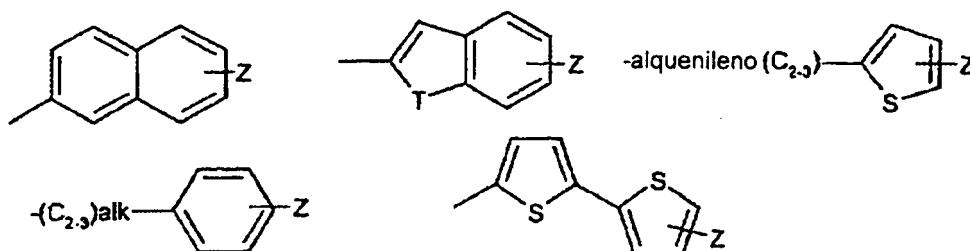
R^a y R^b independientemente representan hidrógeno o -alquilo C₁₋₄;

R^c y R^d independientemente representan hidrógeno o -alquilo C₁₋₄ o junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocíclico no aromático de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con un heteroátomo seleccionado entre O, N o S;

R^e representa -alquilo C₁₋₄ o -CF₃;

R^f representa NO₂ o CN;

R⁶ representa un grupo seleccionado de:



Z representa un sustituyente halógeno opcional,

alk representa -alquileno o -alquenileno,

T representa un heteroátomo seleccionado de S o N;

5 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

10 R^1 representa hidrógeno o -alquil C_{1-3} -CONR^aR^b;

Uno de R² y R³ representa metilo y el otro representa hidrógeno;

15 R^4 representa -alquilo C_{1-4} , -C₂₋₄alkylOH, -alquil C_{1-4} -CN, -cicloalquilo C_{3-6} ;

R^5 representa -alquil C_{2-4} -OH, -alquilo C_{1-4} , -alquil C_{2-4} -O-alquilo C_{1-3} , -alquil C_{1-4} -CN, -alquil C_{1-4} -CONR^aR^b, -alquil C_{2-4} -NR^aR^b, -alquil C_{2-4} -NHCO-alquilo C_{1-3} , -alquil C_{2-4} -NHCONR^aR^b, -alquil C_{2-4} -NHSO₂R^a, -alquil C_{1-4} -SO₂NR^aR^b, o un grupo X-Y;

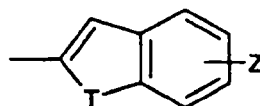
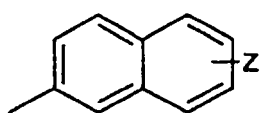
20 X representa -alquileno C_{1-4} - o un enlace directo;

Y representa -cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o dos átomos de O, N o S y opcionalmente sustituido en los átomos de C y/o N por -alquilo C_{1-3} ;

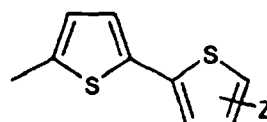
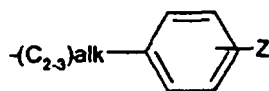
25 R^a y R^b independientemente representan hidrógeno o -alquilo C_{1-3} ;

R⁶ representa un grupo seleccionado de:

30



35



40

Z representa un sustituyente halógeno opcional,

alk representa -alquileno o -alquenileno,

45

T representa un heteroátomo seleccionado de S o N;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

50 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde R¹ representa hidrógeno o -CH₂CONH₂.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde R⁵ representa -alquil C_{2-4} -OH, -alquilo C_{1-4} , -alquil C_{2-4} -O-alquilo C_{1-4} , -alquil C_{1-4} -CN, -alquil C_{1-4} -CONR^cR^d, -alquil C_{2-4} -NR^aR^b, -alquil C_{2-4} -NHCO-alquilo C_{1-3} , -alquil C_{2-4} -NHCONR^aR^b, -alquil C_{2-4} -NHSO₂R^e, -alquil C_{2-4} -SO₂NR^aR^b, -alquil C_{2-4} -NHCO₂-alquilo C_{1-4} , -alquil C_{2-4} -NHC(NH₂)=NR^f, o un grupo X-Y.

