



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 276 307**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/4025** (2006.01)  
**C07D 409/12** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61P 7/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04736979 .8**  
86 Fecha de presentación : **17.06.2004**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1635817**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **22.03.2006**

54 Título: **Derivados de 1-fenil-2-oxo-3-sulfonilamino-pirrolidina y compuestos relacionados como inhibidores del factor Xa para el tratamiento de enfermedades vasculares agudas.**

30 Prioridad: **19.06.2003 GB 0314299**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.06.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.06.2007**

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

72 Inventor/es: **Borthwick, Alan David;**  
**Chan, Chuen;**  
**Kelly, Henry Anderson;**  
**Kleanthous, Savvas;**  
**Mason, Andrew McMurtrie y**  
**Watson, Nigel Stephen**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 276 307 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 1-fenil-2-oxo-3-sulfonilamino-pirrolidina y compuestos relacionados como inhibidores del factor Xa para el tratamiento de enfermedades vasculares agudas.

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, particularmente su uso en el alivio de una afección clínica para la cual se indica un inhibidor del Factor Xa.

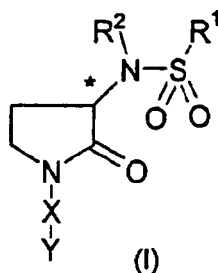
10 **Antecedentes de la invención**

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 en fibrina insoluble. Se requiere la matriz de la fibrina insoluble para la estabilización del tapón hemostático primario. Muchos estados de enfermedad importantes se relacionan con la hemostasia anormal. Con respecto a la vasculatura arterial coronaria, la formación de trombos anormales debidos 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 septicémico, 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. N.Y. Acad. Sci., 405: 349 (1986)).

Un inhibidor del Factor Xa puede ser útil en el tratamiento de enfermedades vasculares agudas tales como síndromes coronarios agudos (por ejemplo prevención primaria y secundaria de infarto de miocardio y angina inestable, y tratamiento de secuelas protrombóticas asociadas con infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca), tromboembolia, cierre agudo de los vasos asociado con la terapia trombolítica y la angioplastia coronaria transluminal percutánea, ataques isquémicos temporales, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, oclusión arterial periférica, prevención de angostamiento luminal de los vasos (restenosis), y la prevención de eventos tromboembólicos asociados con fibrilación auricular, p. ej., apoplejía. Los inhibidores del Factor Xa pueden también ser útiles en la prevención de trombosis y complicaciones en pacientes genéticamente predisuestos a trombosis arterial o trombosis venosa y pacientes que tienen una predisposición a trombosis asociada con un enfermedad (p. ej., diabetes de tipo 2). 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 podrían también ser útiles en el tratamiento de metástasis tumorales, suprimiendo la coagulación y previniendo así la deposición de fibrina y su facilitación de metástasis concomitante. Un inhibidor del Factor Xa puede también tener utilidad como agente antiinflamatorio a través de su inhibición de la activación mediada por FXa de los receptores activados por proteasa (PAR 1 y 2). Un inhibidor del Factor Xa puede ser también útil como agente anti-aterosclerótico a través de la supresión de la activación plaquetaria. 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. Los inhibidores del Factor Xa pueden también ser útiles como agentes anticoagulantes en relación con la preparación, conservación, fraccionamiento o uso de sangre completa. También se han indicado para uso junto con agentes trombolíticos, permitiendo así el uso de una dosis inferior de agente trombolítico.

55 **Descripción de la invención**

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



## ES 2 276 307 T3

en la que:

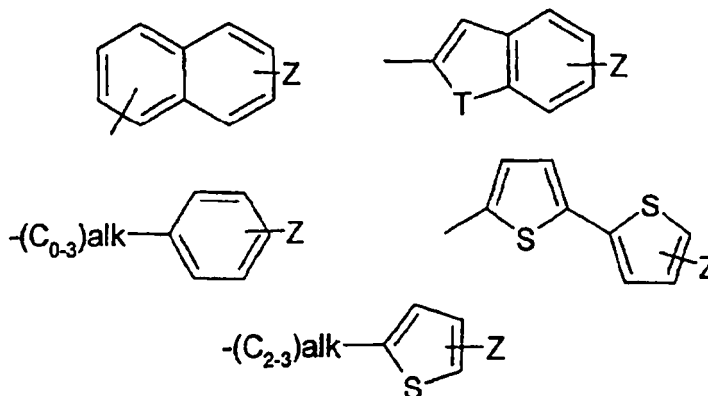
R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre:

5

10

15

20



en donde cada anillo opcionalmente contiene otro heteroátomo N,

25

Z representa un sustituyente halógeno opcional,

alk representa alquilenilo o alquenileno,

T representa S, O o NH;

30

R<sup>2</sup> representa -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-3</sub>-CN, -alquil C<sub>0-3</sub>-R<sup>c</sup>, -alquil C<sub>1-3</sub>-R<sup>f</sup>, -alquil C<sub>2-3</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -alquil C<sub>2-3</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>2-3</sub>-O-alquil C<sub>1-3</sub>-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, con la salvedad de que R<sup>2</sup> no representa alquil morfolino C<sub>2-3</sub>;

35

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> representan independientemente hidrógeno, -alquilo C<sub>1-6</sub> o, junto con el átomo N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático de 5, 6 ó 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N o S, opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>, y opcionalmente el heteroátomo S está sustituido con O, es decir, representa S(O)<sub>n</sub>;

R<sup>c</sup> representa -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

40

R<sup>f</sup> representa fenilo o un anillo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros, que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, opcionalmente sustituido con 0 a 2 grupos seleccionados entre -alquilo C<sub>1-4</sub> o -NH<sub>2</sub>, y opcionalmente el heteroátomo S o N está sustituido con O, es decir, representa S(O)<sub>n</sub> o N-óxido;

45

n representa 0-2;

X representa fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados entre: halógeno, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquenilo C<sub>2-4</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -alquil C<sub>0-4</sub>-OR<sup>e</sup>, -C(O)R<sup>d</sup> y -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

50

R<sup>e</sup> representa hidrógeno o -alquilo C<sub>1-6</sub>;

55

Y representa un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, halógeno, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquenilo C<sub>2-4</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)(CHO), -NHCOC-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NHCO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -C-alquil C<sub>0-4</sub>-OR<sup>e</sup>, -C(O)R<sup>d</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup> o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>d</sup> representa -alquilo C<sub>1-6</sub>;

y/o su derivado farmacéuticamente aceptable.

60

Otros aspectos de la invención son:

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

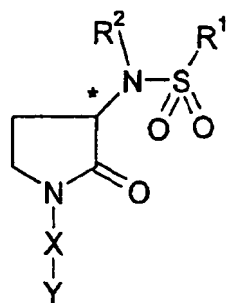
65

- Un compuesto de la invención para uso en terapia.

# ES 2 276 307 T3

- 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.

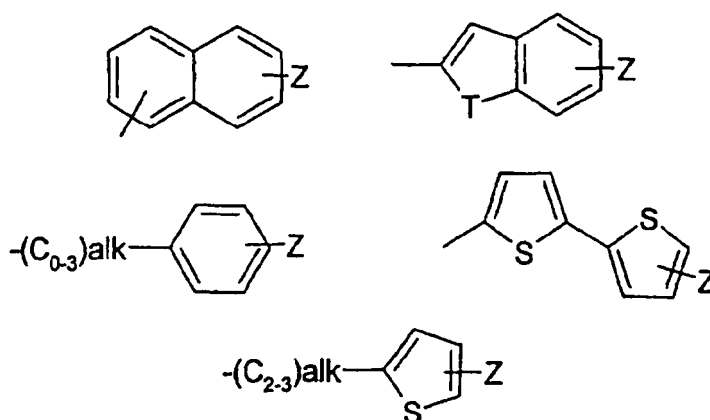
En otro aspecto, la presente invención provee compuestos de fórmula (I):



(I)

en la que:

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre:



en donde cada anillo opcionalmente contiene otro heteroátomo N,

Z representa un sustituyente halógeno opcional,

alk representa alquileo o alquenileno,

T representa S, O o NH;

R<sup>2</sup> representa -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-3</sub>-CN, -alquil C<sub>0-3</sub>-R<sup>c</sup>, -alquil C<sub>1-3</sub>-R<sup>f</sup>, -alquil C<sub>2-3</sub>-R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -alquil C<sub>1-3</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>2-3</sub>-O-alquilo C<sub>1-3</sub>-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> representan independientemente hidrógeno, -alquilo C<sub>1-6</sub> o, junto con el átomo N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático de 5, 6 ó 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N o S, opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>, y opcionalmente el heteroátomo S está sustituido con O, es decir, representa S(O)<sub>n</sub>;

R<sup>c</sup> representa -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

R<sup>f</sup> representa fenilo o un anillo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros, que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, opcionalmente sustituido con 0 a 2 grupos seleccionados entre-alquilo C<sub>1-4</sub> o -NH<sub>2</sub>, y opcionalmente el heteroátomo S o N está sustituido con O, es decir, representa S(O)<sub>n</sub> o N-óxido;

X representa fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados entre: halógeno, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alqueno C<sub>2-4</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -alquil C<sub>0-4</sub>-OR<sup>c</sup>, -C(O)R<sup>d</sup> y -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

## ES 2 276 307 T3

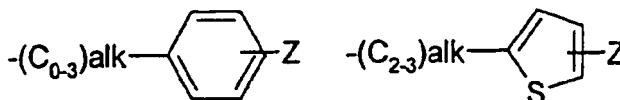
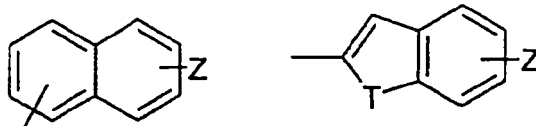
R<sup>e</sup> representa hidrógeno o -alquilo C<sub>1-6</sub>;

Y representa un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, halógeno, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alqueno C<sub>2-4</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)(CHO), -NHCOC-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -C-alquil C<sub>0-4</sub>-OR<sup>e</sup>, -C(O)R<sup>d</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup> o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

R<sup>d</sup> representa -alquilo C<sub>1-6</sub>;

y/o su derivado farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto de la invención, R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre:



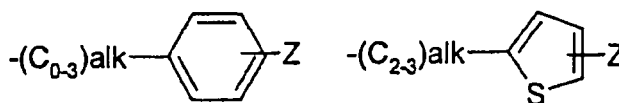
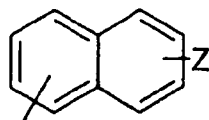
en donde cada anillo opcionalmente contiene otro heteroátomo N,

Z representa un sustituyente halógeno opcional,

alk representa alquileno o alquenileno,

T representa S, O o NH.

En otro aspecto de la invención, R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre:

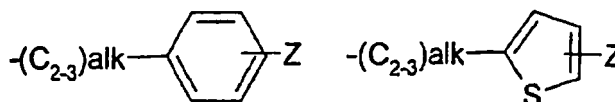


en donde cada anillo opcionalmente contiene otro heteroátomo N,

Z representa un sustituyente halógeno opcional,

alk representa alquileno o alquenileno.

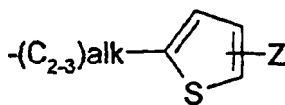
En otro aspecto, R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre:



Z representa un sustituyente halógeno opcional,

alk representa alquileno o alquenileno.

En otro aspecto, R<sup>1</sup> representa:



Z representa un sustituyente halógeno opcional,

10 alk representa alquilenos o alquilenos.

