



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 358 806**

(51) Int. Cl.:
C07D 213/64 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05802382 .1**

(96) Fecha de presentación : **25.10.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1814855**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **08.08.2007**

(54) Título: **Derivados de dicarboxamida y su empleo como inhibidores del factor Xa.**

(30) Prioridad: **03.11.2004 EP 04105465**
12.01.2005 EP 05100132

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.05.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.05.2011

(73) Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

(72) Inventor/es: **Boehringer, Markus;**
Groebe Zbinden, Katrin;
Haap, Wolfgang;
Hilpert, Hans;
Himber, Jacques;
Humm, Roland;
Iding, Hans;
Knopp, Dietmar;
Panday, Narendra;
Ricklin, Fabienne y
Stahl, Christoph, Martin

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

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).

DESCRIPCION

Derivados de dicarboxamida y su empleo como inhibidores del factor Xa

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



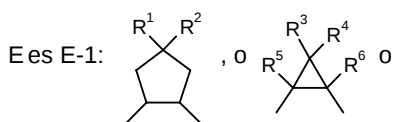
en la que

A es $-\text{CONH}-$ o $-\text{NHCO}-$;

10 B es fenilo o piridilo, estando dicho fenilo o piridilo opcionalmente sustituido, por uno o dos átomos de halógeno seleccionados independientemente del grupo constituido por cloro, flúor y bromo;;

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

15 Des fenilo, piridilo, tienilo, pirimidinilo, piridacinilo o indolilo, estando opcionalmente sustituido dicho fenilo, piridilo, tienilo, pirimidinilo, piridacinilo o indolilo por un átomo de halógeno seleccionado entre cloro y bromo;



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

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

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

25 R³ y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carboxilo, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, carbamoilo, (amino mono- o disustituido)-carbonilo, (arilo opcionalmente sustituido)-carbonilo, (heterociclilo opcionalmente sustituido)-carbonilo, (heteroarilo opcionalmente sustituido)-carbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, hidroxil-alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino mono- o disustituido)-alquilo C₁₋₆, (arilo opcionalmente sustituido)-alquilo C₁₋₆, (heterociclilo opcionalmente sustituido)-alquilo C₁₋₆, (heteroarilo opcionalmente sustituido)-alquilo C₁₋₆, (arilo opcionalmente sustituido)-alcoxi C₁₋₆, (heterociclilo opcionalmente sustituido)-alcoxi C₁₋₆, (heteroarilo opcionalmente sustituido)-alcoxi C₁₋₆, (heterociclilo opcionalmente sustituido)-alcoxi C₁₋₆ o

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

35 R⁵ y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, ciano, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, (alquenilo C₂₋₆)-carbonilo, (alquinoxil C₂₋₆)-carbonilo, hidroxil-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, carboxilo, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-carbonilo, aminocarbonilo, (heterociclilo opcionalmente sustituido)-carbonilo, (heteroarilo opcionalmente sustituido)-carbonilo o (arilo opcionalmente sustituido)-carbonilo;

40 R¹¹ y R¹² con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquenilo C₂₋₆; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 R³ y R⁴ con independencia entre sí son con preferencia hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carboxilo, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, carbamoilo, (amino mono- o disustituido)-carbonilo, (heterociclilo opcionalmente sustituido)-carbonilo, (heteroarilo opcionalmente sustituido)-carbonilo, arilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, hidroxil-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino mono- o disustituido)-alquilo C₁₋₆, (heterociclilo opcionalmente sustituido)-alquilo C₁₋₆, (heteroarilo opcionalmente sustituido)-alquilo C₁₋₆ o

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

R⁵ y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

50 R³ y R⁴ con independencia entre sí son con mayor preferencia hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carboxilo, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, (amino mono- o disustituido)-carbonilo, (heterociclilo opcionalmente sustituido)-carbonilo, arilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, hidroxil-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino mono- o disustituido)-alquilo C₁₋₆, (heterociclilo opcionalmente sustituido)-alquilo C₁₋₆, (heteroarilo opcionalmente sustituido)-alquilo C₁₋₆ o

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

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

10 Los compuestos de la fórmula (I) son compuestos activos e inhiben el factor de coagulación Xa. Por consiguiente, estos compuestos influyen en la coagulación de la sangre. Inhiben por tanto la formación de coágulos y pueden utilizarse para el tratamiento y/o la prevención de trastornos trombóticos, entre otros por ejemplo la trombosis arterial y venosa, la trombosis de venas profundas, la enfermedad oclusiva de arterias periféricas (PAOD), la angina de pecho inestable, el infarto de miocardio, la enfermedad de la arteria coronaria, la embolia pulmonar, la apoplejía (trombosis cerebral) debida a la fibrilación atrial, la inflamación y la arteriosclerosis. Tienen potencialmente un efecto beneficioso en el tratamiento del cierre vascular agudo asociado con la terapia trombolítica y la restenosis, p.ej. después de una angioplastia coronaria transluminal (PTCA) o de un injerto mediante "bypass" de las arterias coronarias y periféricas y en el mantenimiento de la patencia de accesos vasculares en pacientes con hemodiálisis de larga duración. Los inhibidores del factor Xa de esta invención pueden formar parte de una terapia de combinación con un anticoagulante que tenga un mecanismo de acción distinto o con un inhibidor de agregación plaquetaria o con un agente trombolítico. Estos compuestos tienen efecto además sobre células tumorales y previenen las metástasis. Por ello pueden utilizarse como agentes antitumorales.

25 Otros inhibidores del factor Xa, que estructuralmente no guardan relación con los compuestos de la presente invención, se han sugerido anteriormente para la inhibición de la formación de coágulos y para el tratamiento de enfermedades afines (WO 03/045912). Sin embargo, sigue habiendo demanda de nuevos inhibidores de factor Xa que desplieguen su acción con mejores propiedades farmacológicas, p.ej. una mejor selectividad con respecto al factor de coagulación Xa.

30 La presente invención proporciona los nuevos compuestos de la fórmula (I) que son inhibidores del factor Xa. Los compuestos de la presente invención inhiben de modo inesperado el factor de coagulación Xa y presentan además mejores propiedades farmacológicas, si se comparan con otros compuestos ya conocidos de la técnica.

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

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

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

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

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

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

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

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

El término "alcoxi C_{1-6} ", solo o en combinación con otros grupos, significa el grupo $R'-O-$, en el que R' es un alquilo C_{1-6} .

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

65 El término "arilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo fenilo o naftilo, con preferencia un grupo fenilo. El término "arilo opcionalmente sustituido" significa un grupo arilo descrito anteriormente, que está opcionalmente sustituido de una a cinco veces, con preferencia de una a tres veces por sustituyentes elegidos con

independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquil-sulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino-alquilo C₁₋₆, (amino mono- o disustituido)-alquilo C₁₋₆, nitro, ciano, acilo, carbamoilo, amino mono- o disustituido, aminocarbonilo, (amino mono- o disustituido)-carbonilo, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₆, (amino mono- o disustituido)-carbonil-alcoxi C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, carboxilo, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, aril-alcoxi C₁₋₆, heteroaril-alcoxi C₁₋₆, heterociclicil-alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonil-alcoxi C₁₋₆, carbamoil-alcoxi C₁₋₆ y carboxil-alcoxi C₁₋₆, seleccionado con preferencia entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino monosustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (amino disustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, nitro y ciano.

El término “heterociclilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto monocíclico no aromático, de tres a ocho átomos en el anillo, de cuyos átomos de anillo uno o dos son heteroátomos elegidos entre N, O y S(O)_n (en el que es un número entero de 0 a 2), los demás átomos del anillo son C. Uno o dos átomos de carbono del anillo del resto heterociclilo puede reemplazarse por un grupo carbonilo. El término “heterociclilo opcionalmente sustituido” significa un resto heterociclilo recién descrito, que está opcionalmente sustituido con independencia entre sí por uno, dos o tres sustituyentes, con preferencia uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino-alquilo C₁₋₆, (amino mono- o disustituido)-alquilo C₁₋₆, nitro, ciano, acilo, carbamoilo, amino mono- o disustituido, aminocarbonilo, (amino mono- o disustituido)-carbonilo, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₆, (amino mono- o disustituido)-carbonil-alcoxi C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, carboxilo, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, aril-alcoxi C₁₋₆, heteroaril-alcoxi C₁₋₆, heterociclicil-alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonil-alcoxi C₁₋₆, carbamoil-alcoxi C₁₋₆ y carboxil-alcoxi C₁₋₆, seleccionados con preferencia entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, acilo, alquilo C₁₋₆ sulfonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino monosustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (amino disustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, nitro, carbamoilo, (amino mono- o disustituido)-carbonilo, hidroxil-alquilo C₁₋₆, carboxilo, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo y ciano, con mayor preferencia seleccionados entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino monosustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (amino disustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, nitro y ciano.

El término “heteroarilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos de anillo, que tiene por lo un anillo aromático, que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo está situado en el anillo aromático. Uno o dos átomos de carbono del resto heteroarilo pueden reemplazarse por un grupo carbonilo. El término “heteroarilo opcionalmente sustituido” significa un grupo heteroarilo ya descrito, que está opcionalmente sustituido con independencia entre sí por uno, dos o tres sustituyentes, con preferencia uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino-alquilo C₁₋₆, (amino mono- o disustituido)-alquilo C₁₋₆, nitro, ciano, acilo, carbamoilo, amino mono- o disustituido, aminocarbonilo, (amino mono- o disustituido)-carbonilo, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₆, (amino mono- o disustituido)-carbonil-alcoxi C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, carboxilo, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, aril-alcoxi C₁₋₆, heteroaril-alcoxi C₁₋₆, heterociclicil-alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonil-alcoxi C₁₋₆, carbamoil-alcoxi C₁₋₆ y carboxil-alcoxi C₁₋₆, seleccionado con preferencia entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino monosustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (amino disustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, nitro, carbamoilo, (amino mono- o disustituido)-carbonilo, hidroxil-alquilo C₁₋₆, carboxilo, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo y ciano.

El término “fenilo opcionalmente sustituido” significa un grupo fenilo opcionalmente sustituido de una a cinco veces por sustituyentes, con preferencia de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino-alquilo C₁₋₆, (amino mono- o disustituido)-alquilo C₁₋₆, nitro, ciano, acilo, carbamoilo, amino mono- o disustituido, aminocarbonilo, (amino mono- o disustituido)-carbonilo, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₆, (amino mono- o disustituido)-carbonil-alcoxi C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, carboxilo, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, aril-alcoxi C₁₋₆, heteroaril-alcoxi C₁₋₆, heterociclicil-alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonil-alcoxi C₁₋₆, carbamoil-alcoxi C₁₋₆ y carboxil-alcoxi C₁₋₆, seleccionado con preferencia entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino monosustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (amino disustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, nitro y ciano.

Los términos “amino monosustituido” y “amino disustituido”, solos o en combinación con otros grupos, significan -NHR y -NRR', respectivamente, en los que R y R' se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, carbamoil-alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-sulfonilo, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-sulfonilo, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-tio, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (amino mono- o disustituido

por alquilo C₁₋₆)-carbonil-alquilo C₁₋₆, acilo, (haloalquil C₁₋₆)-carbonilo y (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, seleccionados con preferencia entre el grupo formado por hidroxil, alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, carbamoyl-alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-sulfonilo, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-sulfinilo, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-tio, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-carbonil-alquilo C₁₋₆, acilo y (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, seleccionados con preferencia entre el grupo formado por hidroxil, alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-sulfonilo, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-sulfinilo, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-tio, acilo y (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo.

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

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

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

"Grupo saliente" tiene el significado que tradicionalmente se asocia con este término en química orgánica sintética, es decir, un átomo o un grupo que es capaz de ser desplazado por un nucleófilo e incluye los halógenos (tales como el cloro, bromo e yodo), los grupos alcanosulfonilo, arenosulfonilo, alquilcarbonilo (p.ej. acetoxi), arilcarbonilo, mesilo, tosilo, trifluorometanosulfonilo, arilo (p.ej. 2,4-dinitrofenilo), metoxi, N,O-dimetilhidroxilamino.

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

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

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

Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o en la secuencia de unión de sus átomos o en el ordenamiento de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que pueden diferir en el ordenamiento de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes en el espejo uno de otro se denominan "diastereoisómeros" y los que son imágenes en el espejo no superponibles uno de otro se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, si un átomo de carbono está unido a cuatro grupos diferentes, es posible que exista un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse mediante la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe con las reglas de secuenciación R y S de Cahn, Ingold y Prelog, o por la manera en la que la molécula gira el plano de la luz polarizada, entonces se denominan dextrógiro o levógiro (es decir, isómero (+) y (-), respectivamente). Un compuesto quiral puede existir en forma de enantiómero individual o bien en forma de mezcla de enantiómeros. Una mezcla que contenga proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

Los compuestos de la fórmula (I) en la que E es E-1 o E-2 tienen por lo menos dos centros asimétricos en átomos de carbono adyacentes que pertenecen a un anillo ciclopentano o ciclopropano. Por consiguiente, pueden existir también en forma de mezcla diastereomérica de compuestos trans y cis, o en forma de compuestos trans puros o de compuestos cis puros. Además, cada uno de los compuestos cis o trans puede existir en forma de mezcla enantiomérica o en forma de compuesto ópticamente puro. Los compuestos de esta invención en los que E es E-3

pueden poseer uno o varios centros asimétricos. A menos que se diga lo contrario, la descripción o la denominación de un compuesto particular en la descripción o en las reivindicaciones incluye tanto los enantiómeros individuales como las mezclas, racémicas o del tipo que sean, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y para la separación de los estereoisómeros se conocen perfectamente en la técnica (véase la descripción del capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ª edición, J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

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

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

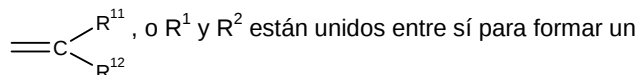
Cuando E es E-1, D es con mayor preferencia el clorofenilo o el cloropiridilo, en especial el 4-clorofenilo o el 5-cloropiridin-2-ilo. Es preferido en especial el 4-clorofenilo.