55

X representa -alquileno C_{1-3} - opcionalmente sustituido con -OH, o un enlace directo, con la condición de que cuando X está sustituido con -OH, X representa -alquileno C_{2-4} y el grupo -OH no está en alfa respecto del átomo de N amídico al que el grupo X está unido;

60

Y representa fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N o S y opcionalmente sustituido en los átomos de C y/o N por -alquilo C_{1-3} .

5. Un compuesto la reivindicación 4, donde R⁵ representa -alquil C_{2-4} -OH, -alquilo C_{1-4} , -alquil C_{2-4} -O-alquilo C_{1-3} , -alquil C_{1-4} -CN, -alquil C_{1-4} -CONR^cR^d, -alquil C_{2-4} -NR^aR^b, -alquil C_{2-4} -NHCO-alquilo C_{1-3} , -alquil C_{2-4} -NHCONR^aR^b, -alquil C_{2-4} -NHSO₂R^e, -alquil C_{2-4} -SO₂NR^aR^b, -alquil C_{2-4} -NHCO₂-alquilo C_{1-4} , -alquil C_{2-4} -NHC(NH₂)=NR^f, o un grupo X-Y.

65

ES 2 292 820 T3

X representa -alquileo C₁₋₃;

Y representa fenilo, o un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 5, 6 o 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N o S y opcionalmente sustituido en los átomos de C y/o N por -alquilo C₁₋₃.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 donde R⁶ representa un grupo seleccionado de: cloronaftileno, clorobenzotiofeno, clorobitiofeno, clorofeniletano o (clorotienil)etano.

7. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado a partir de:

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(piridin-3-ilmetil)propanamida

Formiato de (2S)-N-(2-azepan-1-iletal)-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil)-N-isopropil-beta-alaninamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxietyl)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-(ciclopropilmetil)propanamida

formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(dimetilamino)etyl]-N-etilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida

formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-piperidin-1-iletal)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-piridin-2-iletal)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxiopropil)-N-isopropilpropanamida

formiato de (2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(cianometil)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(3-metoxiopropil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-metoxietyl)propanamida

(2S)-N-[2-Acetilamino)etyl]-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(tien-2-ilmetil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(3-hidroxiopropil)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil)sulfonyl]amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-hidroxietyl)-N-isopropilpropanamida

ES 2 292 820 T3

- (2S)-2-((3S)-3-{{(6-Cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil-N-(ciclopropilmetil)propanamida
- 5 (2S)-2-((3S)-3-{{(6-Cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil-N-(2-piridin-2-iletil)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida
- 10 (2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(piridin-2-ilmetil)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida
- 15 (2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metil-N-(2-piridin-2-iletil)propanamida
- 20 (2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dimetilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-idroxietyl)-N-isopropilpropanamida
- 25 (2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(3-idroxi-propil)propanamida
- Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-morfolin-4-iletil)propanamida
- 30 Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etilpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-idroxietyl)propanamida
- 35 (2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-metoxietyl)-N-metilpropanamida
- 40 Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil}amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-(2-piperidin-1-iletil)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil}amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-metilpropanamida
- 45 (2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil}amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dietylpropanamida
- (2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil}amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N,N-dipropilpropanamida
- 50 (2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil}amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida
- 55 (2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil}amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(pirid-4-ilmetil)propanamida
- (2S)-2-((3S)-3-{{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil}amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-isopropilpropanamida
- 60 Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil}amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-azepan-1-iletil)-N-isopropilpropanamida
- (2S)-N-[2-(Acetilamino)etil]-2-((3S)-3-{{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloronaft-2-il)sulfonil}amino]-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida
- 65 (2S)-2-((3S)-3-{{(6-Cloro-2-naftil)sulfonil}amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopentilpropanamida

ES 2 292 820 T3

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopentilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(2-cianoetil)-N-ciclobutilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-ciclopropil-N-(piridin-4-ilmetil)propanamida