En un aspecto de la invención, R<sup>2</sup> representa -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilo C<sub>0-3</sub>-R<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1-3</sub>-R<sup>f</sup>, -alquilo C<sub>2-3</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -alquilo C<sub>2-3</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilo C<sub>2-3</sub>-O-alquilo C<sub>1-3</sub>-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>. En otro aspecto, R<sup>2</sup> representa -alquilo C<sub>0-3</sub>-R<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1-3</sub>-R<sup>f</sup>, -alquilo C<sub>2-3</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -alquilo C<sub>2-3</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilo C<sub>2-3</sub>-O-alquilo C<sub>1-3</sub>-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>. En otro aspecto, R<sup>2</sup> representa -alquilo C<sub>0-3</sub>-R<sup>c</sup>, alquilo C<sub>1-3</sub>-R<sup>f</sup>, -alquilo C<sub>2-3</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilo C<sub>2-3</sub>-O-alquilo C<sub>1-3</sub>-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

En un aspecto de la invención, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> independientemente representan hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

20 En un aspecto de la invención, R<sup>c</sup> representa -cicloalquilo C<sub>3-5</sub>.

En un aspecto de la invención, R<sup>f</sup> representa un anillo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene por lo menos uno heteroátomo seleccionado entre O o N, opcionalmente sustituido con 0 a 2 sustituyentes seleccionados entre -alquilo C<sub>1-4</sub> o -NH<sub>2</sub>. En otro aspecto, R<sup>f</sup> representa un anillo heterocíclico aromático seleccionado entre isoxazol, imidazol, pirazina o piridina y está opcionalmente sustituido con -alquilo C<sub>1-4</sub> o -NH<sub>2</sub>.

En un aspecto de la invención, X representa fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados entre: halógeno, -alquilo C<sub>1-4</sub> o -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

En otro aspecto, X representa fenilo sustituido con un halógeno. En otro aspecto, X representa fenilo sustituido con un flúor.

En un aspecto de la invención, Y representa un sustituyente seleccionado entre -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)(CHO) o -NHSO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>. En otro aspecto, Y representa un sustituyente -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

Se ha de entender que la presente invención cubre todas las combinaciones de los diversos aspectos de la invención descritos anteriormente en la presente memoria.

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. En un aspecto de la invención, la estereoquímica es (S) en la posición 3 del anillo 2-oxopirrolidina (\*).

Tal como se emplea en la presente memoria, el término “alquilo” significa grupos hidrocarbonados saturados de cadena recta y ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (-CH<sub>3</sub>), etilo (-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), propilo (-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) y butilo (-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>).

Tal como se emplea en la presente memoria, el término “alquilenos” significa grupos enlazadores hidrocarbonados saturados de cadena recta y ramificada. Los ejemplos de grupos alquilenos incluyen metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) y propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-).

Tal como se emplea en la presente memoria, el término “alquilenos” significa grupos enlazadores hidrocarbonados insaturados de cadena recta y ramificada, en los que la insaturación está presente únicamente como dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alquilenos incluyen etenileno (-CH=CH-) y propenileno (-CH<sub>2</sub>-CH=CH-).

Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión “grupo heterocíclico” significa anillos opcionalmente sustituidos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre: 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, pirrolidinil, tiazolilo, oxazolilo e imidazolilo. Los ejemplos de grupos de 6 miembros incluyen piridilo, piperidinilo, pirimidinilo y morfolinilo. Los ejemplos de grupos de 7 miembros incluyen hexametiliminilo. Ciertos grupos heterocíclicos, p. ej., tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo y pirimidinilo están unidos por C al resto de la molécula. Otros grupos heterocíclicos, p. ej., pirrolidinilo, imidazolilo, piperidilo, morfolinilo y hexametiliminilo pueden estar unidos por C o unidos por N al resto de la molécula.

Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión “grupo cicloalquilo” significa un anillo alifático (un grupo carbocíclico saturado). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

## ES 2 276 307 T3

Tal como se emplea en la presente memoria, el término “halógeno” significa un átomo seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo.

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

10 Tal como se emplea en la presente 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 proveer (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I), o su metabolito activo o residuo. Los derivados farmacéuticamente aceptables preferidos son sales, solvatos, ésteres y carbamatos. Los derivados farmacéuticamente aceptables particularmente preferidos son sales, solvatos y ésteres. Los derivados farmacéuticamente aceptables más preferidos son sales y solvatos.

15 Las sales adecuadas de acuerdo con la invención incluyen aquellas formadas con ácidos orgánicos e inorgánicos y bases. 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 farmacéuticamente aceptables particularmente preferidas incluyen aquellas formadas a partir de ácidos clorhídrico, trifluoroacético y fórmico.

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

30 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 farmacéuticamente aceptables y solvatos.

35 Tal como se usa en la presente, el término “profármaco” significa un compuesto que se convierte dentro del organismo, p. ej., por hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene efectos médicos. Los profármacos farmacéuticamente aceptables se describen en T. Higuchi and 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.

40 Los profármacos son cualquier vehículo unido covalentemente que libera un compuesto de la estructura (I) *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un paciente. Los profármacos generalmente se preparan modificando grupos funcionales de tal manera que se escinda la modificación, por una manipulación rutinaria o *in vivo*, produciendo el compuesto de origen. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de la presente invención en los que los grupos hidroxilo o amina están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, se escinde para formar los grupos hidroxilo o amina.

50 Los ésteres pueden ser activos por sí mismos y/o pueden hidrolizarse en 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. Un éster se puede formar en un grupo ácido carboxílico (-COOH) o un grupo hidroxilo (-OH), por métodos conocidos en la técnica que implican reacción con el alcohol correspondiente, ácido, cloruro de ácido, anhídrido o amida. Los ésteres preferidos son ésteres alquilo C<sub>1-6</sub>, p. ej., ésteres metílicos, ésteres etílicos y similares.

55 Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

4-((3S)-3-[[[(1E)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil](ciclopropilmetil)-amino]-2-oxo-1-pirrolidinil]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;

60 4-((3S)-3-[[[(1E)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil][3-(dimetilamino)-propil]amino]-2-oxo-1-pirrolidinil]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;

4-((3S)-3-[[[(1E)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil][2-(dimetilamino)-etil]amino]-2-oxo-1-pirrolidinil]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;

65 4-[(3S)-3-({2-[(2-Amino-2-oxoetil)oxi]etil}[[[(1E)-2-(5-cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil]amino)-2-oxo-1-pirrolidinil]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;

## ES 2 276 307 T3

4-{(3*S*)-3-[[[(1*E*)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil](ciclopentil)-amino]-2-oxo-1-pirrolidinil}-3-fluoro-*N,N*-dimetilbenzamida;

5 4-((3*S*)-3-[[[(1*E*)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil][(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metil]amino]-2-oxo-1-pirrolidinil)-3-fluoro-*N,N*-dimetilbenzamida;

4-{(3*S*)-3-[[[(1*E*)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil](1-metiletil)-amino]-2-oxo-1-pirrolidinil}-3-fluoro-*N,N*-dimetilbenzamida;

10 4-{(3*S*)-3-[[[(1*E*)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil](2-piridinilmetil)-amino]-2-oxo-1-pirrolidinil}-3-fluoro-*N,N*-dimetilbenzamida;

15 4-((3*S*)-3-[[[(1*E*)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil][(3,5-dimetil-4-isoxazolil)metil]amino]-2-oxo-1-pirrolidinil)-3-fluoro-*N,N*-dimetilbenzamida;

4-((3*S*)-3-[[[(1*E*)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil][2-(metiloxi)etil]-amino]-2-oxo-1-pirrolidinil)-3-fluoro-*N,N*-dimetilbenzamida;

20 4-[(3*S*)-3-[[[(1*E*)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil]{2-[(1,1-dimetiletil)oxi]etil}amino]-2-oxo-1-pirrolidinil]-3-fluoro-*N,N*-dimetilbenzamida;

4-[(3*S*)-3-[[[(3-Amino-2-pirazinil)metil][[(1*E*)-2-(5-cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil]amino]-2-oxo-1-pirrolidinil]-3-fluoro-*N,N*-dimetilbenzamida;

25 4-{(3*S*)-3-[[[(1*E*)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil](metil)amino]-2-oxo-1-pirrolidinil}-3-fluoro-*N,N*-dimetilbenzamida; y

4-{(3*S*)-3-[[[(1*E*)-2-(5-cloro-2-tienil)etenil]sulfonil](metil)amino]-2-oxo-1-pirrolidinil}-3-fluoro-*N,N*-dimetilbenzamida.

30 Los compuestos de la invención pueden mostrar propiedades ventajosas, pueden ser más eficaces, pueden mostrar mayor selectividad, pueden tener menos efectos colaterales, pueden tener una duración de la acción más prolongada, pueden estar más biodisponibles por la ruta preferida, o pueden tener otras propiedades más deseables que los compuestos conocidos similares.

35 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 enfermedades vasculares agudas tales como síndromes coronarios agudos (por ejemplo, prevención primaria y secundaria de infarto de miocardio y angina inestable y tratamiento de secuelas protrombóticas asociadas con infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca), tromboembolia, cierre agudo de los vasos asociado con la terapia trombolítica y la angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), ataques isquémicos temporales, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, oclusión arterial periférica, prevención de eventos tromboembólicos asociados con fibrilación auricular, p. ej., apoplejía; en la prevención de trombosis y complicaciones en pacientes genéticamente predispuestos a trombosis arterial o trombosis venosa y pacientes que tienen una predisposición a trombosis asociada con un enfermedad (p. ej., diabetes de tipo 2); el tratamiento de la fibrosis pulmonar; el tratamiento de metástasis tumoral; inflamación; aterosclerosis; enfermedad neurodegenerativa tal como las enfermedades de Parkinson y Alzheimer; Síndrome de Kasabach Merritt; síndrome urémico hemolítico; disfunción endotelial; 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.

55 Por consiguiente, un aspecto de la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) y/o su derivado farmacéuticamente aceptable para uso en la terapia médica, particularmente para uso en el alivio de una afección clínica en un mamífero, que incluye un ser humano, para la cual se indica un inhibidor del Factor Xa.

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

60 En un aspecto de la invención, la afección susceptible a alivio por un inhibidor del Factor Xa se selecciona del tratamiento de enfermedades vasculares agudas tales como síndromes coronarios agudos (por ejemplo, prevención primaria y secundaria de infarto de miocardio y angina inestable y tratamiento de secuelas protrombóticas asociadas con infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca), tromboembolia, cierre agudo de los vasos asociado con la terapia trombolítica y angioplastia coronaria transluminal percutánea, ataques isquémicos temporales, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, oclusión arterial periférica, prevención de ensanchamiento luminal de los vasos (restenosis), y la prevención de eventos tromboembólicos asociados con fibrilación auricular, p. ej., apoplejía.



## ES 2 276 307 T3

En otro aspecto, la afección susceptible a alivio por un inhibidor del Factor Xa se selecciona entre síndromes coronarios agudos (por ejemplo prevención primaria y secundaria de infarto de miocardio y angina inestable y tratamiento de secuelas protrombóticas asociadas con infarto de miocardio o insuficiencia cardiaca), embolia pulmonar, trombosis venosa profunda y la prevención de eventos tromboembólicos asociados con fibrilación auricular, p. ej., apoplejía.

5

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

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

10

En otro aspecto, la invención provee 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 los recibe.

15

Por consiguiente, la presente invención también provee una formulación farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula (I) y/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 los recibe.

20

En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, por lo menos un compuesto de fórmula (I) y/o su derivado farmacéuticamente aceptable 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 a alivio por un inhibidor del Factor Xa.