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

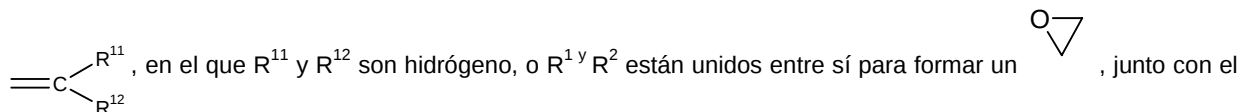
Cuando E es E-1, R^c es con preferencia arilo, heteroarilo o heterociclilo, un átomo de carbono de dicho anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo, y dicho anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino monosustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆ o (amino disustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, R^c es con mayor preferencia arilo, heteroarilo o heterociclilo, un átomo de carbono de dicho anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está reemplazado por un grupo carbonilo en posición orto con respecto a B, y dicho anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino monosustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆ o (amino disustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆. El grupo arilo empleado para R^c es con preferencia el fenilo. El grupo heteroarilo empleado para R^c es con preferencia un resto monocíclico de cinco o seis átomos en el anillo que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, por ejemplo el piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, con mayor preferencia el piridilo, imidazolilo, pirazinilo, en especial el piridilo. El grupo heterociclilo empleado para R^c es con preferencia el pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, sultamilo o 4,5-dihidro-tiazolilo, con mayor preferencia el morfolinilo, piperidilo o sultamilo. Otro grupo preferido para R^c es el 2-oxo-2H-piridin-1-ilo opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, en especial el 2-oxo-2H-piridin-1-ilo.

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

Cuando E es E-1, R¹ y R² con independencia entre sí son con preferencia hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxilalquilo C₁₋₆ o R¹ y R² juntos forman =O o



heterociclilo opcionalmente sustituido, junto con el átomo de carbono al que R¹ y R² están unidos. R¹ y R² con independencia entre sí son con mayor preferencia hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxilalquilo C₁₋₆ o R¹ y R² juntos forman un



átomo de carbono al que R¹ y R² están unidos. En especial, R¹ y R² forman juntos un $\begin{array}{c} \text{R}^{11} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^{12} \end{array}$, en el que R¹¹ y

R¹² son hidrógeno.

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

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

Son compuestos especialmente preferidos de este grupo:

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

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

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

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

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

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

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

5 Otros compuestos especialmente preferidos de este grupo son:

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

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

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

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

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

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

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

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

25 Cuando E es E-2, R^c es con preferencia arilo, heteroarilo o heterociclilo, un átomo de carbono de dicho anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo, y dicho anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino monosustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (amino disustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₆, (amino mono- o disustituido)-carbonil-alcoxi C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, carboxilo, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, aril-alcoxi C₁₋₆, heteroaril-alcoxi C₁₋₆, heterociclil-alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonil-alcoxi C₁₋₆, carbamoil-alcoxi C₁₋₆ o carboxil-alcoxi C₁₋₆, con preferencia dicho anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino monosustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (amino disustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₆. R^c es con mayor preferencia arilo, heteroarilo o heterociclilo, un átomo de carbono de dicho anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo puede estar reemplazado por un grupo carbonilo en posición orto con respecto a B, y dicho anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino monosustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (amino disustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₆. El grupo arilo empleado para R^c es con preferencia el fenilo. El grupo heteroarilo empleado para R^c es con preferencia un resto monocíclico de cinco o seis átomos en el anillo que tiene uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, por ejemplo el piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, con mayor preferencia el piridilo, imidazolilo, pirazinilo, en especial el piridilo. El resto heterociclilo empleado para R^c es con preferencia el pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, sultamilo o 4,5-dihidro-tiazolilo, con mayor preferencia el morfolinilo, piperidilo o sultamilo. Otro grupo preferido para R^c es el 2-oxo-2H-piridin-1-ilo opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, en especial el 2-oxo-2H-piridin-1-ilo.

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

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

50 Cuando E es E-2, R³ y R⁴ con independencia entre sí son con preferencia hidrógeno, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo o hidroxil-alquilo C₁₋₆.

55 Cuando E es E-2, son también preferidos los compuestos en los que R⁴ es (amino mono- o disustituido)-carbonilo. Los compuestos en los que R⁴ es amino disustituido-carbonilo son más preferidos. El resto amino disustituido-carbonilo preferido para R⁴ es el -C(O)-NRR' en los que R es alquilo C₁₋₆, en especial metilo, y R' es hidroxil-alquilo C₁₋₆, en especial 2-hidroxietilo. Cuando R⁴ es (amino mono- o disustituido)-carbonilo, R³ es con preferencia hidrógeno.

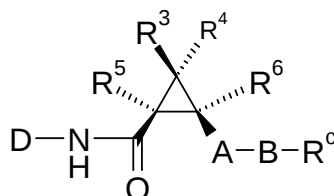
60 Cuando E es E-2, son también preferidos los compuestos en los que R⁴ es (heterociclilo opcionalmente sustituido)-carbonilo o (heteroarilo opcionalmente sustituido)-carbonilo. Son más preferidos los compuestos en los que R⁴ es (heterociclilo opcionalmente sustituido)-carbonilo. El resto heterociclilo del "(heterociclilo opcionalmente sustituido)-carbonilo" contiene con preferencia un átomo de nitrógeno como eslabón del anillo y el átomo de carbono del carbonilo está unido al átomo de nitrógeno del resto heterociclilo. Un (heterociclilo opcionalmente sustituido)-carbonilo preferido es, por ejemplo, el morfolinilo, pirrolidinilo, 3-hidroxipirrolidinilo, piperidinilo, 3-hidroxipiperidinilo,

4-metilpiperazinilo, azetidinilo. Cuando R^4 es (heterociclilo opcionalmente sustituido)-carbonilo o (heteroarilo opcionalmente sustituido)-carbonilo, R^3 es con preferencia hidrógeno.

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

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

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



20 en la que A, B, R^c , D y R^3 - R^5 tienen los significados definidos anteriormente.

A es con preferencia $-\text{CONH}-$,

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

D es con preferencia 4-clorofenilo o 5-cloro-piridin-2-ilo y R^3 es con preferencia hidrógeno y R^4 es con preferencia (amino mono- o disustituido)-carbonilo, (heterociclilo opcionalmente sustituido)-carbonilo o (heteroarilo opcionalmente sustituido)-carbonilo.

25 Son compuestos especialmente preferidos de este grupo:
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 (1SR,2SR,3RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de etilo,
 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 ácido (1SR,2SR,3RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-(1-etil-1-hidroxi-propil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3RS)-3-(piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-dimetilamida 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] 2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico,
 (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de etilo,
 ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico,

- (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de etilo,
 ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-(morfolina-4-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-(morfolina-4-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-amida 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] 2-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] del ácido (1R,2S,3S)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico,
 1-(carbamoilmetil-metil-amida) 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-(azepano-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-(3-oxo-piperazina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] 2-[(2,2,2-trifluor-etil)-amida] del ácido (1R,2S,3S)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-dietilamida 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-(azetidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-etilamida 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[(2,2-difluor-etil)-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-(3-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-(4-acetil-piperazina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-(4-dimetilamino-piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-(4-carbamoil-piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-(dimetilcarbamoilmetil-metil-amida) 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-dimetilamida 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] 2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] del ácido (1R,2S,3S)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico.
- Los compuestos especialmente preferidos de este grupo son:
- 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-pirrolidina-1-ilmetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-cianometil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,

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

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

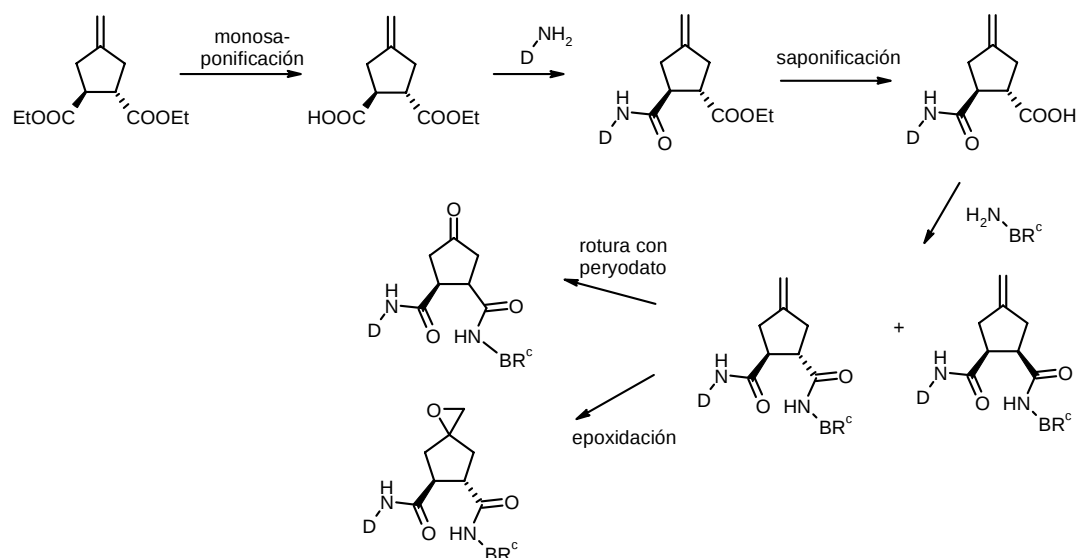
Procedimientos generales de síntesis

Abreviaturas:

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

1. Síntesis de derivados de ciclopentano-dicarboxamida (racémicos)

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



La mono-saponificación del metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de dietilo (que puede obtenerse por el método descrito por B. M. Trost y col., J. Am. Chem. Soc. 105, 2315, 1983) puede efectuarse disolviéndolo en un disolvente

idóneo, por ejemplo el MeOH, EtOH, THF, 1,4-dioxano, agua o mezclas de los mismos y una base del tipo LiOH, NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃ o Cs₂CO₃, con preferencia MeOH y K₂CO₃.

Se disuelve el monoácido en un disolvente idóneo, por ejemplo diclorometano, DMF, acetonitrilo, THF, NMP, DMA, etc. y se activa con un reactivo de adición a la amida, por ejemplo EDC, DIC, DCC, CDI, TBTU, HBTU, EEDQ, HOBT, HATU, PyBOP, PyBOP, BOP, BOP-Cl, etc. en presencia de una base del tipo NEt₃, base de Hünig, N-metilmorfolina, etc. entre -20°C y 120°C. Añadiendo de uno a dos equivalentes de la amina D-NH₂ se obtiene la correspondiente monoamida después de una reacción de 0,5-120 h entre -20°C y 120 °C. Como alternativa, por transformación del ácido en el cloruro o anhídrido de ácido correspondiente mediante el cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, cloruro de isobutylcarbamoilo o reactivos similares y una base del tipo NEt₃, base de Hünig, N-metilmorfolina, etc., y reacción de D-NH₂ (todas las D-NH₂ son productos comerciales) se obtiene también la monoamida correspondiente. Las condiciones preferidas incluyen: THF, EDC, HOBT y NEt₃.

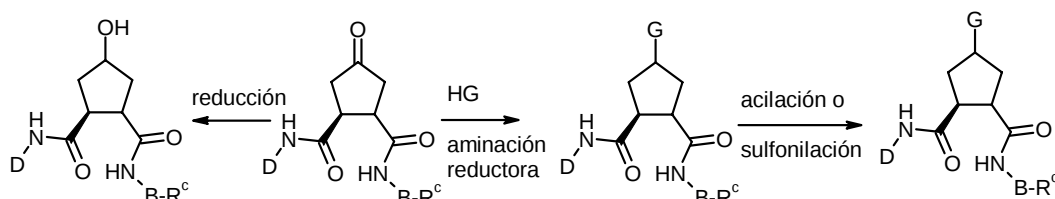
La saponificación del grupo éster puede realizarse del modo descrito antes. El segundo grupo amida puede introducirse del modo descrito antes empleando la R^c-B-NH₂, el método preferido recurre al cloruro de isobutylcarbamoilo como agente activador y N-metilmorfolina como base, entre -20 y 60°C. Los isómeros trans y cis pueden separarse por cromatografía a través de gel de sílice.

La obtención de los derivados de anilina R^c-B-NH₂ puede efectuarse con arreglo al método descrito por C. F. Bigge y col. (solicitud de patente WO 2003045912).

La conversión de la olefina en el grupo cetona por rotura con peryodato puede realizarse en condiciones estándar empleando el OsO₄ y NaIO₄ en un disolvente de tipo alcohol, p.ej. MeOH y agua entre 0° y 70°C, con preferencia 20°C durante un período de 1 a 20 h.

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

b) Modificaciones de las cetonas trans y cis



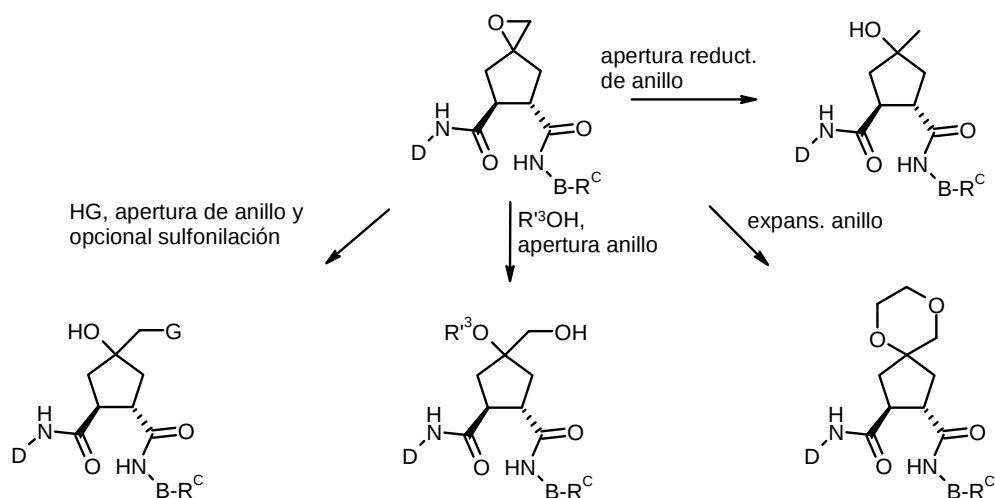
En el esquema, G es amino mono- o disustituido ya definido anteriormente.