(2S)-N-[2-(Aminosulfonil)etil]-2-((3S)-3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-piperidin-1-iletel)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-morfolin-4-iletel)propanamida

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

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(2-morfolin-4-iletel)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-(1H-pirazol-3-ilmetil)propanamida

Formiato de (2S)-2-((3S)-3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]propanamida

2-[[[(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)-sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil](isopropil)amino]etilcarbamato de terc-butilo

3-[[[(2S)-2-((3S)-3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil](isopropil)amino]propilcarbamato de terc-butilo

2-[[[(2S)-2-((3S)-3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)propanoil](ciclopropilmetil)amino]etilcarbamato de terc-butilo

Hidrocloruro de (2S)-N-(2-aminoetil)-2-((3S)-3-{(2-amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)-sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

Hidrocloruro de (2S)-N-(3-aminopropil)-2-((3S)-3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

Hidrocloruro de (2S)-N-(2-Aminoetil)-2-((3S)-3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)propanamida

(2S)-N-(2-Aminoetil)-2-((3S)-3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-N-(2-Amino-2-oxoetil)-2-((3S)-3-{[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{(2-Amino-2-oxoetil)[(6-cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-{3-[(metilsulfonil)amino]propil}propanamida

(2S)-2-((3S)-3-{[(6-Cloro-2-naftil)sulfonil]amino}-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)-N-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}propanamida

ES 2 292 820 T3

(2S)-N-[2-((E)-Amino[oxido(oxo)hidrazono]metil)amino]etil]-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-N-[2-((E)-Amino[oxido(oxo)hidrazono]metil)amino]etil]-2-((3S)-3-((2-amino-2-oxoetil)[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-N-[3-((E)-Amino[oxido(oxo)hidrazono]metil)amino]propil]-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropil-N-[2-(metilamino)etil]propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-isopropilpropanamida

(2S)-N-{2-[(Aminocarbonil)amino]etil}-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]-sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-N-{2-[(Aminocarbonil)amino]etil}-2-((3S)-3-((2-amino-2-oxoetil)[6-cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-N-{2-[(Aminocarbonil)amino]etil}-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]-sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)propanamida

(2S)-N-{3-[(Aminocarbonil)amino]propil}-2-((3S)-3-[[6-cloro-2-naftil]-sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[6-Cloro-2-naftil]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)-N-(2-hidroxietil)propanamida

(2S)-2-((3S)-3-[[5'-Cloro-2,2'-bitien-5-il]sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-[(3S)-3-((E)-2-(4-Clorofenil)etenil)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il]-N-etil-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-{(2-Amino-2-oxoetil)-3-((E)-2-(5-clorotien-2-il)etenil)-sulfonil}amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida

(2S)-2-((3S)-{(2-Amino-2-oxoetil)-3-(((6-cloro-1-benzotien-2-il)sulfonil]amino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-etil-N-isopropilpropanamida.

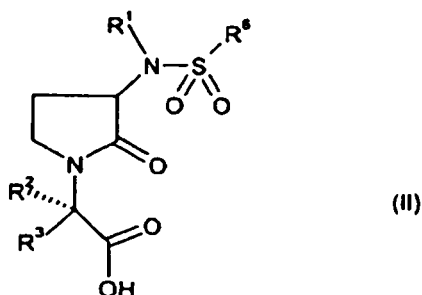
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para uso en terapia.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, junto con un vehículo y/o excipiente farmacéutico.

10. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, 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.

11. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), que comprende:

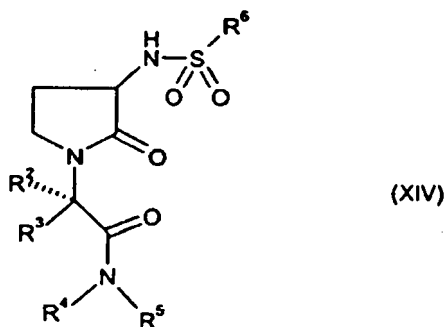
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III):





o

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto de fórmula (VI):



o

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XV) con un compuesto de fórmula (VIII):