25

La presente invención también provee un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, donde el procedimiento comprende mezclar por lo menos un compuesto de fórmula (I) y/o su derivado farmacéuticamente aceptable, junto con un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30

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

35

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 almidón glicolato sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos se pueden revestir de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma, por ejemplo, de disoluciones, jarabes o suspensiones o se pueden presentar como un producto seco para constitución con agua u otros vehículos adecuados para uso. Estas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, como agentes suspensores (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, metil- o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales en tampón, agentes potenciadores de sabor, colorantes y edulcorantes según convenga.

40

45

Las preparaciones para administración oral se pueden formular apropiadamente para dar una liberación controlada/extendida del compuesto activo.

50

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

55

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 el agregado de un conservante. 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.

60

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 uso en un inhalador o insuflador.

65

## ES 2 276 307 T3

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.

5

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.

10

Además de las formulaciones previamente descritas, los compuestos también se pueden formular en forma de una preparación de depósito. Tales formulaciones de larga actuación pueden ser administradas 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 poliméricos 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.

15

Una dosis propuesta de los compuestos de acuerdo con la presente invención para administración a un ser humano (de aproximadamente 70 kg de peso corporal) es 0,1 mg a 1 g, como 1 mg a 500 mg del ingrediente 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.

20

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden utilizar en combinación con otros agentes terapéuticos. La invención provee, por lo tanto, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) y/o su derivado farmacéuticamente aceptable junto con uno o más agentes terapéuticos.

25

Si un compuesto de fórmula (I) y/o su derivado farmacéuticamente aceptable se utiliza en combinación con un segundo agente terapéutico, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella cuando el compuesto se utiliza solo. Las dosis apropiadas serán apreciadas fácilmente por los expertos en la técnica. 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 esté tratando, y la edad y la afección del paciente y finalmente se dejará a discreción del médico o veterinario encargado del tratamiento. Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros fármacos antitrombóticos (como inhibidores de trombina, antagonistas de los receptores tromboxano, miméticos de prostaciclina, inhibidores de fosfodiesterasa, antagonistas de fibrinógeno, fármacos trombolíticos tales como el activador plasminógeno de tejido y estreptocinasa, fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como aspirina y similares), agentes antihipertensivos (tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II, inhibidores de ACE/NEP,  $\beta$ -bloqueantes, antagonistas del calcio, inhibidores de PDE, bloqueantes de aldosterona), agentes anti-ateroscleróticos/dislipidémicos (como inhibidores de HMG-CoA reductasa) y agentes anti-arrítmicos.

35

40

Las combinaciones a las que se hizo referencia anteriormente pueden convenientemente presentarse para uso en la forma de una formulación farmacéutica y, por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación tal como la anteriormente definida junto con por lo menos un vehículo y/o excipiente adecuado comprenden otro aspecto de la invención. Los componentes individuales de tales formulaciones se pueden administrar ya sea de forma secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas mediante cualquier vía conveniente.

45

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

50

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.

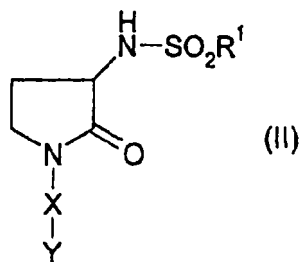
55

Los compuestos de fórmula (I) y/o sus derivados farmacéuticamente aceptables 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.

60

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

65



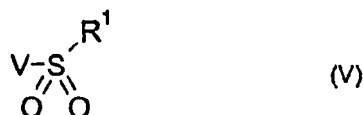
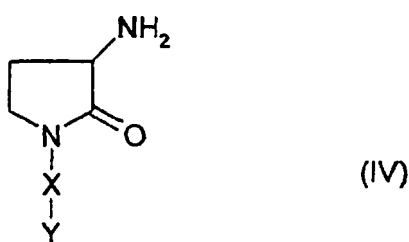
en la que  $R^2$  es distinto de hidrógeno y T es un grupo saliente adecuado tal como aquel derivado de un grupo hidroxilo o un haluro, p. ej., bromuro. Cuando T es haluro, la reacción se efectúa en un disolvente orgánico adecuado, p. ej., THF o DMF, en presencia de una base, p. ej., hexametildisililamida de litio (LiHMDS), carbonato de potasio o carbonato de sodio, a un intervalo de temperatura entre  $-78^\circ\text{C}$  y  $+50^\circ\text{C}$ . Cuando T es un grupo hidroxilo, la reacción se efectúa bajo condiciones de Mitsunobu (para ejemplos, véase Hughes, David L. Progress in the Mitsunobu reaction. A review. Organic Preparations and Procedures International (1996), 28(2), 127-64.). Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo por tratamiento de los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^2$  representa H con una aril o alquil fosfina, p. ej., trifenilfosfina, opcionalmente unida a un soporte de polímero, y un derivado de azodicarboxilato, p. ej., bis (1,1-dimetiletil) (E)-1,2-diazeno dicarboxilato o N,N-di-terc-butil azodicarboxilato, en un disolvente adecuado, p. ej., diclorometano (DCM) o tetrahidrofurano (THF), seguido de la adición de un compuesto de fórmula (III) en la que T representa OH, opcionalmente en un disolvente adecuado, p. ej., THF, adecuadamente a temperatura ambiente.

30

Cuando X-Y contiene un grupo reactivo a los compuestos de fórmula (III), dichos grupos se pueden proteger antes de la reacción, usando métodos conocidos en la técnica y dichos grupos protectores se pueden eliminar bajo condiciones estándar para proveer los compuestos de fórmula (I) en la que  $R^2$  es un sustituyente distinto de hidrógeno después de completar la reacción de un compuesto de fórmula (III) en la que  $R^2$  es hidrógeno con un compuesto de fórmula (II).

35

Un compuesto de fórmula (II) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) o su sal de adición de ácido con un compuesto de fórmula (V) en la que V es un grupo saliente adecuado, como un haluro, p. ej., cloruro. Cuando se utiliza la base libre de un compuesto de fórmula (IV), la reacción convenientemente se lleva a cabo en presencia de una base, p. ej., piridina, y en un disolvente adecuado, p. ej., acetonitrilo (MeCN), adecuadamente a  $0^\circ\text{C}$  hasta temperatura ambiente. Cuando se utiliza la sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula (IV), la reacción convenientemente se lleva a cabo en presencia de una base, p. ej., N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), opcionalmente en presencia de piridina, y en un disolvente adecuado, p. ej., MeCN, adecuadamente a  $0^\circ\text{C}$  hasta temperatura ambiente.



60

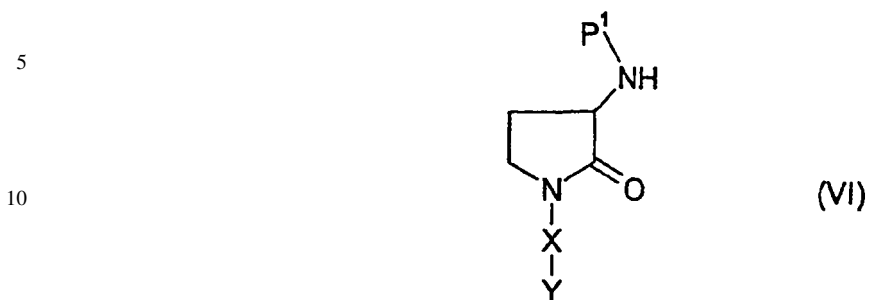
Si X-Y contiene un grupo reactivo a los compuestos de fórmula (V), dichos grupos se pueden proteger antes de la reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V) usando métodos conocidos en la técnica, y dichos grupos protectores se pueden eliminar bajo condiciones estándar para proveer los compuestos de fórmula (II) después de completar la reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V).

65

Los compuestos de fórmula (V) son compuestos conocidos o se pueden preparar por métodos conocidos en la bibliografía o por procedimientos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

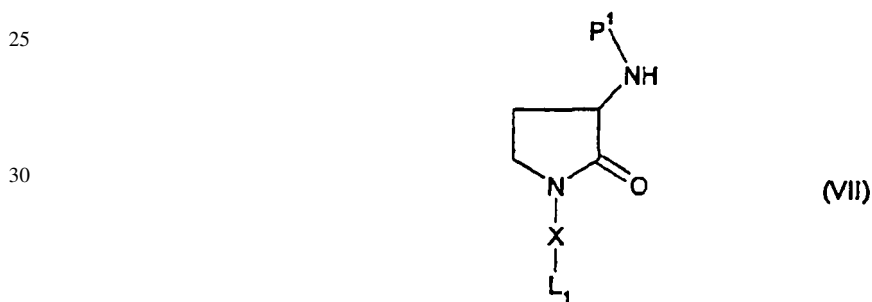
## ES 2 276 307 T3

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



15 en la que P<sup>1</sup> es un grupo protector de amina adecuado, p. ej.: Boc (t-butiloxicarbonilo), por eliminación del grupo protector bajo condiciones estándar. Por ejemplo, cuando P<sup>1</sup> representa Boc, la eliminación del grupo protector se puede efectuar bajo condiciones ácidas, usando por ejemplo ácido clorhídrico en un disolvente tal como dioxano, adecuadamente a 0°C hasta temperatura ambiente.

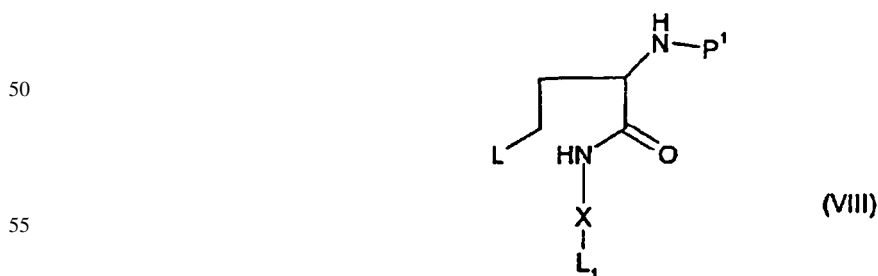
20 Los compuestos de fórmula (VI) en la que Y representa -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VII):



35 en la que L es un grupo saliente adecuado, como haluro, p. ej., yoduro, por reacción con HNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, adecuadamente en exceso, en un disolvente adecuado, p. ej., N,N-dimetilformamida (DMF) en presencia de un catalizador de metal de transición o su complejo sal-ligando, p. ej., cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), y en una atmósfera de monóxido de carbono, adecuadamente a temperatura elevada, p. ej., 60-100°C.

Los compuestos de fórmula HNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> son compuestos conocidos o se pueden preparar por métodos conocidos en la bibliografía o por procedimientos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

45 Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VIII):



60 por ciclización en la que L representa un grupo saliente adecuado. Por ejemplo, si L es un grupo hidroxilo, el cierre del anillo se puede realizar por tratamiento con una mezcla de (i) aril o alquil fosfina, p. ej., tri-n-butilfosfina, y (ii) un derivado de azodicarboxilato adecuado, p. ej., 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina, en un disolvente adecuado, p. ej., THF, adecuadamente a 0°C hasta temperatura ambiente.

65 Las personas experimentadas en la técnica apreciarán que los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar por interconversión, utilizando otros compuestos de fórmula (VIII) que están opcionalmente protegidos por grupos protectores estándar, como precursores. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (VIII) en la que L es OH se pueden convertir a los compuestos de fórmula (VIII) que poseen sustituyentes alternativos en L, p. ej., halógeno, S<sup>+</sup>MeR W<sup>-</sup> o OSO<sub>2</sub>R, por métodos conocidos en la técnica (véase por ejemplo Smith, M.B. and March, J., Advanced Organic

## ES 2 276 307 T3

Chemistry, 5<sup>a</sup> Edición 2001, John Wiley & Sons). En general, R representará alquilo o aralquilo y W representará sulfato o haluro, especialmente yoduro. En dichos casos, el cierre del anillo se puede realizar por tratamiento con una base en un disolvente adecuado, p. ej., MeCN.