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

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

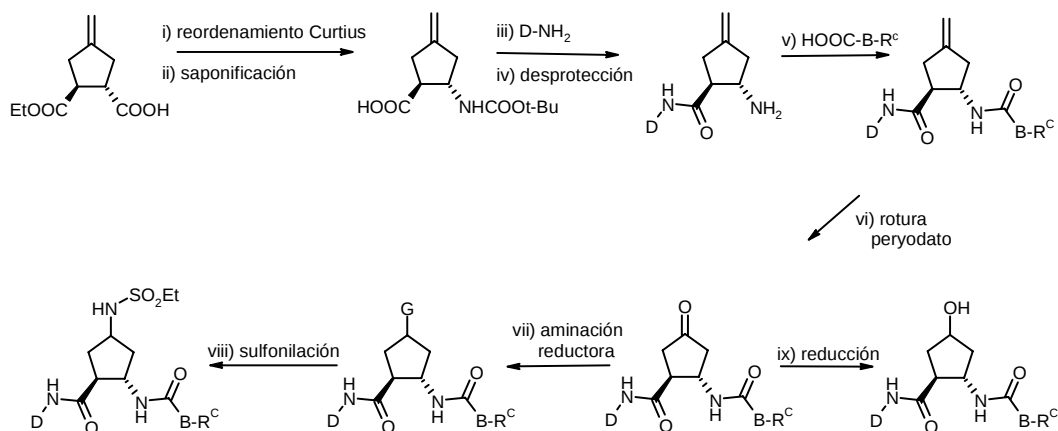
La reducción de la cetona en alcohol puede llevarse a cabo con agentes reductores, p.ej. Li(CN)BH₃, Na(CN)BH₃, LiBH₄ o con preferencia NaBH₄, en un disolvente p.ej. MeOH o con preferencia THF, a una temperatura entre -10 y 60°C, con preferencia a 20°C, durante 1-40 h. Los productos obtenidos forman una mezcla de epímeros del nuevo estereocentro.

c) Modificaciones del epóxido trans



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

- 5 La apertura del anillo epóxido con HG puede realizarse en un alcohol como disolvente, p.ej. en MeOH, EtOH, PrOH, etc., con preferencia en EtOH, a una temperatura entre 20 y 120°C durante 1-40 h. La sulfonilación de las aminas puede realizarse del modo descrito anteriormente. Los productos obtenidos forman una mezcla de epímeros en el estereocentro del alcohol.
- 10 La apertura del anillo epóxido con R^3OH , en particular cuando $R^3 = H$, puede efectuarse en presencia de un ácido inorgánico, p.ej. HCl, H_2SO_4 , H_3PO_4 o de un ácido carboxílico, p.ej. CH_3COOH , con preferencia H_2SO_4 , en una mezcla de disolventes, p.ej. THF/agua entre 0 y 100°C, con preferencia a 20°C durante un período de 1 a 40 h. Cuando $R^3 =$ alquilo C_{1-6} la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis, p.ej. $BF_3 \cdot OEt_2$ empleando como disolvente el alcohol R^3OH , entre 0 y 100°C, con preferencia a 20°C durante un tiempo de 1 a 40 h. Los productos obtenidos forman una mezcla de epímeros en el estereocentro del alcohol.
- 15 La expansión del anillo del epóxido puede realizarse con 2-cloroetanol en calidad de R^3OH en presencia de $BF_3 \cdot OEt_2$ del modo descrito anteriormente, la ciclación posterior del producto intermedio cloroalcohol, empleando como agente activador el KI y una base fuerte, p.ej. el LiOH, NaOH, KOH, con preferencia el NaOH, en una mezcla de disolventes CH_3CN y agua, entre 50 y 150°C en un aparato microondas. Los productos obtenidos forman una mezcla de epímeros con estereocentro en el éter.
- 20 La apertura reductora del anillo epóxido puede realizarse con arreglo al método de A. Heydari y col. (Synthesis 10, 1563, 2004) con un agente reductor del tipo BH_3 o con preferencia $BH_3 \cdot NEt_3$, en presencia de un promotor, p.ej. $LiClO_4$ en Et_2O como disolvente, entre 0 y 50°C, con preferencia a 20°C durante 1-40 h. Los productos obtenidos forman una mezcla de epímeros de estereocentro en el alcohol.
- 25 d) Modificaciones del grupo amida



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

- 30 El reordenamiento de Curtius (paso i) del metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de etilo para obtener la amida protegida con t-butiloxicarbonilo se realiza con la difenilfosforil-azida y una amina, p.ej. NEt_3 en un disolvente, por ejemplo benceno o con preferencia tolueno, entre 20 y 150°C, con preferencia a 80°C durante 1-40 h. El producto

intermedio isocianato puede bloquearse con un alcohol p.ej. MeOH, EtOH o con preferencia t-BuOH, entre 20 y 150°C, con preferencia entre 80 y 90°C.

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

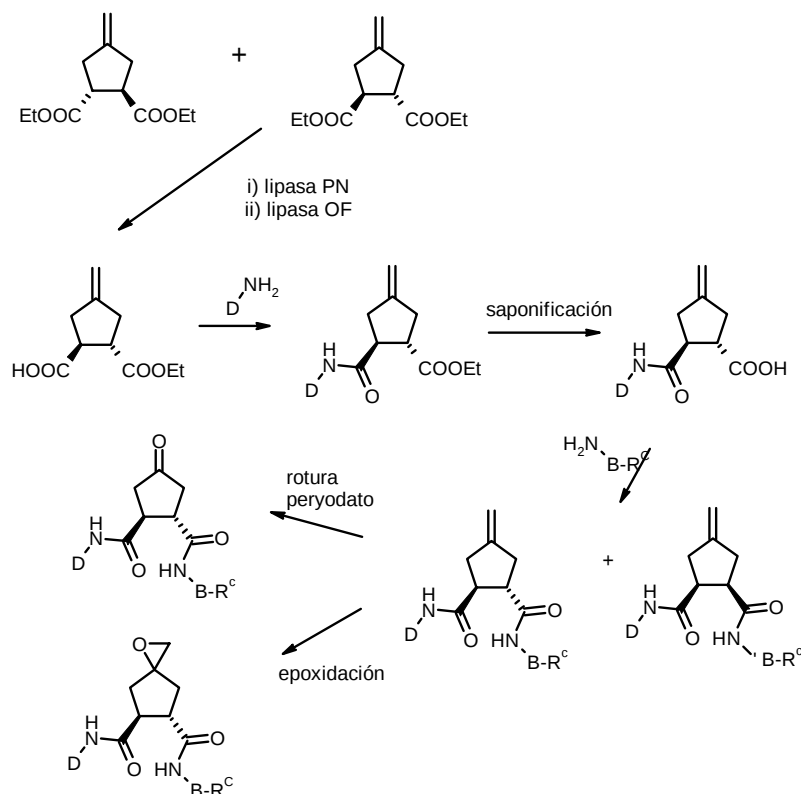
La desprotección (paso iv) puede realizarse con un ácido inorgánico, p.ej. HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o un ácido carboxílico, con preferencia el CF₃COOH, en un disolvente del tipo CH₂Cl₂ entre 0 y 60°C, con preferencia a 20°C durante 1–40 h.

La formación de amida (paso v) empleando el R^c-B-COOH, puede efectuarse con arreglo al método descrito por C. F. Bigge y col. (solicitud de patente WO 2003045912) y los pasos vi – ix pueden ejecutarse del modo descrito en los procedimientos de síntesis 1a) y 1b). Los productos obtenidos forman una mezcla de epímeros en el nuevo estereocentro.

En los esquemas del procedimiento de 1. a) a d), Et puede reemplazarse por otro grupo alquilo C₁₋₆, con preferencia por un grupo alquilo C₁₋₄. En los esquemas del procedimiento de 1. a) a d), B, R^c y D tienen los significados definidos anteriormente. D es con preferencia 4-cloro-fenilo. –B-R^c es con preferencia 2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilo.

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

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



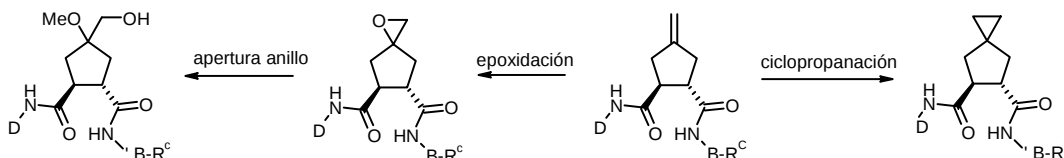
La resolución del trans-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de dietilo racémico mediante mono-saponificación puede ejecutarse con la lipasa PN del *Phycomyces nitens* para obtener el éster de S,S-dietilo enantioméricamente puro en forma de enantiómero retenido.

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

Ambos pasos de hidrólisis enzimática se llevan a cabo como emulsión de los sustratos en un sistema tampón acuoso. Durante la reacción se mantiene el valor de pH seleccionado por adición controlada de una base. Se puede influir en la selectividad y/o actividad mediante la adición de sales o de disolvente orgánicos o disminuyendo la temperatura de reacción, del modo indicado en el ejemplo de obtención. La purificación de los productos se realiza por procedimientos convencionales de extracción con diferentes disolventes orgánicos, en un valor idóneo de pH.

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

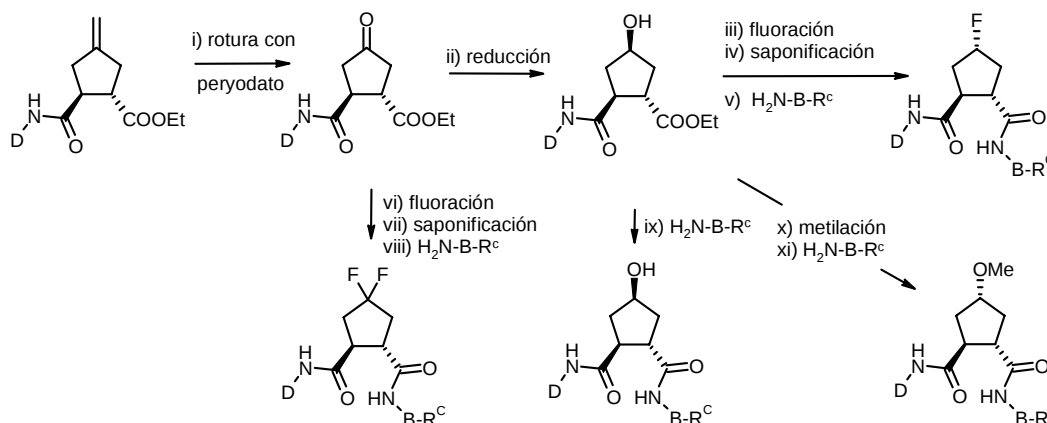
b) Modificaciones del epóxido y de la olefina



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

La ciclopropanación de la olefina puede efectuarse con arreglo al método descrito por H. E. Simmons y R. D. Smith (J. Am. Chem. Soc. 80, 5323, 1958) en el que intervienen el dietil-cinc, CH_2I_2 y ácido trifluoracético en un disolvente del tipo tolueno o CH_2Cl_2 o una mezcla de los mismos.

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



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

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

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

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

La formación de amida por reacción del ácido con $\text{R}^C-\text{B-NH}_2$ (paso v) puede ejecutarse del modo descrito en el procedimiento de síntesis 1a), con preferencia empleando el cloruro de isobutilcarbamoilo como agente activador.

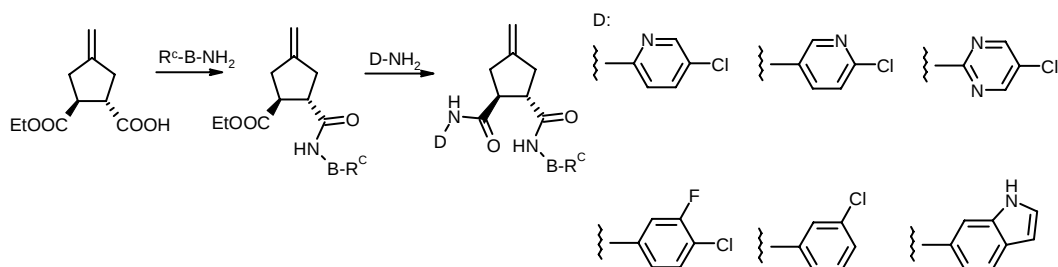
La fluoración de la cetona (paso vi), la saponificación (paso vii) y la posterior formación de la amida $\text{R}^C-\text{B-NH}_2$ (paso viii) pueden realizarse del modo descrito en los pasos iii) - v).

Como alternativa, el hidroxiléster puede convertirse en la amida con $\text{R}^C-\text{B-NH}_2$ (paso ix) con AlMe_3 con arreglo al método descrito por M. Weinreb y col. (Tetrahedron Lett. 48, 4171, 1977). La configuración relativa y absoluta de la amida representada en el esquema se determinaron por análisis de rayos X de la amida complejada con el factor Xa.

El grupo alcohol puede convertirse en el grupo metiléster (paso x) empleando MeCl , MeBr o con preferencia MeI , en un disolvente del tipo THF o MeCN , con preferencia una mezcla de ambos y un aditivo del tipo AgO , a $0-40^\circ\text{C}$, con

preferencia a 20°C. La formación de amida (xi) puede llevarse a cabo con arreglo al paso ix) empleando el AlMe_3 . Ambos epímeros de los éteres son accesibles en forma de isómeros puros.

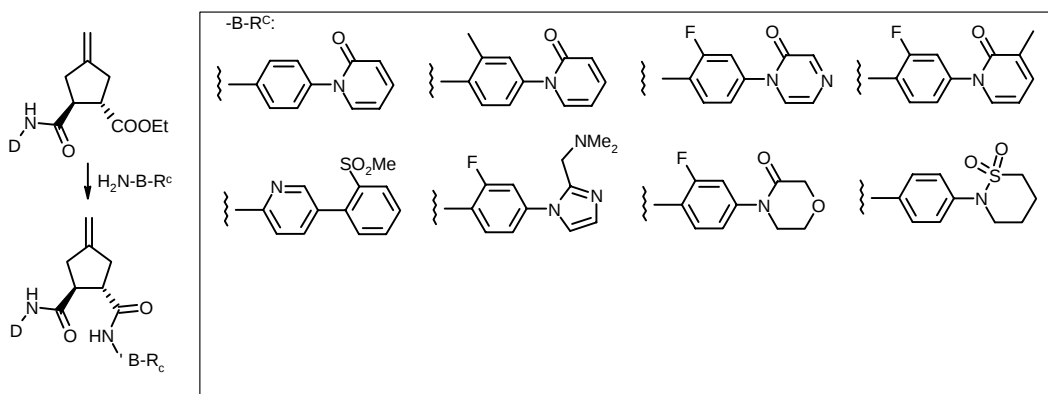
d) Modificaciones de D



- 5 La formación de la amida por reacción del ácido con $\text{R}^c\text{-B-NH}_2$ puede llevarse a cabo del modo descrito en los procedimientos de síntesis 1a), el método preferido recurre al cloruro de isobutylcarbamoilo como agente activador y a la N-metilmorfolina como base, entre -20 y 60°C, con preferencia a 45°C.

El segundo grupo amida puede introducirse por reacción del éster con D-NH_2 en presencia de AlMe_3 del modo descrito en el procedimiento de síntesis 2c).

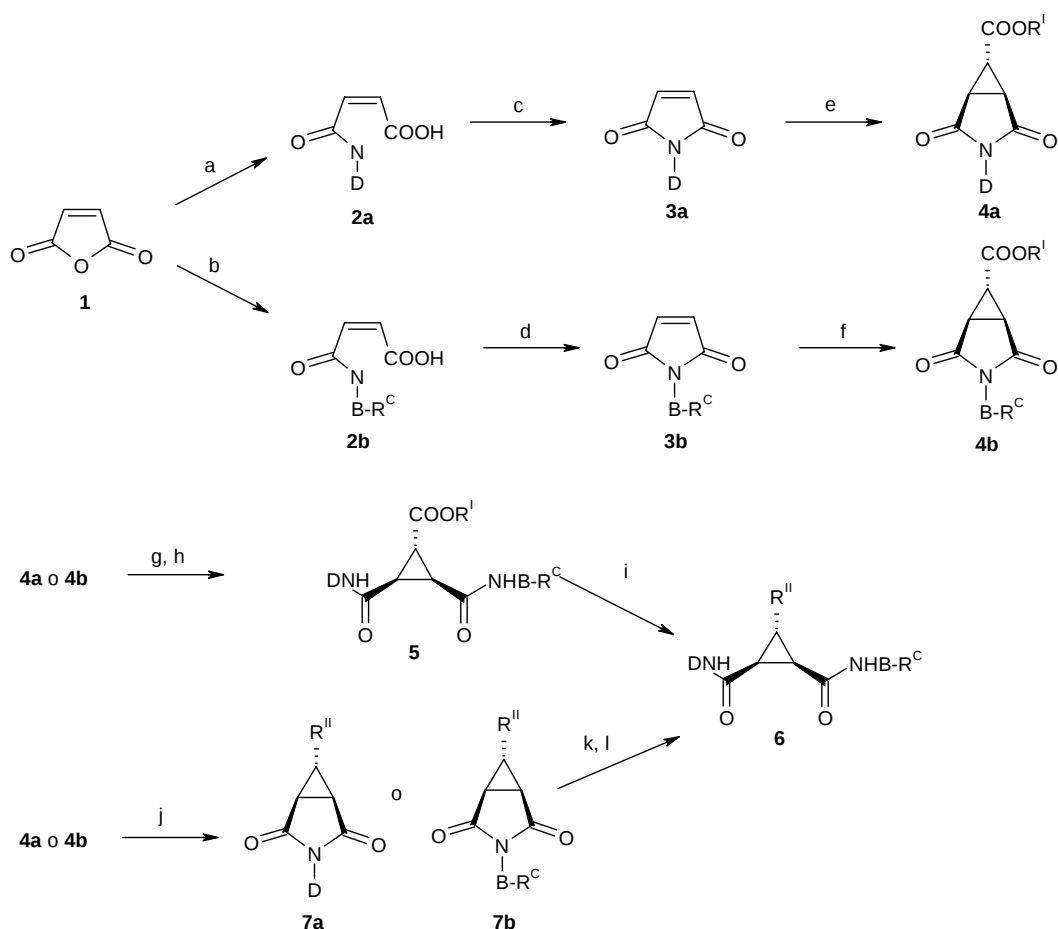
- 10 e) Modificaciones del -B-R^c



- 15 El segundo grupo amida puede introducirse por reacción del éster con $\text{R}^c\text{-B-NH}_2$ en presencia de AlMe_3 del modo descrito en el procedimiento de síntesis 2c). La obtención de las anilinas $\text{R}^c\text{-B-NH}_2$ se ha descrito en C. F. Bigge y col. (solicitud de patente WO 2003045912); R. A. Galembo y col. (solicitud de patente WO9857937); M. L. Quan y col. (solicitud de patente WO 2003047517); I. Zeid y col. (Journal de la Société Algérienne de Chimie 4(2), 171, 1994).

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

3. Síntesis de derivados ciclopropano-dicarboxamida vía succinimida



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

- 5 En un disolvente idóneo, p.ej. acetonitrilo, se trata el anhídrido maleico **1** con D-NH₂ o R^C-B-NH₂ para obtener los ácidos amido-carboxamida-carboxílicos **2a** y **2b**, respectivamente (pasos a/b). Después pueden convertirse en imidas cíclicas **3a/b**, respectivamente, p.ej. por tratamiento con un ácido (p.ej. HCl), un ácido de Lewis (p.ej. ZnCl₂) o un anhídrido (p.ej. anhídrido acético) de modo similar al descrito p.ej. en Pal y col., *Synthesis* **10**, 2003, 1549; Yoshitake y col., *J. Chem. Soc. Perkin II*, 2002, 1611; Dubovchich y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **12**, 2002, 1529; Shin y col., *Tet. Lett.* **42**, 7, 2001, 1325 (pasos c/d). La ciclopropanación de **3a/b** para obtener los **4a/b** racémicos, respectivamente (R^I = alquilo C₁₋₆), se lleva a cabo habitualmente por tratamiento con un éster de alquilo del ácido α-diazo-acético (con preferencia el α-diazo-acetato de etilo) en un disolvente, p.ej. tolueno o xileno, a 80-160 °C, aunque se puedan aplicar condiciones similares a estas, que se describen p.ej. en Kozhushkov y col., *Synthesis* 2003, 956; Kurihara y col., *Heterocycles* **20**, 1983, 1919, o Saegusa y col., *J. Org. Chem.* **38**, 1973, 2319 (pasos e/f).
- 10 Las ciclopropano-imidas racémicas **4a/b** se tratan seguidamente con R^C-BNH₂ y DNH₂, respectivamente, para obtener el derivado abierto racémico **5** (paso g/h). Habitualmente la reacción se lleva a cabo en un disolvente idóneo, tal como la DMF, mientras que el R^C-BNH₂/DNH₂ por lo general se desprotona previamente con una base fuerte, p.ej. NaH. El resto éster puede derivatizarse para obtener varios grupos funcionales (que conducen al compuesto racémico **6**, paso i) aplicando métodos conocidos en general por los expertos en la materia. A continuación se presentan algunos ejemplos de ello.

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

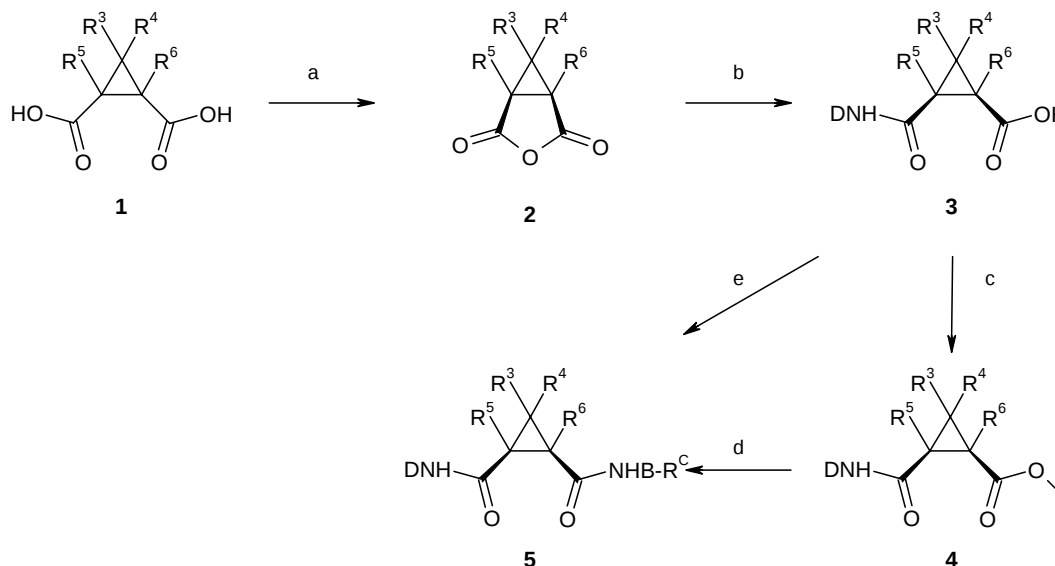
Por tratamiento del compuesto racémico **5** con un exceso de un haluro de alquil-litio o de alquil-magnesio se obtienen los derivados en los que R^{II} = C(alquilo C₁₋₆)₂OH. Por reducción del compuesto racémico **5** (p.ej. con NaBH₄ en MeOH) se obtiene el derivado en el que R^{II} = CH₂OH, que después puede oxidarse en aldehído (R^{II} = CHO), p.ej. mediante una oxidación de Swern. Por tratamiento de los derivados en los que R^{II} = CH₂OH con un agente sulfonylante, p.ej. cloruro de mesilo, cloruro de tosilo, anhídrido trifílico, se obtienen los productos intermedios en los que R^{II} = CH₂OMs, CH₂OTs, CH₂OTf, que pueden hacerse reaccionar con un nucleófilo "Nu o NuH", p.ej. una amina o un heterociclo (p.ej. imidazol), para obtener derivados en los que R^{II} = CH₂-Nu. Los derivados obtenidos por este

método, en los que $R'' = \text{CH}_2\text{-NH}(\text{alquilo } C_{1-6})^1$ se convierten fácilmente en derivados, en los que $R'' = \text{CH}_2\text{-N}(\text{alquilo } C_{1-6})^1(\text{SO}_2(\text{alquilo } C_{1-6})^2)$, en los que $R'' = \text{CH}_2\text{-N}(\text{alquilo } C_{1-6})^1(\text{CO}(\text{alquilo } C_{1-6})^2)$, en los que $R'' = \text{CH}_2\text{-N}(\text{alquilo } C_{1-6})^1(\text{COOalquilo})^2$ por tratamiento con un reactivo $\text{Cl-SO}_2(\text{alquilo } C_{1-6})^2$, $\text{ClCO}(\text{alquilo } C_{1-6})^2$, $\text{ClCOO}(\text{alquilo } C_{1-6})^2$, respectivamente, con preferencia en presencia de una base, p.ej. trietilamina.

Los derivados, en los que $R'' = \text{CHO}$, COOH , CONHR''' (en los que $R''' = \text{H}$ o alquilo C_{1-6}) pueden transformarse fácilmente (en uno o varios pasos) en derivados, en los que $R'' = \text{heterociclo}$ empleando metodologías similares a las descritas o mencionadas p.ej. en „Advances in Heterocyclic chemistry, serie monográfica dirigida por A. Katritzky (coordinador) y Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, una recensión de la bibliografía técnica 1982-1995, serie monográfica dirigida por A. Katritzky (coordinador); sobre ejemplos más específicos (p.ej. oxazolidinas) véase p.ej.: Cwik y col., Tet. Lett. 43, 2002, 3985; Vorbruegg y col., Tetrahedron 49, 1993, 9353.

Como alternativa puede transformarse el grupo COOR^1 del 4a/b racémico en los grupos R'' mencionados antes (paso j, que conducen al 7a/b racémico) antes de la apertura de la imida promovida por $R^c\text{-BNH}_2/\text{DNH}_2$ utilizando los mismos métodos descritos en el paso i. A continuación se lleva a cabo la apertura de la imida 7a/b para obtener el compuesto 6 racémico (pasos k/l) de modo similar al descrito en los pasos g/h. Si se desea o se precisa, la separación de los enantiómeros de los 4a/b, 5, 6 o 7a/b racémicos puede llevarse a cabo mediante la oportuna cromatografía HPLC quiral. Si se desea, los pasos g – l pueden realizarse también con el compuesto 4a/b, 5 o 7a/b enantioméricamente puro.