5 Los compuestos de fórmula (VIII), en la que L es un grupo hidroxilo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula (X):



15



25 en la que P<sup>1</sup> es un grupo protector adecuado tal como se describió anteriormente. La reacción convenientemente se lleva a cabo por adición de un agente activador adecuado, p. ej., trimetilaluminio, a los compuestos de fórmula (X) en un disolvente adecuado, p. ej., DCM, bajo una atmósfera inerte, p. ej., nitrógeno, adecuadamente a temperatura ambiente seguido de adición de un compuesto de fórmula (IX) en un disolvente compatible, p. ej., DCM.

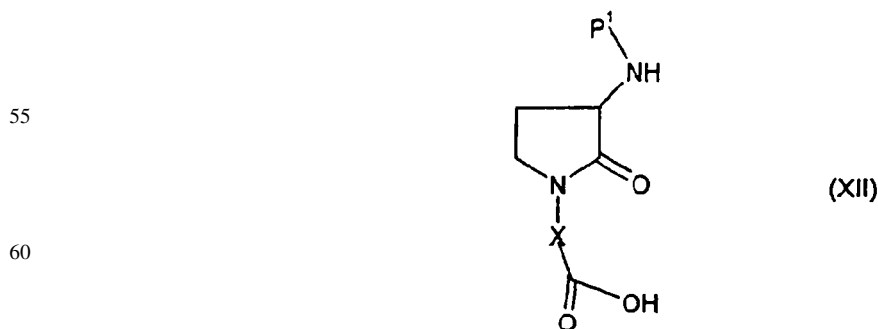
30 Los compuestos de fórmula (X) son compuestos conocidos o se pueden preparar por métodos conocidos en la bibliografía o por procedimientos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

35 Los compuestos de fórmula (IX) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XI) en la que HA es un ácido adecuado, p. ej., ácido clorhídrico, usando métodos conocidos para los expertos en la técnica. 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).



45 Los compuestos de fórmula (XI) son compuestos conocidos o se pueden preparar por métodos conocidos en la bibliografía o por procedimientos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

50 Se provee otro procedimiento (B), para preparar compuestos de fórmula (VI) en la que Y representa CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, por reacción de compuestos de fórmula (XII) con HNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o su sal de adición de ácido:

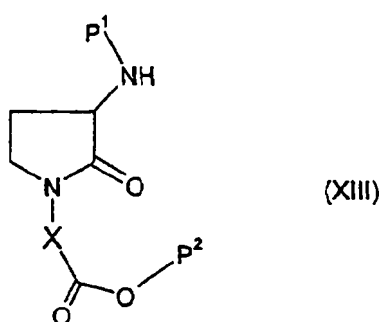


65 en un disolvente adecuado, p. ej., N,N-dimetilformamida (DMF), en presencia de una base, p. ej., N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), y en presencia de un agente activador de ácido carboxílico, p. ej., tetrafluoroborato de N-[1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi-(dimetilamino)metilideno]-N-metilmetanaminio (TBTU), adecuadamente a temperatura ambien-

te y usando grupos protectores cuando sea apropiado. Las personas con experiencia en la técnica han de entender que si  $R^a$  y  $R^b$  contienen un grupo(s) reactivo a reactivos usados durante las condiciones de reacción mencionadas anteriormente, dichos grupos se pueden proteger antes de usar los métodos conocidos en la técnica y se pueden eliminar bajo condiciones estándar después de completar la reacción.

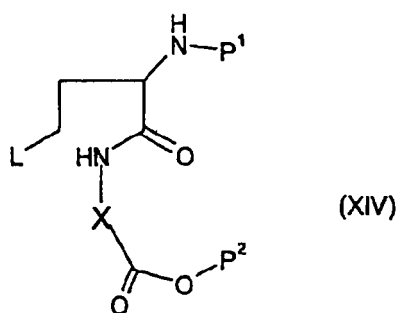
Alternativamente, los compuestos de fórmula (VI), en la que Y representa  $\text{CONR}^a\text{R}^b$ , se pueden preparar por reacción de los compuestos de fórmula (XII) con  $\text{HNR}^a\text{R}^b$  o su sal de adición de ácido en un disolvente adecuado, p. ej., MeCN, en presencia de una base, p. ej., 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida, y en presencia de un agente activador de ácido carboxílico, p. ej., 1-hidroxibenzotriazol, adecuadamente a temperatura ambiente y usando grupos protectores cuando sea apropiado. Las personas con experiencia en la técnica han de entender que si  $R^a$  y  $R^b$  contienen un grupo(s) reactivo a reactivos usados durante las condiciones de reacción mencionadas anteriormente, dichos grupos se pueden proteger antes de usar los métodos conocidos en la técnica y se pueden eliminar bajo condiciones estándar después de completar la reacción.

Los compuestos de fórmula (XII) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XIII):



en la que  $P^2$  es un grupo protector de ácido carboxílico adecuado, p. ej., bencilo, por eliminación del grupo protector bajo condiciones estándar. Por ejemplo, cuando  $P^2$  representa bencilo, la eliminación del grupo protector se puede efectuar por hidrogenólisis usando un catalizador adecuado, p. ej., hidróxido de paladio al 20% sobre carbono, en un disolvente adecuado tal como etanol, adecuadamente a presión atmosférica y temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XIV):



en la que L representa un grupo saliente adecuado, por ciclización. Por ejemplo, si L es un grupo hidroxilo, el cierre del anillo se puede realizar por tratamiento con una mezcla de (i) aril o alquil fosfina, p. ej., tri-n-butilfosfina, y (ii) un derivado de azodicarboxilato adecuado, p. ej., 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina, en un disolvente adecuado, p. ej., tetrahidrofurano, adecuadamente a  $0^\circ\text{C}$  hasta temperatura ambiente.

Las personas experimentadas en la técnica apreciarán que los compuestos de fórmula (XV) se pueden preparar opcionalmente por interconversión, utilizando otros compuestos de fórmula (VX) que están opcionalmente protegidos por grupos protectores estándar, como precursores. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (XV), en la que L es OH, se pueden convertir a los compuestos de fórmula (XV) que poseen sustituyentes alternativos en L, p. ej., halógeno,  $\text{S}^+\text{MeR} \text{W}^-$  o  $\text{OSO}_2\text{R}$ , por métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo Smith, M.B. and March, J., *Advanced Organic Chemistry*, 5<sup>a</sup> Edición 2001, John Wiley & Sons). En general, R representará alquilo o aralquilo y W representará sulfato o haluro, especialmente yoduro. En dichos casos, el cierre del anillo se puede realizar por tratamiento con una base en un disolvente adecuado, p. ej., MeCN.

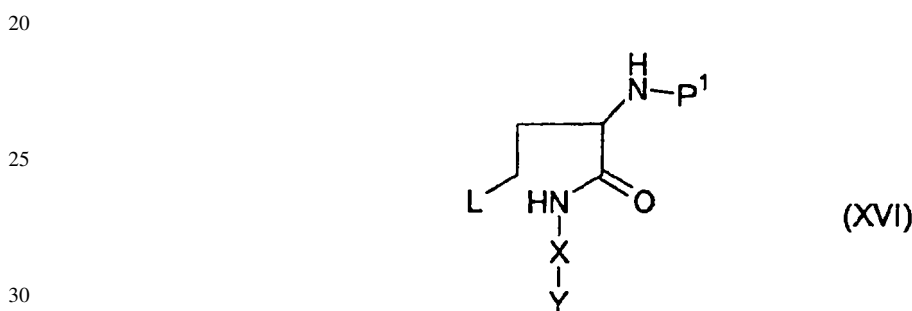
## ES 2 276 307 T3

Los compuestos de fórmula (XIV), en la que L es un grupo hidroxilo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula (XV):



15 en la que P<sup>1</sup> y P<sup>2</sup> son grupos protectores adecuados tales como los anteriormente descritos. La reacción convenientemente se lleva a cabo por adición de un agente activador adecuado, p. ej., trimetilaluminio, a los compuestos de fórmula (XV) en un disolvente adecuado, p. ej., DCM, bajo una atmósfera inerte, p. ej., nitrógeno, adecuadamente a temperatura ambiente seguido de adición de un compuesto de fórmula (IX) en un disolvente compatible, p. ej., DCM.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XVI):



35 por ciclización en la que L representa un grupo saliente. Por ejemplo, cuando L es un grupo hidroxilo, el cierre del anillo se puede realizar por tratamiento con una aril o alquil fosfina, p. ej., tri-n-butilfosfina, y un dialquil azodicarboxilato, p. ej., diisopropil azodicarboxilato, en un disolvente adecuado, p. ej., THF (tetrahidrofurano).

Las personas experimentadas en la técnica apreciarán que los compuestos de fórmula (XVI) se pueden preparar por interconversión, utilizando otros compuestos de fórmula (VXI) que están opcionalmente protegidos por grupos protectores estándar, como precursores. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (XVI), en la que L es OH, se pueden convertir a los compuestos de fórmula (XVI) que poseen sustituyentes alternativos en L, p. ej., halógeno, <sup>+</sup>SMeRW<sup>-</sup> o OSO<sub>2</sub>R, por métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Smith, M.B. and March, J., *Advanced Organic Chemistry*, 5<sup>ta</sup> Edición 2001, John Wiley & Sons). En general, R representará alquilo o aralquilo y W representará haluro, especialmente yoduro o sulfato. En dichos casos, el cierre del anillo se puede realizar por tratamiento con una base en un disolvente adecuado, p. ej., MeCN.

45 Los compuestos de fórmula (XVI), en la que L es un grupo hidroxilo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula (XVII):



60 en la que P<sup>1</sup> es un grupo protector adecuado tal como se describió anteriormente. La reacción convenientemente se lleva a cabo por adición de un ácido de Lewis, p. ej., trimetilaluminio, a los compuestos de fórmula (XVII) en un disolvente adecuado, p. ej., DCM, bajo una atmósfera inerte, p. ej., nitrógeno, adecuadamente a temperatura ambiente seguido de adición de un compuesto de fórmula (IX) en un disolvente compatible, p. ej., DCM.

Los compuestos de fórmula (XVII) son compuestos conocidos o se pueden preparar por métodos conocidos en la bibliografía o por procedimientos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

65 Se ha de apreciar que el grupo Y en los compuestos de fórmulas (I), (II), (IV), (VI) y (XVI) se puede interconvertir usando métodos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica (véase, por ejemplo, Smith, M.B. and March, J., *Advanced Organic Chemistry*, 5<sup>ta</sup> Edición 2001, John Wiley & Sons). Por ejemplo, si Y es NO<sub>2</sub>, se puede convertir a Y es NH<sub>2</sub> por reducción con un agente de reducción tal como cloruro de estaño (II), adecuadamente en acetato de

etilo (EtOAc). Cuando Y es -NHCO-alquilo C<sub>1-4</sub> o -NHSO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, estos compuestos se pueden preparar por acilación o sulfonilación en la que Y es NH<sub>2</sub> con TCO-alquilo C<sub>1-4</sub> o TSO<sub>2</sub>R<sup>d</sup> respectivamente, donde T es un grupo saliente adecuado tal como se definió anteriormente. Cuando los compuestos de fórmulas (I), (II), (IV), (VI) y (XVI) contienen un grupo reactivo a reactivos usados durante el procedimiento de interconversión de Y, dicho grupo se puede proteger bajo condiciones estándar usando métodos conocidos en la técnica. 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).