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

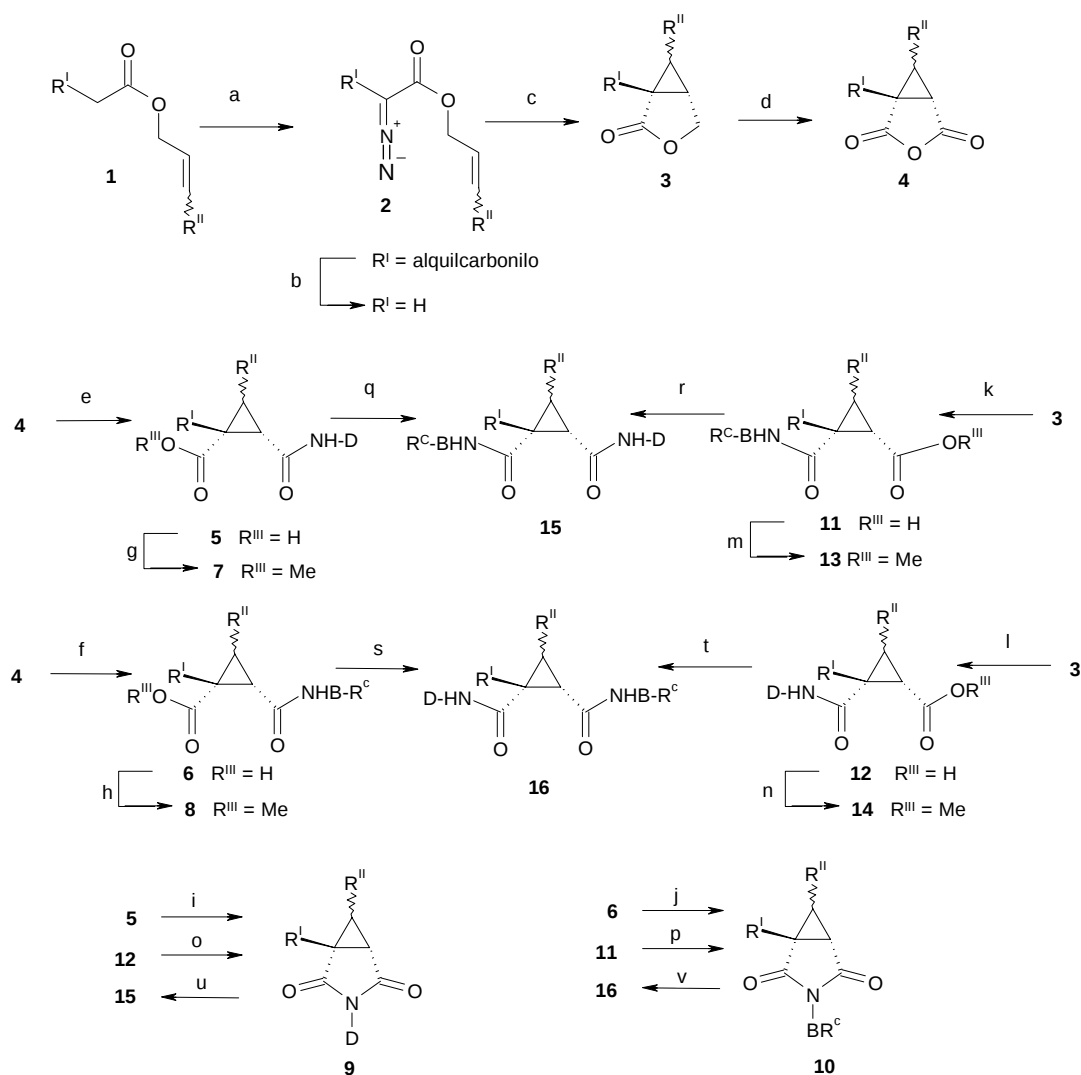


En el esquema, de R^3 a R^6 son hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-7} . B, R^c y D tienen los significados definidos anteriormente. D es con preferencia 4-clorofenilo. -B-R^c es con preferencia 2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilo.

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

Los anhídridos racémicos 2 se hacen reaccionar con anilinas D-NH_2 en un disolvente inerte, por ejemplo el THF, para obtener ciclopropano-monocarboxamidas racémicas 3 (paso b). Se forman de manera predominante los productos resultantes del ataque sobre el carbono menos impedido estéricamente. La esterificación de las monocarboxamidas 3 (paso c) se realiza habitualmente por disolución de las mismas en un alcohol, por ejemplo MeOH y EtOH, y posterior tratamiento con cloruro de tionilo a 0°C de modo similar al descrito en J. In d. Chem. Soc. 1992, 69(10), 683-4. Después se hacen reaccionar los ésteres racémicos 4 con las anilinas $\text{R}^c\text{-B-NH}_2$ (paso d). Las anilinas se preactivan con AlMe_3 en un disolvente, por ejemplo tolueno o dioxano y después se tratan con un éster 4 a temperatura elevada (normalmente 90°C), obteniéndose las 1,2-ciclopropanodicarboxamidas racémicas 5.

5. Síntesis de derivados de ciclopropano-dicarboxamida mediante ciclopropanación intramolecular



B, R^c y D tienen los significados definidos antes.

- Se convierte un derivado éster de alilo 1, en el que R^I = COalquilo C₁₋₆, COOalquilo C₁₋₆ o COOalilo y R^{II} = H, alquilo C₁₋₆ o un hidroximetilo protegido sobre O, en el derivado diazo 2 utilizando un reactivo de transferencia de diazo, p.ej. tosilazida, difenilfosforilazida o 4-acetamidobencenosulfonil-azida, en presencia de una base, p.ej. la N,N-etildiisopropilamina (paso a). Opcionalmente, para los derivados, en los que R^I = COalquilo C₁₋₆, puede efectuarse una desacilación para lograr R^I = H por tratamiento p.ej. con LiOH (paso b). Por ciclopropanación intramolecular p.ej. empleando un catalizador quiral o no quiral derivado p.ej. de rodio, de cobre, de cobalto o de rutenio (del modo descrito p.ej. en J. Med. Chem. 2004, 47, pp. 456-66; Chem. Commun. 1997, pp. 211-2; Org. Lett. 2002, pp. 1911-4; Tet. Lett. 2001, pp. 2521-4; Ang. Chem. Int. Ed. 1999, pp. 700-2) se obtiene el derivado lactona bicíclica 3 enriquecida racémica o enantioméricamente (hasta el >98% de e.e.) (paso c). Como alternativa, para el caso de ser R^I = COalquilo C₁₋₆, COOalquilo C₁₋₆, COOalilo, el éster de alilo 1 puede transformarse directamente en la lactona 3, p.ej. por tratamiento con I₂ en presencia de K₂CO₃ del modo descrito p.ej. por Toeke y col. en Tetrahedron 1993, 49, p5133-46, o por tratamiento con un cloro-, bromo-, yodo-, metanosulfonilo- o trifluorometanosulfonilo- metiloxirano después de la desprotonación de 1 con una base fuerte, p.ej. NaH, del modo descrito p.ej. por Burgess y col. en J. Org. Chem. 1992, 57, pp. 5931-6. La lactona 3 puede convertirse en el anhídrido 4 por tratamiento con un agente oxidante, p.ej. el reactivo de Jones, dicromato de piridinio, clorocromato de piridinio, y posterior tratamiento con un agente deshidratante, p.ej. cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo (paso d). Por tratamiento del anhídrido 4 con H₂N-B-R^c o bien con H₂N-D en presencia de una base, p.ej. piridina, se obtienen los ácidos amido-carboxílicos 5 (paso e) y 6 (paso f), respectivamente, o mezclas de los dos (el ataque de la amina tiene lugar habitualmente con preferencia sobre el grupo carbonilo menos impedido estéricamente). Los dos compuestos 5 y 6 pueden convertirse en los ésteres de metilo 7 y 8 por tratamiento con cloruro de tionilo en MeOH o con yodometano en presencia de carbonato potásico (pasos g y h) o en las imidas 9 y 10 (pasos i y j), respectivamente, por tratamiento con un agente deshidratante, p.ej. cloruro de tionilo. Los ácidos amido-carboxílicos 11 y 12 pueden obtenerse por apertura de la lactona 3 con H₂N-B-R^c o bien con H₂N-D (tratados previamente con una base fuerte, p.ej. bis(trimetilsilil)amida de litio) y posterior oxidación del alcohol resultante con un agente oxidante, p.ej. el reactivo de Jones (pasos k y l). De

modo similar a los pasos g o h pueden convertirse en los correspondientes ésteres de metilo 13 ó 14 (pasos m y n) o en las imidas 9 ó 10 (pasos o y p).

Se hacen reaccionar los ésteres 7 y 13 con $\text{H}_2\text{N-B-R}^c$ o $\text{H}_2\text{N-D}$, respectivamente (preactivados con AlMe_3) para obtener la bisamida 15 (pasos q y r). De modo similar se hacen reaccionar los ésteres 8 y 14 para obtener la bisamida 16 (pasos s y t). La bisamida 15 puede obtenerse alternativamente por reacción de la imida 9 con $\text{H}_2\text{N-B-R}^c$ previamente tratado con una base fuerte, p.ej. bis(trimetilsilil)amida de litio (paso u), la bisamida 16 por reacción de la imida 10 con $\text{H}_2\text{N-D}$ (tratado previamente con una base fuerte, p.ej. bis(trimetilsilil)amida de litio (paso v). Estas reacciones se llevan a cabo habitualmente en un disolvente inerte, por ejemplo el THF, dioxano o tolueno, a temperaturas comprendidas entre t.a. y 150°C .

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

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

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

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

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

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

En otra forma preferida de ejecución, la invención se refiere a un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades asociadas con el factor de coagulación Xa , en particular para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos trombóticos, trombosis arterial, trombosis venosa, la trombosis de venas profundas, la enfermedad oclusiva de arterias periféricas, la angina de pecho inestable, el infarto de miocardio, la enfermedad de la arteria coronaria, la embolia pulmonar, la apoplejía debida a la fibrilación atrial, la inflamación, arteriosclerosis, la estrangulación vascular aguda asociada con una terapia trombolítica o la restenosis, y/o tumores, dicho método consiste en administrar un compuesto ya definido antes a un ser humano o a un animal.

La invención abarca también el uso de compuestos ya definidos antes para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades asociadas con el factor de coagulación Xa, en particular para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos trombóticos, trombosis arterial, trombosis venosa, la trombosis de venas profundas, la enfermedad oclusiva de arterias periféricas, la angina de pecho inestable, el infarto de miocardio, la enfermedad de la arteria coronaria, la embolia pulmonar, la apoplejía debida a la fibrilación atrial, inflamación, arteriosclerosis, la estrangulación vascular aguda asociada con una terapia trombolítica o la restenosis, y/o tumores.

La invención se refiere también al uso de compuestos descritos antes para la fabricación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades asociadas con el factor de coagulación Xa, en particular para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de trastornos trombóticos, trombosis arterial, trombosis venosa, la trombosis de venas profundas, la enfermedad oclusiva de arterias periféricas, la angina de pecho inestable, el infarto de miocardio, la enfermedad de la arteria coronaria, la embolia pulmonar, la apoplejía debida a la fibrilación atrial, la inflamación, la arteriosclerosis, la estrangulación vascular aguda asociada con una terapia trombolítica o la restenosis, y/o tumores. Dichos medicamentos contienen un compuesto descrito antes.

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

La actividad sobre el factor Xa se mide espectrofotométricamente en placas de microvaloración en un volumen final de 150 μ l aplicando las condiciones siguientes: se comprueba la inhibición del factor Xa humano (Enzyme Research Laboratories) en una concentración de enzima de 3 nM utilizando el sustrato cromogénico S-2222 (Chromogenix AB, Mölndal, Suecia) en una concentración de 200 nM. La cinética de la reacción de la enzima y el sustrato es lineal tanto con el tiempo, como con la concentración de la enzima. Se disuelven los inhibidores en DMSO y se ensayan en diversas concentraciones hasta 100 μ M. Se diluyen los inhibidores empleando un tampón HNPT que consta de HEPES 100 mM, NaCl 140 mM, PEG 6000 al 0,1% y Tween 80 al 0,02%, pH 7,8. Se hace el seguimiento de la rotura del S-2222 por el factor Xa humano a 405 nm a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se determina la velocidad de reacción con el autolector (autoreader) a partir de la pendiente del ajuste de regresión lineal a 7 puntos temporales (1 minuto). La velocidad inicial para cada concentración de inhibidor se determina por la pendiente por lo menos de 4 puntos temporales en la fase lineal mediante un ajuste de regresión lineal (mOD/min^2). Se calculan las constantes de disociación aparente K_i con arreglo a Cheng y Prusoff [Cheng, Y. C.; Prusoff, W. H.: Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of the inhibitor that causes 50 percent inhibition (IC_{50}) of an enzyme reaction; Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099-3108.] basándose en la IC_{50} y la K_m correspondiente, determinada previamente ($K_i = IC_{50}/(1+S/K_m)$). Se determina la K_m del sustrato en condiciones de ensayo por lo menos con 5 concentraciones de sustrato, comprendidas entre 0,5 y 15 veces la K_m [Lottenberg R., Hall J.A., Blinder M., Binder E.P., Jackson C.M., The action of thrombin on peptide p-nitroanilide substrates. Substrate selectivity and examination of hydrolysis under different reaction conditions; Biochim. Biophys. Acta, 15 de febrero de 1983; 742(3), 539-57] con arreglo a Eadie [Eadie G.S., The inhibition of cholinesterase by physostigmine y prostigmine; J. Biol. Chem. 1942, 146, 85-93.]. La K_m del S-2222 se sitúa en 613 μ M.

La actividad de las sustancias de peso molecular bajo puede caracterizarse además mediante el ensayo de coagulación "tiempo de protrombina" ("prothrombin time", (PT)). Se preparan las sustancias en forma de solución 10 mM en DMSO y después se ajustan a la solución deseada en el mismo disolvente. Seguidamente se colocan 0,25 ml de plasma humano (obtenido a partir de sangre total anticoagulada con un 1/10 en volumen de citrato Na 108 mM) en el contenedor de muestras específico del instrumento. Después se mezclan en cada caso 5 μ l de cada dilución de la serie de diluciones de la sustancia con el plasma aportado. Esta mezcla de plasma/inhibidor se incuba a 37°C durante 2 minutos. A continuación se pipetea al dispositivo semiautomático (ACL, Automated Coagulation Laboratory (Instrument Laboratory)) 50 μ l de la mezcla de plasma/inhibidor en el contenedor de medición. Se inicia la reacción de coagulación por adición de 0,1 ml del Dade® Innovin® (factor hístico humano recombinante combinado con tampón de calcio y fosfolípidos sintéticos, Dade Behring, Inc., nº de catálogo: B4212-50). Se determina fotoópticamente el tiempo hasta la reticulación de la fibrina en el aparato ACL. La concentración del inhibidor, que consigue doblar el tiempo de coagulación PT, se determina ajustando los datos a una regresión exponencial (XLfit).

Los compuestos de la presente invención pueden caracterizarse además por el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT). Este ensayo de coagulación puede realizarse p.ej. en el analizador automático ACL 300 Coagulation System (Instrumentation Laboratory). Se preparan las sustancias en forma de solución 10 mM en DMSO y después se ajustan a la dilución deseada en el mismo disolvente. Se realiza el ensayo en el reactivo Dade® Actin® FS Activated PTT (fosfátidas de soja purificadas en $1,0 \times 10^{-4}$ M ácido elágico, estabilizantes y conservante, Dade Behring, Inc., nº de catálogo: B4218-100). Después se pinchan partes alícuotas de 0,25 ml de plasma humano (obtenido de sangre total anticoagulada con un 1/10 de volumen de citrato Na 108 mM) con 5 μ l del compuesto a ensayar por lo menos en 6 concentraciones. Se incuban 50 μ l plasma a 4°C que contienen un 1/50 en vol. del inhibidor en el disolvente junto con 50 μ l de reactivo Dade® Actin® FS Activated PTT en agua a 37°C durante 3 min, después se añaden 50 μ l de $CaCl_2$, 2H₂O 25 mM en agua a 37°C. Se determina fotoópticamente el

tiempo necesario para la reticulación de la fibrina en un aparato ACL. Se determina la concentración de inhibidor, que consigue doblar el tiempo de coagulación APTT, ajustando los datos a una regresión exponencial (XLfit).

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

Ejemplo	K_i [μM] factor X_a
47	0,009
48	0,008
52	0,013

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

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

- 20 Los materiales excipientes idóneos son no solo los materiales excipientes inorgánicos, sino también los materiales excipientes orgánicos. Por consiguiente, pueden utilizarse, por ejemplo, la lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales como materiales excipientes de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, en función de la naturaleza del ingrediente activo es posible que no sea necesario su uso en el caso de las cápsulas de gelatina blanda).
- 25 Los materiales excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sucrosa, azúcar invertido y similares. Los materiales excipientes idóneos para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales excipientes idóneos para supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales e hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos. Los materiales excipientes idóneos para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

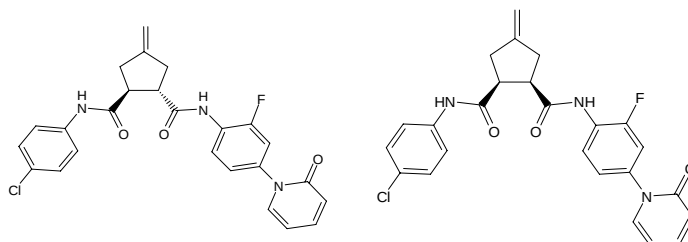
- 30 Como adyuvantes farmacéuticos se toman en consideración los estabilizantes, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, agentes mejoradores de consistencia, agentes mejoradores del sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes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

- 35 La dosificación de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de amplios límites en función de la enfermedad a controlar, de la edad y del estado de salud del paciente y del modo de administración y obviamente deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosificación diaria de 1 a 1000 mg, en especial de 1 a 300 mg. En función de la gravedad de la enfermedad y del perfil farmacocinético concreto, el compuesto podrá administrarse en una o varias unidades de dosificación diarias, p.ej. en 1 - 3 unidades de dosificación.

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

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

- 50 Ejemplos
Ejemplos 1 y 2



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

5 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido cis-(1SR,2RS)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico (2)

Paso 1: trans-(1SR,2SR)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de etilo (1a)

10 Se calienta a la temperatura de reflujo durante 2 h una suspensión de 20,0 g del trans-(1SR,2SR)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de dietilo y 36,6 g de carbonato potásico en 200 ml de MeOH. Se enfría la mezcla a 22°, se diluye con 200 ml de agua, se ajusta el pH a 2 empleando 80 ml de HCl del 25% y se concentra la mezcla hasta la mitad de su volumen. Se extrae la fase acuosa con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca y se concentra, obteniéndose 16,7 g de una mezcla en bruto de mono- y diácido. Opcionalmente puede purificarse esta mezcla a través de gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (19:1), obteniéndose 8,60 g del compuesto epigrafiado puro 1a. EM: 183,3 (M-H)⁻.

15 Paso 2: trans-(1SR,2SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-metileno-ciclopentano-carboxilato de metilo (1b)

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

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

25 Se disuelve el material en bruto 1b (13,7 g) en 200 ml de MeOH y 20 ml de NaOH 7 N, se agita la solución a 22°C durante 2 h y se concentra. Se reparte el residuo entre NaOH 0,1 N y CH₂Cl₂, se lava la fase acuosa con CH₂Cl₂ y se acidifica la fase acuosa con HCl del 25 %, se filtra la suspensión y se seca el residuo, obteniéndose 11,0 g (45% en total) del compuesto epigrafiado puro 1c en forma de sólido de color marrón pálido. EM: 278,3 (M-H)⁻.

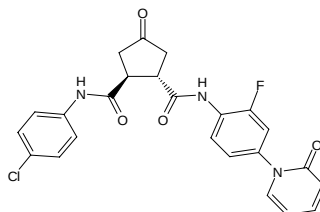
30 Paso 4: 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido trans-(1SR,2SR)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico (1) y

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

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

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

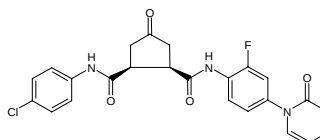
Ejemplo 3



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

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

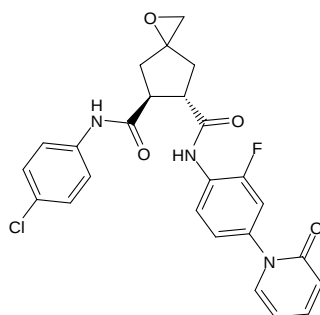
10 Ejemplo 4



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

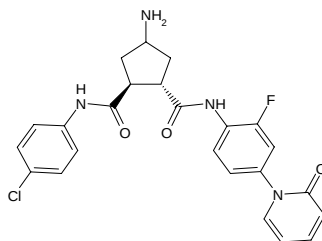
- 15 Partiendo de 2 se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 90% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 3. EM: 468,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 5



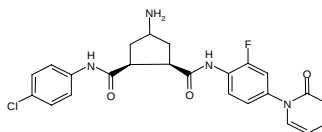
- 20 Mezcla de 5-[(4-cloro-fenil)-amida] 6-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (3RS,5SR,6SR)- y (3SR,5SR,6SR)-1-oxa-espiro[2,4]heptano-5,6-dicarboxílico

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

Ejemplo 6

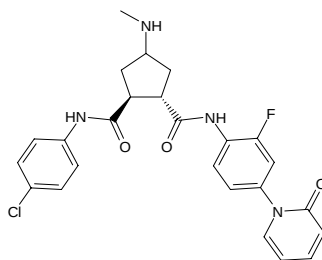
Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y (1SR,2SR,4SR)-4-amino-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Se trata una solución de 500 mg de la cetona del ejemplo 3 y 8,25 g de acetato amónico en 100 ml de MeOH con 77 mg de cianoborhidruro sódico y se continúa la agitación durante 16 h. Se concentra la solución, se reparte el residuo entre CH_2Cl_2 y HCl 0,1 N, se ajusta el pH de la fase acuosa a 9 con NaOH 1 N y se extrae con CH_2Cl_2 . Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca y se concentra, obteniéndose 60% del compuesto epigrafiado. EM: 569,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

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

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

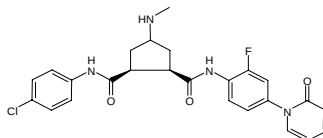
Ejemplo 8

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

Procedimiento general

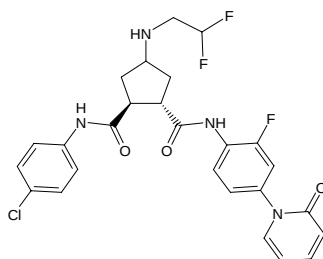
A una solución de 0,1 mmoles de la cetona del ejemplo 3 y 0,2 mmoles de la amina en 2,5 ml de THF se le añade a 0°C el AcOH hasta que el pH se sitúa en 5 y después se añaden 0,11 mmoles de cianoborhidruro sódico y se continúa la agitación a 22°C durante 16 h. Se concentra la mezcla y se purifica el residuo por HPLC prep. (RP-18) aplicando un gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (que contiene un 0,1% de HCOOH) (de 20:80 a 95:5).

Partiendo de la cetona del ejemplo 3 y metilamina, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 65%. EM: 583,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

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

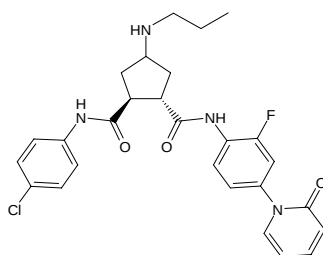
- 5 Partiendo de la cetona del ejemplo 4 y metilamina, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 70%.
EM: 583,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

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

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

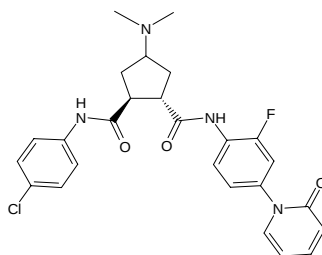
- 15 Ejemplo 11



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

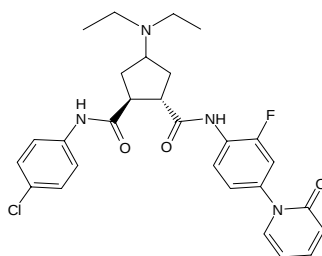
- 20 Partiendo de la cetona del ejemplo 3 y propilamina, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 67%.
EM: 511,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 12



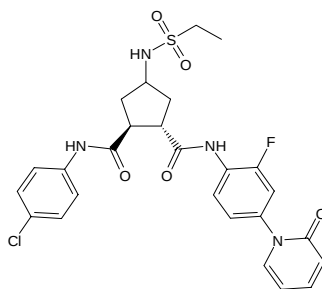
Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y (1SR,2SR,4SR)-4-dimetilamino-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

- 5 Partiendo de la cetona del ejemplo 3 y dimetilamina, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 22%. EM: 497,1 (M+H)⁺.
Ejemplo 13



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

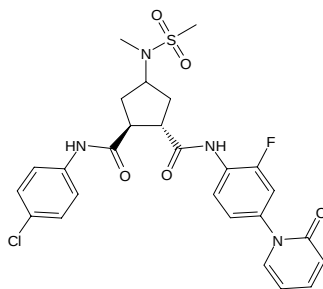
Partiendo de la cetona del ejemplo 3 y dietilamina, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 52%. EM: 525,5 (M+H)⁺.
Ejemplo 14



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

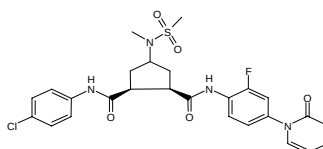
- 20 A una solución de 0,1 mmoles de la amina y 0,25 mmoles de N,N-diisopropiletilamina en 0,7 ml de CH₃CN se le añaden a 22°C 0,15 mmoles del cloruro de sulfonilo o cloroformiato de metilo o formiato de p-nitrofenilo y se continúa la agitación durante 1-16 h. Se concentra la mezcla y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (97:3).