La persona con experiencia en la técnica ha de apreciar que los compuestos de fórmula (I) o su solvato se pueden sintetizar a partir de intermedios apropiados vía procedimientos de química de fase sólida.

Aquellos con experiencia en la técnica apreciarán que en la preparación del compuesto de fórmula (I) o su solvato puede ser necesario y/o conveniente proteger uno o más grupos sensibles en la molécula o el intermedio apropiado para prevenir reacciones colaterales indeseables. Los grupos protectores adecuados para uso de acuerdo con la presente invención son bien conocidos por los expertos en la técnica y se pueden utilizar de manera convencional. Véase, por ejemplo, "Protective groups in organic synthesis" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts (John Wiley & sons 1991) o "Protecting Groups" por P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994). 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 hidroxilo adecuados pueden incluir, por ejemplo, grupos alquil sililo, tales como trimetilsililo o terc-butildimetilsililo; éteres alquílicos tales como tetrahidropiranilo o terc-butilo; o ésteres tales como acetato.

Diversos compuestos intermedios utilizados en el procedimiento anteriormente mencionado, incluyendo, aunque sin limitarse a ello, determinados compuestos de fórmulas (II), (IV), (VI), (XII), (XIV), (XV) y (XVI), constituyen otro aspecto de la presente invención.

La presente invención será ahora ilustrada adicionalmente por los Ejemplos anejos que no deberán interpretarse como limitativos del alcance de la invención en modo alguno.

## Ejemplos

### 35 Abreviaturas

THF	tetrahidrofurano
DCM	Diclorometano
DMF	N,N-Dimetilformamida
MeCN	Acetonitrilo
45 DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
PS	Polímero soportado
CBZ	carbobenciloxi
50 Br	ancho
M	multiplete
55 q	cuartete
s	singlete
t	triplete
60 d	doblete

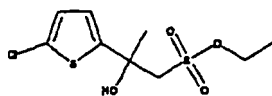
65



## ES 2 276 307 T3

### Intermedio 1

5



### 2-(5-Cloro-2-tienil)-2-hidroxi-1-propanosulfonato de etilo

10

Se añadió gota a gota una disolución de metanosulfonato de etilo (4,97 g) en THF (20 ml) a una disolución de hexametildisililamida de litio (42,0 ml de disolución 1 M en THF más 20 ml de THF) a  $-78^{\circ}\text{C}$  bajo nitrógeno, y la disolución se agitó durante 30 min. Se añadió una disolución de 2-acetil-5-clorotiofeno (6,75 g) en THF (70 ml) a esto durante 15 min y la temperatura se mantuvo a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 90 min. La reacción se enfrió repentinamente con cloruro de amonio saturado acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera; se secaron (sobre sulfato de magnesio) y se concentraron a presión reducida para producir un aceite bruto que se purificó por cromatografía Biotage<sup>TM</sup> (sílice, eluyendo con éter-ciclohexano 1:3) para proveer el compuesto del título (10,9 g) como un aceite incoloro.

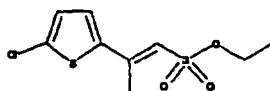
15

20

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,79(1H, d), 6,73(1H, d), 4,26(2H, m), 4,14(1H, s), 3,32(1H, d), 3,52(1H, d), 1,8(3H, s), 1,36(3H, t).

### Intermedio 2

25



30

### (*E*)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propeno-1-sulfonato de etilo

Se enfrió una disolución del Intermedio 1 (10,9 g) en DCM (300 ml) hasta  $0^{\circ}\text{C}$  bajo nitrógeno, al cual se le añadió gota a gota ácido metanosulfónico (15,0 ml). Después de agitar durante 90 min, se añadió bicarbonato sódico saturado acuoso, seguido de agua y salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se retroextrajo con DCM; las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron (sobre sulfato de magnesio) y se concentraron a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó usando cromatografía Biotage<sup>TM</sup> (sílice, cloroformo eluyente y éter *tert*-butilmetílico al 15% en ciclohexano) para proveer el compuesto del título (2,9 g) como un sólido cristalino blanco.

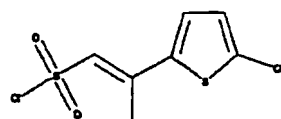
35

40

<sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,16(1H, d), 6,92(1H, d), 6,47(1H, d), 4,26(2H, q), 2,50(3H, d), 1,42(3H, t).

### Intermedio 3

45



50

### Cloruro de (*E*)-2-(5-cloro-2-tienil)-1-propeno-1-sulfonilo

Se añadió yoduro de tetrabutilamonio (4,03 g) a una disolución del Intermedio 2 (2,9 g) en acetona (180 ml) bajo nitrógeno y la disolución se calentó a reflujo durante 17 h. La disolución se enfrió y concentró a presión reducida para producir un sólido amarillo-marrón. Esto se agitó en oxocloruro de fósforo (30 ml) a temperatura ambiente durante 3,5 h, después de lo cual los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se co-evaporó dos veces con tolueno. El residuo se purificó usando cromatografía Biotage<sup>TM</sup> (sílice, eluyendo con ciclohexano y ciclohexano: éter dietílico 1:1) para producir el compuesto del título (2,1 g) como un sólido cristalino amarillo.

55

60

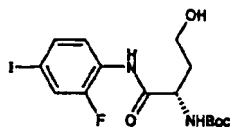
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,31(1H, d), 6,99(1H, d), 6,96(1H, q), 2,64(3H, d).

65

## ES 2 276 307 T3

### Intermedio 4

5



10 *((1S)-1-[(2-Fluoro-4-yodofenil)aminocarbonyl]-3-hidroxiopropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo*

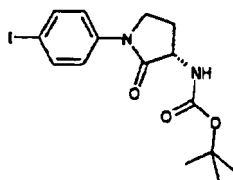
15 Se trató gota a gota una disolución de 2-fluoro-4-yodoanilina (7,11 g) en DCM anhidro (40 ml) bajo N<sub>2</sub> a 0°C con trimetilaluminio (2 N en heptano; 15 ml). La mezcla se dejó agitar durante 30 min antes de añadir gota a gota una disolución de *tert*-butil (3S)-2-oxotetrahidrofuran-3-ilcarbamato (5,03 g), en DCM anhidro (35 ml). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h, antes de enfriar rápidamente con ácido cítrico acuoso al 10% (10 ml). Se añadió luego tartrato de sodio y potasio saturado acuoso (100 ml) con agitación, seguido de separación de las capas orgánica y acuosa. La capa orgánica se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía Biotage™ (sílice, eluyendo con ciclohexano: acetato de etilo 3:2) para proveer un sólido blanquecino que fue una mezcla inseparable (c. 1:2) del material de partida y el

20 compuesto del título (5,55 g).

Espectro de masas: Experimental: MH<sup>+</sup> 439.

### Intermedio 5

25



30

35 *[(3S)-1-(2-Fluoro-4-yodofenil)-2-oxo-3-pirrolidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo*

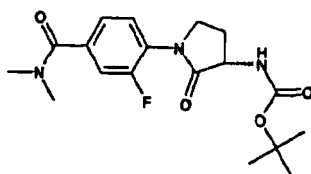
A una disolución del Intermedio 4 bruto (5,55 g) y tri-*n*-butilfosfina (3,49 ml) en THF anhidro (100 ml) bajo N<sub>2</sub> a 0°C se le añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina sólida (3,53 g). La disolución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se diluyó luego con ciclohexano (100 ml) y el precipitado se filtró. El filtrado se concentró luego a presión reducida y el residuo se purificó usando cromatografía Biotage™ (sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo 2:1) para proveer el compuesto del título (2,93 g) como un sólido blanco.

40

Espectro de masas: Experimental: MH<sup>+</sup> 421.

### Intermedio 6

45



50

55 *((3S)-1-[4-[(Dimetilamino)carbonil]-2-fluorofenil]-2-oxo-3-pirrolidinil)carbamato de 1,1-dimetiletilo*

Se trató una disolución del Intermedio 5 (0,6 g) en DMF seca (8 ml) con dimetilamina (2 N en tetrahidrofuran) (3,56 ml) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,06 g). Se burbujeó gas monóxido de carbono por la mezcla durante 10 min y la reacción se calentó luego hasta 80°C, durante 18 h, a presión de monóxido de carbono positiva. La reacción enfriada se concentró a presión reducida, dividiendo el residuo entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó (sobre sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para proveer material bruto que se disolvió en DCM mínimo y se cargó a un SPE con fase de sílice pre-acondicionada (eluyendo con ciclohexano: acetato de etilo 10:1, 5:2 y acetato de etilo puro) para proveer el compuesto del título (0,188 g) como un polvo blanco.

60

65 Espectro de masas: Experimental: MH<sup>+</sup> 366.

## ES 2 276 307 T3

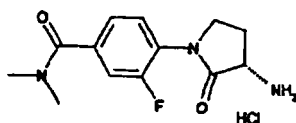
### Procedimiento alternativo al Intermedio 6

A una disolución del Intermedio 13 (0,905 g) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (0,57 g) y 1-hidroxibenzotriazol (0,4 g). La mezcla se agitó durante 30 min, se trató con una disolución de dimetilamina (1,5 ml, 2 N) en tetrahidrofurano y luego se agitó durante 17 h. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico (2 N), la fase orgánica se separó y se lavó con carbonato de hidrógeno sódico (disolución saturada) y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proveer el compuesto del título (0,71 g) como un sólido blanco.

Espectro de masas: Experimental: MH<sup>+</sup>366

H.p.l.c. Rt 2,44 min.

### Intermedio 7

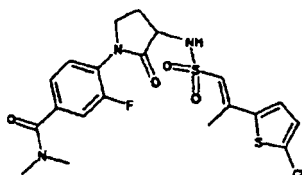


### Hidrocloruro de 4-[(3S)-3-amino-2-oxo-1-pirrolidinil]-3-fluoro-N,N-dimetil-benzamida

Se agitó una disolución del Intermedio 6 (0,188 g) en ácido clorhídrico 4 N en dioxano (8 ml) durante 2 h a 0°C antes de permitir que se calentara hasta temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida para proveer el compuesto del título (0,183 g) como un polvo amarillo.

Espectro de masas: Experimental: MH<sup>+</sup>266.

### Intermedio 8



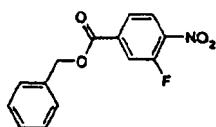
### 4-[(3S)-3-(((1E)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il)sulfonyl)amino)-2-oxo-1-pirrolidinil]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida

Una suspensión del Intermedio 7 (0,043 g) en MeCN seco (6 ml) a 0°C se trató con DIPEA (0,025 ml) y piridina (0,014 ml), agitando durante 5 min. Se añadió el Intermedio 3 (0,143 g), en 2 porciones, agitando la reacción durante 1 h, antes de calentar hasta temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se concentró a presión reducida, el residuo entre DCM y bicarbonato sódico saturado acuoso. La capa orgánica separada se secó (sulfato magnésico) y se concentró a presión reducida para proveer un residuo que se purificó vía prep automática dirigida a masas para proveer el compuesto del título (0,038 g) como un polvo blanco.

Espectro de masas: Experimental: MH<sup>-</sup>484.

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

### Intermedio 9



### 3-Fluoro-4-nitrobenzoato de fenilmetilo

Se enfrió una suspensión de ácido 3-fluoro-4-nitrobenzoico (33,0 g) en DMF anhidra (300 ml) hasta 0°C, se trató con bicarbonato sódico (13,5 g) y se agitó durante 30 min. La mezcla se trató gota a gota con bencil bromuro (19,0 ml), se agitó otros 30 min, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente mientras se agitaba durante toda la noche

## ES 2 276 307 T3

(18 h). La disolución anaranjada resultante se evaporó a presión reducida y el residuo se dividió entre acetato de etilo (1200 ml) y carbonato sódico saturado acuoso (1600 ml). La capa orgánica se dividió en 2 porciones de 600 ml y cada una se lavó con agua (2 x 500 ml), salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro, luego se filtró. Los filtrados se combinaron y evaporaron a presión reducida para proveer el compuesto del título (38,2 g) como un aceite anaranjado que se cristalizó en reposo toda la noche.

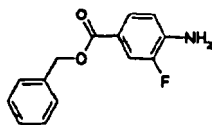
$^1\text{H RMN}$  en  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  8,11 (dd, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,48-7,37 (5H), 5,41 (s, 2H).

H.p.l.c. Rt 3,45 min.

10

Intermedio 10

15



20

*4-Amino-3-fluorobenzoato de fenilmetilo*

25

Se trató una disolución del Intermedio 9 (38,2 g) en acetato de etilo (1500 ml) con cloruro de estaño dihidratado (156,5 g) durante 10 min. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 2,5 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (1000 ml) y se trató cuidadosamente con agua (1500 ml) y bicarbonato sódico saturado acuoso (1500 ml). La suspensión espesa resultante se agitó durante 10 min, luego se filtró a través de una almohadilla de celita filteraid. El recipiente de reacción y la almohadilla del filtro se lavaron luego con acetato de etilo (500 ml) y agua (200 ml). Los filtrados combinados se dividieron, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 1000 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron para proveer el compuesto del título (33,7 g) como un aceite anaranjado que se cristalizó en reposo durante toda la noche.

30

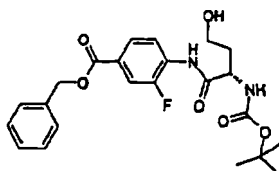
Espectro de masas: Experimental:  $\text{MH}^+$  246.

H.p.l.c. Rt 3,25 min.

35

Intermedio 11

40



45

*4-[(N-[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil]-L-homoseril)amino]-3-fluorobenzoato de fenilmetilo*

50

Se trató gota a gota una disolución del Intermedio 10 (5,53 g) en DCM anhidro (40 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 35 min con trimetil-aluminio (2 molar en heptano, 13,5 ml). Se utilizaron un índice de adición lento y un baño de agua para prevenir que la temperatura de reacción se elevara por encima de 30°C durante la adición. La mezcla se agitó durante 30 min, luego se trató con una disolución de [(3S)-2-oxotetrahydro-3-furanyl]carbamato de 1,1-dimetiletilo (3,87 g) en DCM anhidro (40 ml), y la mezcla final se agitó durante 20 h antes de enfriar rápidamente por adición cuidadosa de disolución de ácido cítrico al 5% (100 ml). Se formó un precipitado fino que se filtró a través de un almohadilla de celita filteraid, se lavó con agua (50 ml) y DCM (100 ml). Los filtrados combinados se dividieron, la capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de tartrato de potasio y sodio (Sal de Rochelle) (50 ml), salmuera (50 ml), luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para proveer un aceite amarillo bruto (7,45 g). La purificación por cromatografía Quad Biotage™ (2 x 90 g Si) eluyendo con metanol al 1% en DCM produjo el compuesto del título (2,11 g) como una espuma de color amarillo pálido.

55

60

Espectro de masas: Experimental:  $\text{MH}^+$  447.

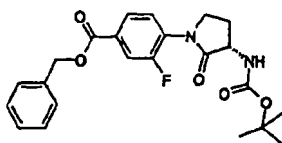
H.p.l.c. Rt 3,27 min.

65

## ES 2 276 307 T3

### Intermedio 12

5



### 10 4-[(3S)-3-((1,1-Dimetiletil)oxi)carbonil]amino)-2-oxo-1-pirrolidinil]-3-fluorobenzoato de fenilmetilo

Se enfrió una disolución de 1,1'(azodicarbonil)dipiperidina (1,42 g) en THF anhidro (15 ml) bajo nitrógeno hasta 0°C y se trató con tri-n-butilfosfina (1,40 ml), produciendo una disolución de color amarillo profundo que se agitó durante 20 min. La disolución ahora clara se trató con una disolución del Intermedio 11 (2,10 g) en THF anhidro (15 ml), proporcionando una mezcla viscosa. Se siguió agitando durante 30 min por debajo de 5°C y luego durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió rápidamente por adición cautelosa de ácido cítrico al 5% (20 ml), luego se diluyó con salmuera (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y evaporaron a presión reducida para proveer un sólido blanco (5,2 g). La purificación por cromatografía Biotage™ (90 g, Si) eluyendo con ciclohexano:EtOAc (3:1) proporcionó el compuesto del título (2,00 g) como un sólido blanco.

20

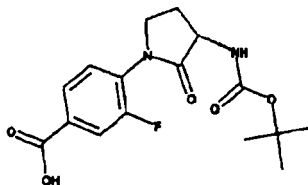
Espectro de masas: Experimental: MH<sup>+</sup> 429.

H.p.l.c. Rt 3,38 min.

25

### Intermedio 13

30



35

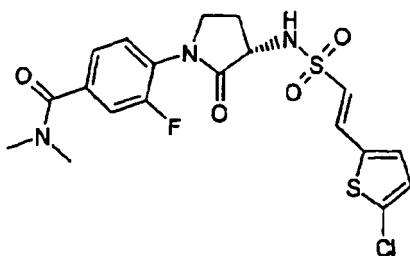
### Ácido 4-[(3S)-3-((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil]amino)-2-oxo-1-pirrolidinil]-3-fluorobenzoico

Se añadió cuidadosamente una disolución del Intermedio 12 (0,5 g) en etanol (15 ml) a paladio/carbono (tipo Degussa E101NE/W) (0,05 g) en un matraz que había sido previamente purgado con nitrógeno. La mezcla se agitó luego en una atmósfera de hidrógeno durante 6 h, después de lo cual la mezcla se purgó con nitrógeno y se filtró cuidadosamente a través del agente del filtro (Celite 545), lavando la almohadilla del filtro con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida para proveer el compuesto del título (0,396 g) como un sólido gris.

45 Espectro de masas: Experimental: MH<sup>+</sup> 339.

### Intermedio 14

50



55

### 60 4-[(3S)-3-((E)-2-(5-Cloro-2-tienil)etenil)sulfonylamino)-2-oxo-1-pirrolidinil]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida

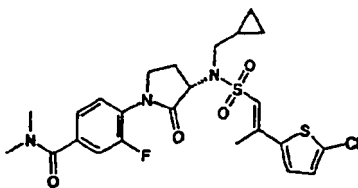
Se preparó el compuesto del título a partir del Intermedio 7 y cloruro de (E)-2-(5-cloro-2-tienil)etenosulfonilo, usando el procedimiento sintético descrito para el Intermedio 8.

65 Espectro de masas: Experimental: MH<sup>-</sup> 470.

H.p.l.c. Rt 2,89 min.

## ES 2 276 307 T3

### Ejemplo 1



4-((3S)-3-(((1E)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il)sulfonyl)(ciclopropilmetil)-amino)-2-oxo-1-pirrolidinil)-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida

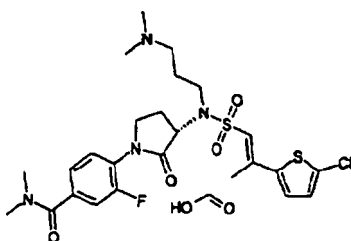
A un recipiente de reacción (tubo altech) que contenía DCM (1 ml) se le añadieron el Intermedio 8 ( $6,1 \times 10^{-5}$  mol), ciclopropilmetanol ( $6,1 \times 10^{-5}$  mol) y PS-trifenilfosfina (40 mg, 1,6 mmol/g). Después de agitar la mezcla de reacción durante 5 min, se añadió (*E*)-1,2-diazenodicarboxilato de bis(1,1-dimetiletilo) ( $6,1 \times 10^{-5}$  mol). La reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron hasta 3 equivalentes adicionales de reactivos para completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó y luego se purificó por preparación automática dirigida a masas, luego Strata Fenilo SPE, para proveer el compuesto del título (0,0162 g) como una goma clara.

Espectro de masas: Experimental:  $MH^+$  540.

H.p.l.c. Rt 3,36 min.

Usando una química similar, se prepararon los siguientes compuestos:

### Ejemplo 2



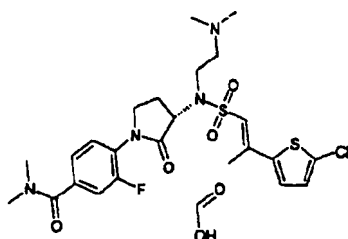
4-((3S)-3-(((1E)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il)sulfonyl)[3-(dimetilamino)propil]amino)-2-oxo-1-pirrolidinil)-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida formate (es decir; 4-((3S)-3-(((1E)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il)sulfonyl)-[3-(dimetil-amino)propil]amino)-2-oxo-1-pirrolidinil)-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida de ácido fórmico)

La reacción se llevó a cabo en DCM y el producto se purificó por prep. automática dirigida a masas.

Espectro de masas: Experimental:  $MH^+$  571.

H.p.l.c. Rt 2,44 min.

### Ejemplo 3



Formiato de 4-((3S)-3-(((1E)-2-(5-cloro-2-tienil)-1-propen-1-il)sulfonyl)[2-(dimetilamino)etil]amino)-2-oxo-1-pirrolidinil)-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida

La reacción se llevó a cabo en THF y luego se purificó por HPLC preparativa seguida de Strata Fenilo SPE.

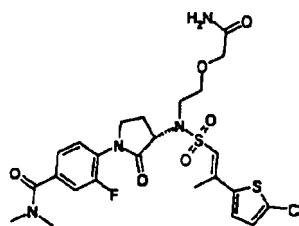
Espectro de masas: Experimental:  $MH^+$  557.

H.p.l.c. Rt 2,41 min.

## ES 2 276 307 T3

### Ejemplo 4

5



10

4-[(3S)-3-({2-[(2-Amino-2-oxoetil)oxi]etil}{[(1E)-2-(t-cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil}amino)-2-oxo-1-pirrolidinil]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida

15

La reacción se llevó a cabo en THF y luego se purificó como se describió en el Ejemplo 3.

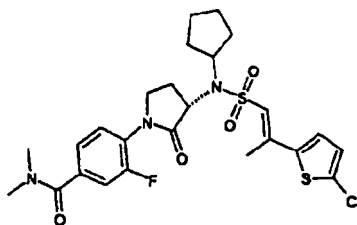
Espectro de masas: Experimental: MH<sup>+</sup> 587.

20

H.p.l.c. Rt 2,85 min.

### Ejemplo 5

25



30

4-[(3S)-3-(((1E)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil)(ciclopentil)amino]-2-oxo-1-pirrolidinil]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida

35

La reacción se llevó a cabo en DCM y luego se purificó como se describió en el Ejemplo 3.