- 25 Partiendo de la amina del ejemplo 6 y cloruro de etilsulfonilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 61%. EM: 560,9 (M+H)⁺.
Ejemplo 15



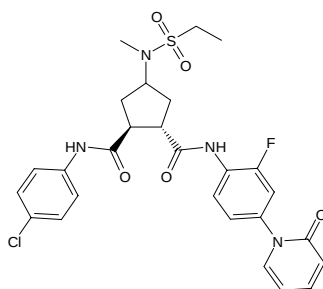
Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y (1SR,2SR,4SR)-(metanosulfonil-metil-amino)-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

- 5 Partiendo de la amina del ejemplo 8 y cloruro de metilsulfonilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 69%. EM: 561,3 (M+H)⁺.
Ejemplo 16



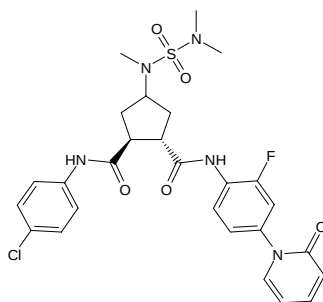
- 10 Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2RS,4RS)- y (1SR,2RS,4SR)-4-(metanosulfonil-metil-amino)-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Partiendo de la amina del ejemplo 9 y cloruro de metilsulfonilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 74%. EM: 561,0 (M+H)⁺.
Ejemplo 17



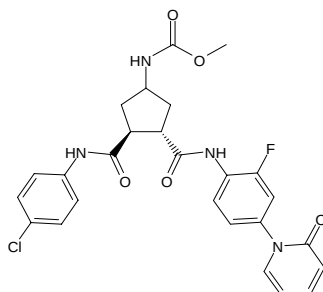
- 15 Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y (1SR,2SR,4SR)-4-(etanosulfonil-metil-amino)-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

- 20 Partiendo de la amina del ejemplo 8 y cloruro de etilsulfonilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 45%. EM: 575,0 (M+H)⁺.
Ejemplo 18



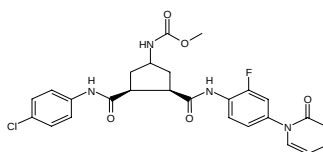
Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y (1SR,2SR,4SR)-4-(dimetilsulfamoil-metil-amino)-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

- 5 Partiendo de la amina del ejemplo 8 y cloruro de dimetilsulfamoílo, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 78%. EM: 590,5 (M+H)⁺.
Ejemplo 19



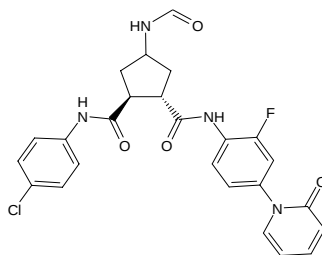
- 10 Mezcla de (1RS,3SR,4SR)- y (1SR,3SR,4SR)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopentil]-carbamato de metilo

Partiendo de la amina del ejemplo 6 y cloroformiato de metilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 96%. EM: 527,3 (M+H)⁺.
Ejemplo 20



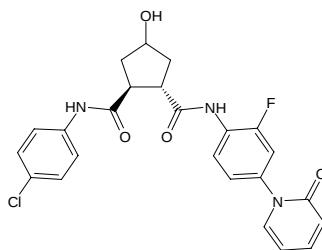
- 15 (1RS,3SR,4RS)- o (1SR,3SR,4RS)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopentil]-carbamato de metilo

- 20 Partiendo de la amina del ejemplo 6 y cloroformiato de metilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 30% después de la cristalización en EtOH. EM: 527,0 (M+H)⁺.
Ejemplo 21



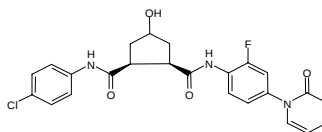
Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y (1SR,2SR,4SR)-4-Formilamino-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

- 5 Partiendo de la amina del ejemplo 6 y formiato de p-nitrofenilo, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 77%. EM: 497,1 (M+H)⁺.
Ejemplo 22



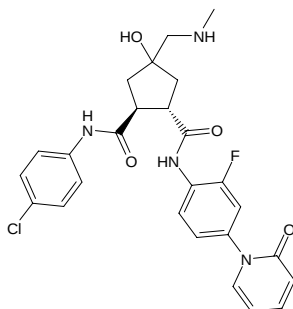
- 10 Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y (1SR,2SR,4SR)-4-hidroxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

- A una solución de 450 mg de la cetona del ejemplo 3 en 9 ml de THF se le añaden a 22°C 110 mg de borhidruro sódico y se continúa la agitación durante 1 h. Se trata la solución con 3 gotas de HCl 1 N y 10 ml de salmuera y se extrae la fase acuosa con AcOEt. Se seca la fase orgánica, se concentra y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (20:1), obteniéndose 417 mg (92%) del compuesto epigrafiado. EM: 470,1 (M+H)⁺.
Ejemplo 23



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

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

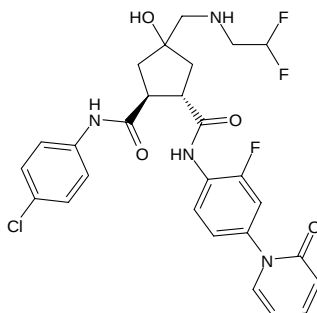
Ejemplo 24

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

Procedimiento general

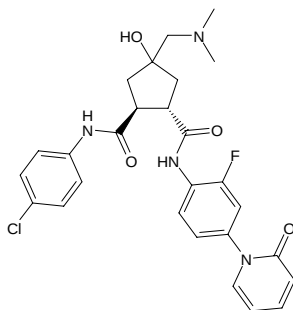
En un tubo sellado se calienta a 40°C durante 1-20 h una solución de 0,5 mmoles del epóxido del ejemplo 5 y 5 mmoles de la amina en 10 ml de EtOH. Se concentra la solución y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice aplicando un gradiente de CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂/MeOH 10:1.

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

Ejemplo 25

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

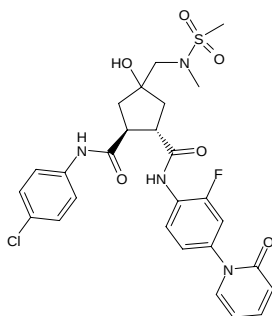
Partiendo del epóxido del ejemplo 5 y CHF₂CH₂NH₂, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 78%. EM: 563,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 26

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

Partiendo del epóxido del ejemplo 5 y Me₂NH se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 70%. EM: 527,2 (M)⁺.

Ejemplo 27



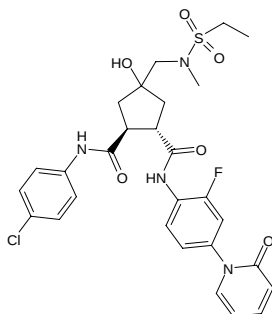
Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1SR,2SR,4RS)- y (1SR,2SR,4SR)-4-hidroxi-4-[(metanosulfonil-metil-amino)-metil]-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Procedimiento general

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

Partiendo del aminoalcohol del ejemplo 24 y MeSO₂Cl, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 58%. EM: 591,5 (M)⁺.

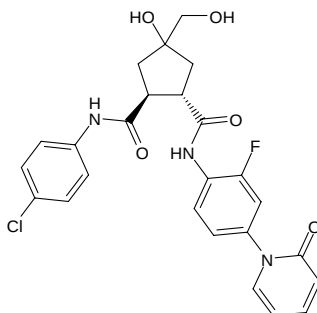
Ejemplo 28



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

Partiendo del aminoalcohol del ejemplo 24 y EtSO₂Cl, se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 69%. EM: 605,3 (M)⁺.

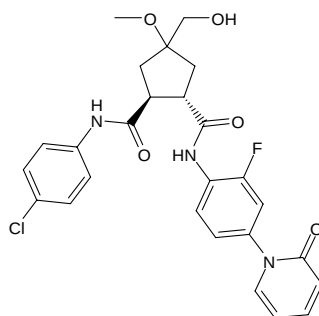
Ejemplo 29



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

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

Ejemplo 30



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

Procedimiento general

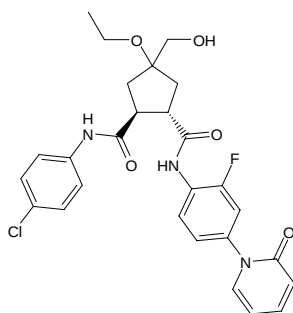
5

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

10

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

Ejemplo 31



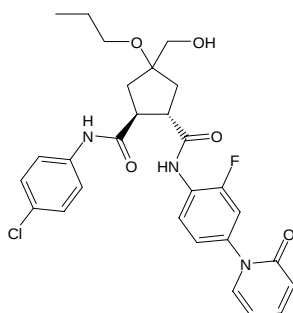
15

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

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

20

Ejemplo 32

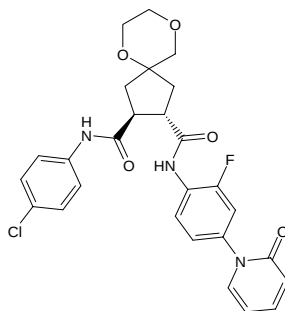


Mezcla de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2SR,4RS)- y (1SR,2SR,4SR)-4-hidroxi-metil-4-propoxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

25

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

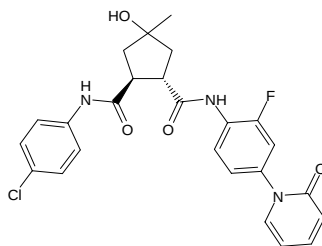
Ejemplo 33



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

- 5 A una solución de 0,2 mmoles del epóxido del ejemplo 5 en 2 ml de 2-cloroetanol se le añaden a 0°C 0,01 mmoles de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y se continúa la agitación a 22°C durante 1 h. Se concentra la solución, se reparte el residuo entre agua y AcOEt , se seca la fase orgánica y se concentra. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice aplicando un gradiente de CH_2Cl_2 a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (30:1), de este modo se obtienen 60 mg del compuesto intermedio cloroalcohol. Se disuelve el material en 2 ml de CH_3CN y se le añaden 30 mg de KI y 0,17 ml de NaOH del 32 % y se calienta la mezcla en un aparato microondas a 100°C durante 15 min. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre una solución acuosa sat. de NH_4Cl y AcOEt , se seca la fase orgánica y se concentra. Se purifica el residuo por HPLC prep. (RP-18) aplicando un gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (que contiene 0,1% de HCOOH) (de 20:80 a 95:5), de este modo se obtienen 6 mg del compuesto epigrafiado. EM: 526,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

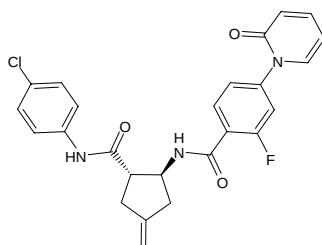
Ejemplo 34



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

- 20 A una solución de 72 mg del epóxido del ejemplo 5 en 0,5 ml de una solución 5 M de LiClO_4 en Et_2O se le añaden a 22°C 32 μl de $\text{BH}_3 \cdot \text{NEt}_3$ y se continúa la agitación a 22°C durante 3 h. Se reparte la solución entre agua y CH_2Cl_2 y se seca la fase orgánica y se concentra. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1), obteniéndose 26 mg (36%) del compuesto epigrafiado. EM: 484,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 35



- 25 N-[(1SR,2SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-metileno-ciclopentil]-2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzamida
Paso 1: (1RS,2RS)-2-tert-butoxicarbonilamino-4-metileno-ciclopentanocarboxilato de metilo (35a)

- 30 A una solución de 2,03 g de trans-(1SR,2SR)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de etilo (obtenido y purificado con arreglo al ejemplo 1 y 2, paso 1) y 1,13 g de NEt_3 en 25 ml de tolueno se le añaden por goteo a 22°C 3,03 g de difenilfosforil-azida y se calienta la mezcla a 80°C durante 30 min. Se diluye la mezcla con 4,08 g de t-BuOH y se continúa el calentamiento a 90°C durante 16 h. Se concentra la mezcla y se cromatografía el residuo a través de

gel de sílice aplicando un gradiente de CH_2Cl_2 a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99:1), de este modo se obtienen 1,55 g (55%) del compuesto epigrafiado 35a.

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

- 5 A una solución de 1,28 g de 35a en 30 ml de MeOH se le añade una solución de 0,42 g de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 10 ml de H_2O y se continúa la agitación a 50°C durante 1 h. Se concentra la solución hasta aproximadamente la mitad de su volumen, se lava la fase acuosa con Et_2O , se acidifica con HCl, se filtra la suspensión y se seca el residuo, obteniéndose 1,13 g (93%) del compuesto epigrafiado 35b. EM: 242,4 (M+H)⁺.

Paso 3: [(1SR,2SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-metileno-ciclopentil]-carbamato de tert-butilo (35c)

- 10 Se trata una solución agitada de 1,085 g de 35b en 10 ml de THF sucesivamente con 1,25 ml de NEt_3 , 0,69 g de hidroxibenzotriazol, 1,21 g de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y 0,63 g de 4-cloroanilina y se continúa la agitación a 22°C durante 16 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre CH_2Cl_2 y HCl 1 N. Se filtra la fase orgánica separada, constituida por una suspensión blanca, y se seca el residuo, obteniéndose 1,01 g (64%) del compuesto epigrafiado 35c. EM: 351,4 (M+H)⁺.

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

- 20 Se agita a 22°C durante 2 h una solución de 0,98 g de 35c en 10 ml de CH_2Cl_2 y 1,07 ml de ácido trifluoroacético. Se concentra la solución y se reparte el residuo entre H_2O y CH_2Cl_2 . Se trata la fase acuosa lentamente con NaHCO_3 hasta pH = 8, se filtra la suspensión, se lava el residuo con H_2O y se seca, obteniéndose 0,48 g (69%) del compuesto epigrafiado 35d. EM: 251,3 (M+H)⁺.

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

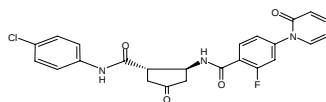
- 25 A una solución de 10,96 g de ácido 4-bromo-2-fluor-benzoico en 40 ml de DMSO se le añaden sucesivamente 6,67 g de 2-hidroxipiridina, 1,10 g de 8-hidroxiquinolina, 1,43 g de Cu(I) y 7,61 g de K_2CO_3 y se calienta la mezcla a 150°C durante 18 h. Se diluye la suspensión con agua, se filtra, se lava el residuo con AcOEt , se tritura con MeOH, se filtra y se seca, obteniéndose 5,77 g del compuesto epigrafiado 35e. EM: 234,1 (M+H)⁺.