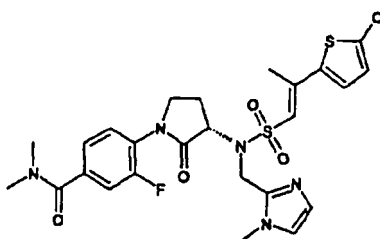
Espectro de masas: Experimental: MH<sup>+</sup> 554.

40

H.p.l.c. Rt 3,46 min.

### Ejemplo 6

45



50

4-((3S)-3-(((1E)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil){[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]amino}-2-oxo-1-pirrolidinil)-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida

55

La reacción se llevó a cabo en THF y luego se purificó como se describió en el Ejemplo 3.

Espectro de masas: Experimental: MH<sup>+</sup> 580.

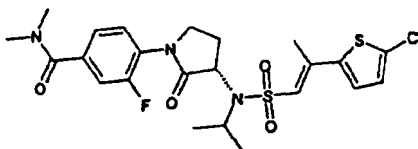
60

H.p.l.c. Rt 2,49 min.

65

## Ejemplo 7

5



10

4-((3S)-3-(((1E)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil)(1-metiletil)amino]-2-oxo-1-pirrolidinil)-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida

La reacción se llevó a cabo en THF y luego se purificó como se describió en el Ejemplo 3.

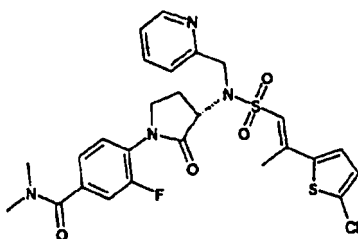
15

Espectro de masas: Experimental: MH<sup>+</sup> 528.

H.p.l.c. Rt 3,32 min.

## 20 Ejemplo 8

25



30

4-((3S)-3-(((1E)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil)(2-piridinilmetil)-amino]-2-oxo-1-pirrolidinil)-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida

35

La reacción se llevó a cabo en THF y luego se purificó como se describió en el Ejemplo 3.

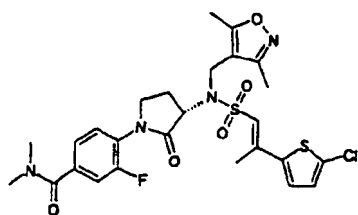
Espectro de masas: Experimental: MH<sup>+</sup> 577.

H.p.l.c. Rt 3,13 min.

40

## Ejemplo 9

45



50

4-((3S)-3-(((1E)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil)[(3,5-dimetil-4-isoxazolil)metil]amino)-2-oxo-1-pirrolidinil)-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida

55

La reacción se llevó a cabo en THF y luego se purificó como se describió en el Ejemplo 1.

Espectro de masas: Experimental: MH<sup>+</sup> 595.

60

H.p.l.c. Rt 3,23 min.

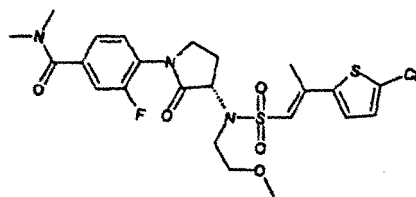
65



ES 2 276 307 T3

Ejemplo 10

5  
10



4-((3S)-3-(((1E)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il)sulfonyl)[2-(metiloxi)etil]-amino)-2-oxo-1-pirrolidinil]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida

15  
20

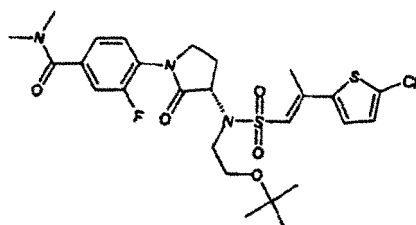
La reacción se llevó a cabo en THF y luego se purificó como se describió en el Ejemplo 3.

Espectro de masas: Experimental: MH<sup>+</sup> 544.

H.p.l.c. Rt 3,20 min.

Ejemplo 11

25  
30



4-[(3S)-3-(((1E)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il)sulfonyl)]-2-[(1,1-dimetiletil)oxi]-etilamino)-2-oxo-1-pirrolidinil]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida

35  
40

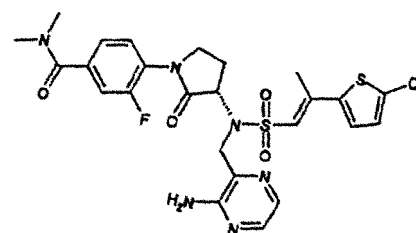
La reacción se llevó a cabo en THF y luego se purificó como se describió en el Ejemplo 3.

Espectro de masas: Experimental: MH<sup>+</sup> 586.

H.p.l.c. Rt 3,51 min.

Ejemplo 12

45  
50



4-[(3S)-3-((3-Amino-2-pirazinil)metil)]-2-(((1E)-2-(5-cloro-2-tienil)-1-propen-1-il)sulfonyl)amino)-2-oxo-1-pirrolidinil]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida

55  
60

La reacción se llevó a cabo en THF y luego se purificó como se describió en el Ejemplo 3.

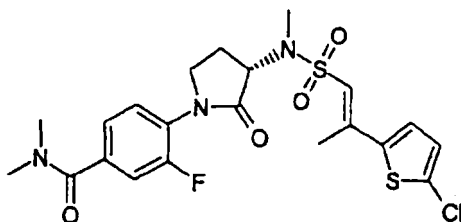
Espectro de masas: Experimental: MH<sup>+</sup> 593.

H.p.l.c. Rt 3,04 min.

65

## ES 2 276 307 T3

### Ejemplo 13



4-((3S)-3-(((1E)-2-(5-Chloro-2-tienil)-1-propen-1-il)sulfonyl)(metil)amino]-2-oxo-1-pirrolidinil)-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida

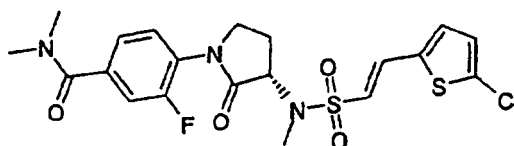
Se agitó una mezcla del Intermedio 8 (0,047 g), azodicarboxilato de N,N-di-terc-butilo (0,033 g) y trifetilfosfina (0,038 g) en THF seco (1 ml) a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió metanol anhidro (0,035 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 63 h y luego se evaporó *in vacuo*. El producto bruto resultante se purificó por h.p.l.c. preparativa dirigida a masas y las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron *in vacuo* para eliminar la mayor parte del disolvente orgánico. La disolución acuosa resultante se liofilizó para proveer el compuesto del título como un sólido blanco esponjoso (0,037 g).

Espectro de masas: Experimental: MH<sup>+</sup> 500.

H.p.l.c. Rt 3,13 min.

<sup>1</sup>H-RMN δ (CDCl<sub>3</sub>) 2,27-2,40 (m, 1H), 2,50 (d, 3H), 2,51-2,61 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,71-3,79 (m, 1H), 3,83-3,92 (m, 1H), 5,00 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,46 (t, 1H).

### Ejemplo 14



4-((3S)-3-(((1E)-2-(5-Chloro-2-tienil)etenil)sulfonyl)(metil)amino]-2-oxo-1-pirrolidinil)-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida

Se trató una disolución del Intermedio 14 (0,028 g) en DMF seca (3 ml) con carbonato de potasio (0,050 g) y yoduro de metilo (0,025 g) y se agitó a 40°C en un vial reactivo durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, dividiendo el residuo entre cloroformo y bicarbonato de sodio saturado acuoso. La capa orgánica separada se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró a presión reducida para proveer el producto bruto que se purificó vía h.p.l.c. preparativa dirigida a masas para proporcionar el compuesto del título (0,015 g) como un polvo blanco.

Espectro de masas: Experimental: MNH<sub>4</sub><sup>+</sup> 505.

H.p.l.c. Rt 3,04 min.

<sup>1</sup>H RMN (MeOD): 2,38 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,76 (t ancho, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,98 (t ancho, 1H).

### Ensayo *in vitro* para inhibición del Factor Xa

Se ensayó la actividad inhibidora del Factor Xa de los compuestos de la presente invención 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 disolución madre 10 mM en dimetilsulfóxido a concentraciones apropiadas. El ensayo se realizó a temperatura ambiente usando tampón que consistía en: Tris-HCl 50 mM, NaCl 150 mM, CaCl<sub>2</sub> 5 mM, pH 7,4, que contenía el Factor Xa humano (conc. final de 0,0003 U.ml<sup>-1</sup>). El compuesto y la enzima se preincubaron durante 15 min antes de la adición al sustrato (conc. final de 10 μM). La reacción se detuvo después de 3 h con la adición de H-D-Phe-Pro-Arg-Clorometilcetona. Se usó un fluorímetro LJM-Analyst para controlar la fluorescencia con 485 nm excitación/535 nm emisión. Para obtener valores CI<sub>50</sub>, los datos se analizaron usando ActivityBase® y XLfit®.

## ES 2 276 307 T3

### *Cálculo de valores $K_i$*

El valor  $K_i$  para el ensayo anterior se puede obtener dividiendo el valor  $CI_{50}$  por 1,6.

5 Se descubrió que todos los compuestos del Ejemplo sintético ensayados por el ensayo *in vitro* anteriormente descrito exhibían actividad inhibitoria del Factor Xa. Preferiblemente, los compuestos tienen un valor  $K_i$  inferior a 0,1  $\mu M$  (Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Más preferiblemente, los compuestos tienen un valor  $K_i$  inferior a 100 nM (Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Más preferiblemente, los compuestos tienen un valor  $K_i$  inferior a 10 nM (Ejemplos 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14).

10

### *Método para medición del tiempo de protrombina (PT)*

Se recogió sangre en una disolución de citrato sódico (relación 9: 1) para producir una concentración final de 0,38% citrato. Se generó plasma por centrifugación de las muestras de sangre citradas a 1200 x g durante 20 min a 15 4°C y se conservó a -20°C hasta el uso. El análisis PT se realizó usando plasma combinado de 4 donantes separados (2 hombres y 2 mujeres).

La prueba PT se realizó usando un Analizador de Coagulación BCS (Dade Behring). Para el ensayo, se combinaron 50  $\mu l$  de plasma que contenía el compuesto de prueba a concentraciones entre 0,03 y 100  $\mu M$  (elaboradas a partir de una disolución madre 100  $\mu M$  que contenía DMSO al 1% en plasma) con 100  $\mu l$  de Tromboplastina C Plus (Dade Behring). Tras la adición de los reactivos, se controló la absorbancia a 405 nm y se determinó el tiempo hasta la formación de coágulos (el intervalo normal para plasma humano es 10,6-12,4 segundos).

Se descubrió que todos los compuestos del Ejemplo sintético ensayados por el ensayo previamente descrito exhiben actividad.

### *Métodos analíticos y de purificación generales*

#### *Método LC/MS*

30

Se realizó la HPLC analítica en una columna Supelcosil LCABZ+PLUS (3  $\mu m$ , 3,3 cm x 4,6 mm ID) eluyendo con 0,1%  $HCO_2H$  y acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A), y 95% acetonitrilo y 0,05%  $HCO_2H$  en agua (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución 0-0,7 minutos 0%B, 0,7-4,2 minutos 0→100%B, 4,2-5,3 minutos 100%B, 5,3-5,5 minutos 100→0%B a un caudal de 3 ml/minutos (Sistema 1). Los espectros de masas (MS) se registraron en un espectrómetro de masas Fisons VG Platform usando ionización positiva por electropulverización [(ES+ve para producir  $MH^+$  y  $M(NH_4)^+$  iones moleculares] o ionización negativa por electropulverización [(ES-ve para producir  $(M-H)^-$  ión molecular].

Los espectros de  $^1H$  RMN se registraron usando un espectrómetro Bruker DPX 400MHz que usa tetrametilsilano como el estándar externo.

Cromatografía Biotage™ se refiere a la purificación realizada usando un equipo comercializado por Dyax Corporation (bien Flash 40i o Flash 150i) y cartuchos pre-rellenados con KPSil.

Preparación automática dirigida a masas se refiere a métodos en los que el material se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en una columna HPLCABZ+ 5  $\mu m$  (5 cm x 10 mm i.d.) con 0,1%  $HCO_2H$  en agua y 95% MeCN, 5% agua (0,5%  $HCO_2H$ ) utilizando las siguientes condiciones de elución en gradiente: 0-1,0 minutos 5%B, 1,0-8,0 minutos 5→30%B, 8,0-8,9 minutos 30%B, 8,9-9,0 minutos 30→95%B, 9,0-9,9 minutos 95%B, 9,9-10 minutos 95→0%B a un caudal de 8 ml minutos<sup>-1</sup> (Sistema 2). El recolector de fracciones Gilson 202 estaba accionado por un espectrómetro de masas VG Platform para detectar la masa de interés.

H.P.L.C preparativa se refiere a métodos en los que el material se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en una columna HPLCABZ+ 5  $\mu m$  (10 cm x 21,2 mm i.d.) con 0,1%  $HCO_2H$  en agua (A) y MeCN (0,5%  $HCO_2H$ ) (B) utilizando condiciones de elución en gradiente genéricas expresadas como gradiente "x a y" con el siguiente sistema en gradiente: 0-1,45 minutos x%B, 1,45-20 minutos x→y%B, 20-24 minutos y→95%B, 24-30 minutos 95%B, 32-34 minutos 95→x%B a un caudal de 8 ml minutos<sup>-1</sup>. El recolector de fracciones Gilson 233 estaba accionado por UV (254 nm).

SPE (extracción en fase sólida) se refiere al uso de cartuchos comercializados por International Sorbent Technology Ltd.

Strata Fenilo SPE se refiere al uso de cartuchos comercializados por Phenomenex. El compuesto se cargó a un cartucho previamente acondicionado con MeCN y se equilibró con MeCN al 5% en agua. El compuesto se eluyó con 0,1%  $HCO_2H$  en agua y MeCN (0,5%  $HCO_2H$ ) en un gradiente adecuado sobre Combiflash Optix 10.

65

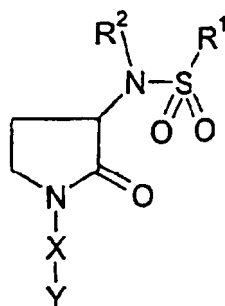
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

5

10

15



(I)

20

en la que:

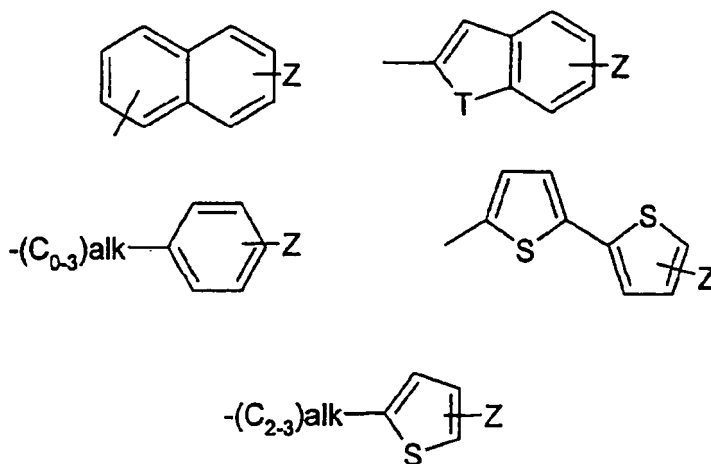
R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre:

25

30

35

40



45

donde cada anillo contiene opcionalmente otro heteroátomo N,

Z representa un sustituyente halógeno opcional, alk representa alquileo o alquenileo,

T representa S, O o NH;

50

R<sup>2</sup> representa -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>1-3</sub>-CN, -alquil C<sub>0-3</sub>-R<sup>c</sup>, -alquil C<sub>1-3</sub>-R<sup>f</sup>, -alquil C<sub>2-3</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -alquil C<sub>2-3</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>2-3</sub>-O-alquil C<sub>1-3</sub>-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, con la salvedad de que R<sup>2</sup> no representa alquilmorfolino C<sub>2-3</sub>;

55

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> representan independientemente hidrógeno, -alquilo C<sub>1-6</sub> o, junto con el átomo N al que están unidos, forman un anillo heterocíclico no aromático de 5, 6 ó 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N o S, opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-4</sub>, y opcionalmente el heteroátomo S está sustituido con O, es decir, representa S(O)<sub>n</sub>;

R<sup>c</sup> representa -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

60

R<sup>f</sup> representa fenilo o un anillo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros, que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, opcionalmente sustituido con 0 a 2 grupos seleccionados entre-alquilo C<sub>1-4</sub> o -NH<sub>2</sub>, y opcionalmente el heteroátomo S o N está sustituido con O, es decir, representa S(O)<sub>n</sub> o N-óxido;

n representa 0-2;

65

X representa fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados entre: halógeno, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alquenilo C<sub>2-4</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -alquil C<sub>0-4</sub>-OR<sup>e</sup>, -C(O)R<sup>d</sup> y -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

## ES 2 276 307 T3

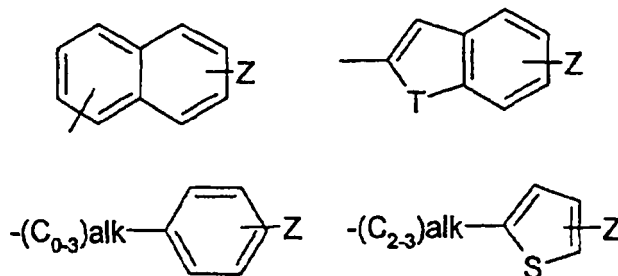
R<sup>e</sup> representa hidrógeno o -alquilo C<sub>1-6</sub>;

Y representa un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, halógeno, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -alqueno C<sub>2-4</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)(CHO), -NHCOC-alquilo C<sub>1-4</sub>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -C-alquil C<sub>0-4</sub>-OR<sup>e</sup>, -C(O)R<sup>d</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup> o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; y

R<sup>d</sup> representa -alquilo C<sub>1-6</sub>;

y/o su sal, solvato, éster o carbamato farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre:



donde cada anillo contiene opcionalmente otro heteroátomo N,

Z representa un sustituyente halógeno opcional, alk representa alquileno o alquenileno y

T representa S, O o NH.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R<sup>2</sup> representa -alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquil C<sub>0-3</sub>-R<sup>c</sup>, -alquil C<sub>1-3</sub>-R<sup>f</sup>, -alquil C<sub>2-3</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -alquil C<sub>2-3</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub> o -alquil C<sub>2-3</sub>-O-alquil C<sub>1-3</sub>-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R<sup>2</sup> representa -alquil C<sub>0-3</sub>-R<sup>c</sup>, -alquil C<sub>1-3</sub>-R<sup>f</sup>, -alquil C<sub>2-3</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub> o -alquil C<sub>2-3</sub>-O-alquil C<sub>1-3</sub>-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que X representa fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 0-2 grupos seleccionados entre: halógeno, -alquilo C<sub>1-4</sub> o -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que Y representa un sustituyente seleccionado entre -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N(alquil C<sub>1-4</sub>)(CHO) o -NHSO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre:

4-((3S)-3-[[[(1E)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil](ciclopropilmetil)-amino]-2-oxo-1-pirrolidinil]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;

4-((3S)-3-[[[(1E)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil][3-(dimetilamino)-propil]amino]-2-oxo-1-pirrolidinil]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;

4-((3S)-3-[[[(1E)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil][2-(dimetilamino)-etil]amino]-2-oxo-1-pirrolidinil]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;

4-[[3S]-3-([2-[(2-Amino-2-oxoetil)oxi]etil][[(1E)-2-(5-cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil]amino)-2-oxo-1-pirrolidinil]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;

4-((3S)-3-[[[(1E)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil](ciclopentil)-amino]-2-oxo-1-pirrolidinil]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;

4-((3S)-3-[[[(1E)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil][(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]amino]-2-oxo-1-pirrolidinil]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;

4-((3S)-3-[[[(1E)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil](1-metiletil)-amino]-2-oxo-1-pirrolidinil]-3-fluoro-N,N-dimetilbenzamida;

## ES 2 276 307 T3

4-((3*S*)-3-[[[(1*E*)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil](2-piridinilmetil)-amino]-2-oxo-1-pirrolidinil)-3-fluoro-*N,N*-dimetilbenzamida;

5 4-((3*S*)-3-[[[(1*E*)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil]((3,5-dimetil-4-isoxazolil)metil)amino]-2-oxo-1-pirrolidinil)-3-fluoro-*N,N*-dimetilbenzamida;

4-((3*S*)-3-[[[(1*E*)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil][2-(metiloxi)etil]-amino]-2-oxo-1-pirrolidinil)-3-fluoro-*N,N*-dimetilbenzamida;

10 4-((3*S*)-3-[[[(1*E*)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil]{2-[(1,1-dimetiletil)oxi]etil}amino)-2-oxo-1-pirrolidinil)-3-fluoro-*N,N*-dimetilbenzamida;

4-((3*S*)-3-[[[(3-Amino-2-pirazinil)metil]((1*E*)-2-(5-cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil]amino)-2-oxo-1-pirrolidinil)-3-fluoro-*N,N*-dimetilbenzamida;

15 4-((3*S*)-3-[[[(1*E*)-2-(5-Cloro-2-tienil)-1-propen-1-il]sulfonil](metil)amino]-2-oxo-1-pirrolidinil)-3-fluoro-*N,N*-dimetilbenzamida;

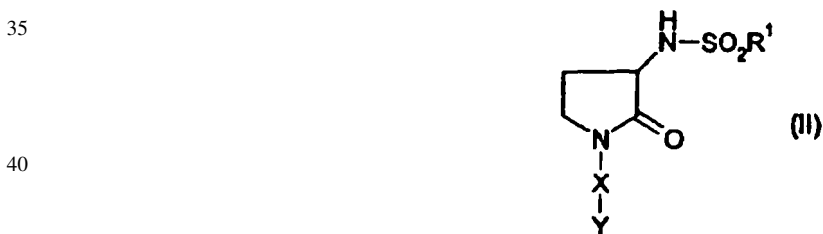
20 4-((3*S*)-3-[[[(1*E*)-2-(5-cloro-2-tienil)etenil]sulfonil](metil)amino]-2-oxo-1-pirrolidinil)-3-fluoro-*N,N*-dimetilbenzamida.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para uso en terapia.

25 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 junto con por lo menos 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 sufre de una enfermedad susceptible de alivio con un inhibidor del Factor Xa.

30 11. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III):



50 en la que  $R^2$  es -alquilo  $C_{1-6}$ , -alquil  $C_{1-3}$ -CN, -alquil  $C_{0-3}$ - $R^c$ , -alquil  $C_{1-3}$ - $R^f$ , -alquil  $C_{2-3}$ - $NR^aR^b$ , -alquil  $C_{2-3}$ -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -alquil  $C_{2-3}$ -O-alquil  $C_{1-3}$ -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, con la salvedad que  $R^2$  no representa alquilmorfolino  $C_{2-3}$ , y T es un grupo saliente adecuado.

55

60

65