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

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

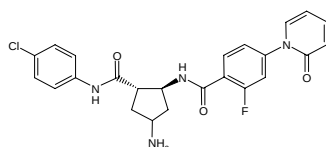
Ejemplo 36

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



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

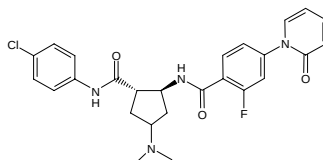
Ejemplo 37



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

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

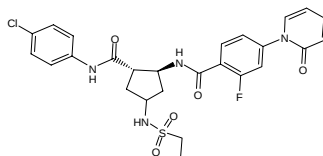
Ejemplo 38



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

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

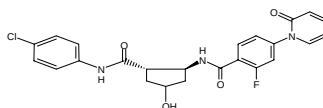
10 Ejemplo 39



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

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

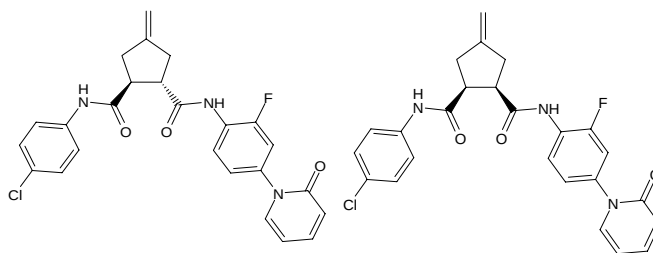
Ejemplo 40



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

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

Ejemplos 41 y 42



1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico (41) y
 5 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1R,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico (42)

Paso 1: (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de dietilo (41a)

10 Se ajusta a pH 7,0 una emulsión de 1,1 g de trans-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de dietilo racémico (Merck 8,14188,0010) en un tampón acuoso (fosfato potásico 5 mM, NaCl 0,1 M). Agitando a 7°C se efectúa la hidrólisis con 14 mg de la lipasa PN de *Phycomyces nitens* [Wako Chemicals GmbH, Nissanstrasse 2, D-41468, Neuss, Alemania; n° de catálogo: 122-02651] controlando el pH (pH-metro, NaOH 1M). Una vez consumidos 2,4 ml de la solución 1M de NaOH en 24 h se extrae la mezcla reaccionante dos veces con 250 ml de éter de metilo-t-butilo. Se lava la fase orgánica sucesivamente con 250 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y 250 ml de una solución saturada de NaCl. Por concentración y secado con vacío durante una noche se obtienen 0,49 g del compuesto epigrafiado 41a. EM: 226,0 (M)⁺; GC quiral: ee > 99% (BGB-175, 30 m x 0,25 mm; H₂, 120 kPa, división de caudal 1/20; 100 – 180°C, 2°C/min; temperatura de inyección: 200°C; temperatura de detección: 220°C).

Paso 2: (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de monoetilo (41b)

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

Paso 3: (1S,2S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-metileno-ciclopentanocarboxilato de etilo (41c)

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

30 Paso 4: ácido (1S,2S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-metileno-ciclopentanocarboxílico (41d)

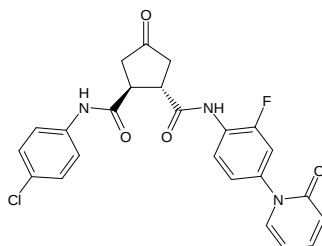
Partiendo de 41c se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 100% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 y 2, paso 3. EM: 278,3 (M-H)⁻.

35 Paso 5: 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico (41) y 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1R,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico (42)

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

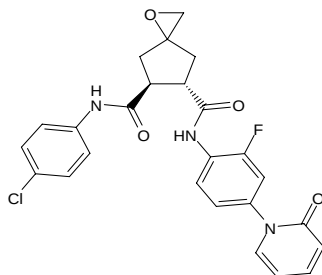
40 La segunda fracción proporciona el compuesto epigrafiado 42. EM: 466,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 43



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

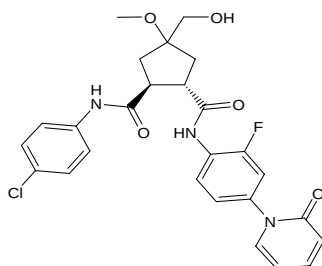
- 5 Partiendo de 41 se obtiene el compuesto epigrafiado 43 en un rendimiento cuantitativo con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 3. EM: 468,5 (M+H)⁺.
Ejemplo 44 y 45



- 10 5-[(4-cloro-fenil)-amida] 6-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3R o 3S,5S,6S)-1-oxa-es-piro[2,4]heptano-5,6-dicarboxílico (44) y
5-[(4-cloro-fenil)-amida] 6-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (3S o 3R,5S,6S)-1-oxa-es-piro[2,4]heptano-5,6-dicarboxílico (45)

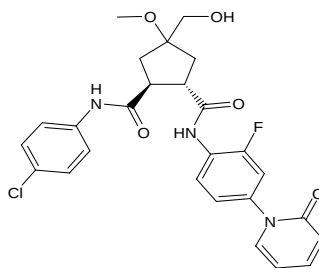
- 15 Partiendo de 41 se obtienen los compuestos epigrafiados 44 y 45 con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 5, obteniéndose en la primera fracción el compuesto 44. EM: 482,5 (M+H)⁺.

La segunda fracción proporciona el compuesto 45. EM: 482,5 (M+H)⁺.
Ejemplo 46



- 20 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2S,4R)- o (1S,2S,4S)-4-hidroximetil-4-metoxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

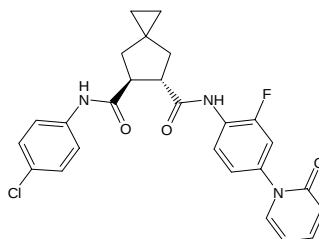
Partiendo de 44 se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 30. EM: 514,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 47

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

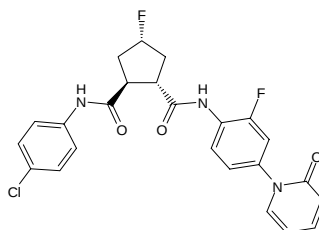
5

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

Ejemplo 48

10 (4-cloro-fenil)-amida [2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida del ácido (5S,6S)-espiro[2,4]heptano-5,6-dicarboxílico

15 A una solución de 0,69 ml de una solución 1M de dietil-cinc en hexano y 2 ml de CH₂Cl₂ se le añaden sucesivamente a 0°C 54 µl de CF₃COOH y 10 min después 55 µl de CH₂I₂. Después de otros 10 min a 0°C se añade una solución de 80 mg de 41 en 1 ml de CH₂Cl₂ y se continúa la agitación a 20°C durante 20 h. Se reparte la mezcla entre AcOEt y HCl 1 N, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca y se concentra. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (50:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 52%. EM: 480,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 49

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

Paso 1: (1S,2S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-oxo-ciclopentanocarboxilato de etilo (49a)

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

Paso 2: (1S,2S,4R)- y (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de etilo (49b y 49c)

30 Partiendo de 49a se obtienen los compuestos epigrafiados con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 22. La separación de los epímeros 49b y 49c se efectúa por cromatografía a través de gel de sílice empleando

CH₂Cl₂/MeOH (100:1). La primera fracción proporciona el compuesto **49b** en un rendimiento del 49%. EM: 312,3 (M+H)⁺.

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

Paso 3: (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-fluor-ciclopentanocarboxilato de etilo (**49d**)

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

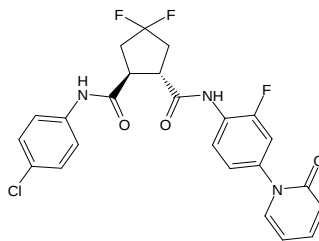
Paso 4: ácido (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-fluor-ciclopentanocarboxílico (**49e**)

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

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

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

Ejemplo 50



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

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

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

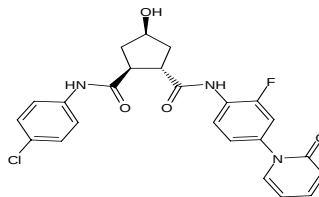
Paso 2: ácido (1S,2S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4,4-difluor-ciclopentanocarboxílico (**50b**)

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

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

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

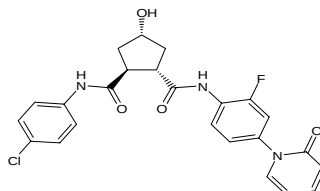
Ejemplo 51



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

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

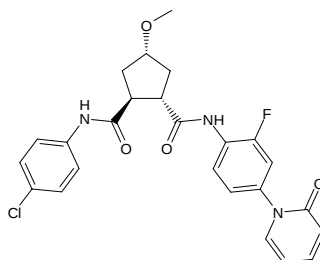
Ejemplo 52



- 10 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2S,4S)-4-hidroxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

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

- 15 Ejemplo 53



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

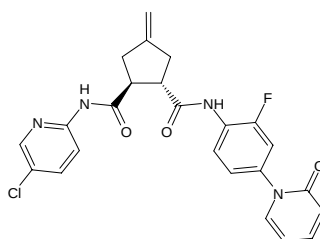
- 20 Paso 1: (1S,2S,4S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-metoxi-ciclopentanocarboxilato de etilo (53a)

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

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

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

- 30 Ejemplo 54



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

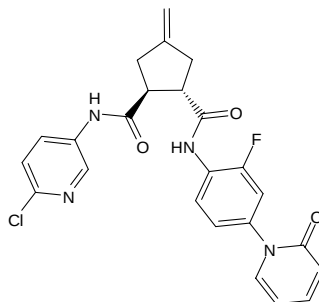
Paso 1: (1S,2S)-2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]carbamoil]-4-metilenociclopentanocarboxilato de etilo (54a)

- 5 A una solución de 1,0 g de 41b en 10 ml de THF y 0,61 ml de N-metilmorfolina se le añade a -12°C 0,72 ml de cloroformiato de isobutilo y se continúa la agitación a -15°C durante 30 min y a 20°C durante 1 h. Se añade la suspensión obtenida sobre una solución caliente (60°C) de 1,13 g de 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida con arreglo a C. F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912) en 8 ml de DMF y se continúa la agitación a 60°C durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se reparte el residuo entre HCl 1 N y AcOEt, se lava la fase orgánica con HCl y salmuera, se seca y se concentra. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice con heptano/AcOEt (1:2), obteniéndose 1,28 g del compuesto epigrafiado 54a. EM: 385,0 (M+H)⁺.

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

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

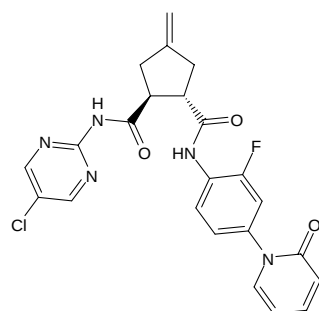
Ejemplo 55



1-[(6-cloro-piridin-3-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2S)-4-metilenociclopentano-1,2-dicarboxílico

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

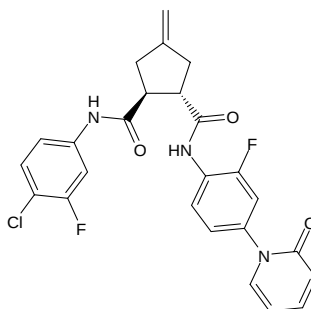
Ejemplo 56



- 30 1-[(5-cloro-pirimidin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2S)-4-metilenociclopentano-1,2-dicarboxílico

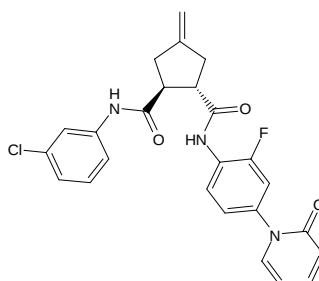
Partiendo de 54a y 2-amino-5-cloropirimidina se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 6% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 54, paso 2. EM: 468,0 (M+H)⁺.

- 35 Ejemplo 57



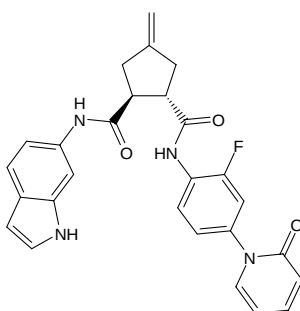
1-[(4-cloro-3-fluor-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

- 5 Partiendo de 54a y 4-cloro-3-fluoranilina se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 28% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 54, paso 2. EM: 481,9 (M-H)⁻.
Ejemplo 58



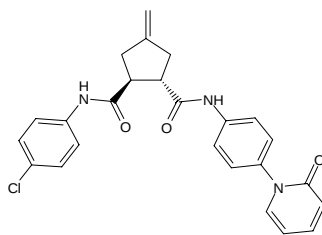
- 10 1-[(3-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

Partiendo de 54a y 3-cloroanilina se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 58% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 54, paso 2. EM: 466,1 (M+H)⁺.
Ejemplo 59



- 15 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] 2-[(1H-indol-6-il)-amida] del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

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

Ejemplo 60

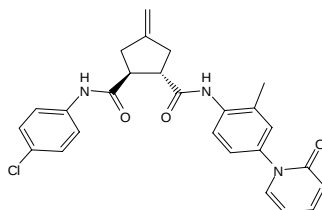
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

5

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

Ejemplo 61

10 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-metil-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

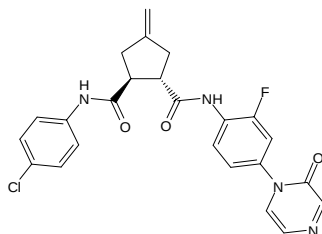


15 Partiendo de 41c y 1-(4-amino-3-metil-fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida según el método de C. F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912), se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 48% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 51. EM: 462,0 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 62

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



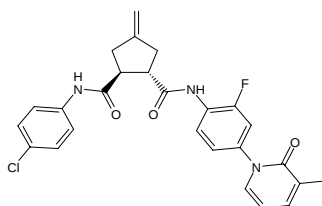
20

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

25

Ejemplo 63

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

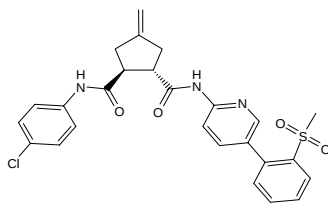


Partiendo de **41c** y 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-3-metil-1H-piridin-2-ona (obtenida según el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912) se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 59% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 51. EM: 480,0 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 64

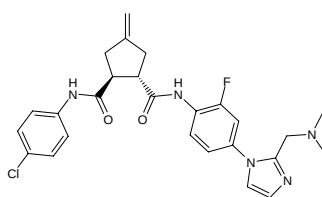
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[5-(2-metanosulfonyl-fenil)-piridin-2-il]-amida] del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico



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

Ejemplo 65

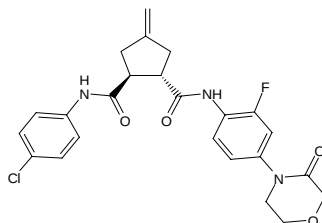
15 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[4-(2-dimetilaminometil-imidazol-1-il)-2-fluor-fenil]-amida] del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico



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

Ejemplo 66

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

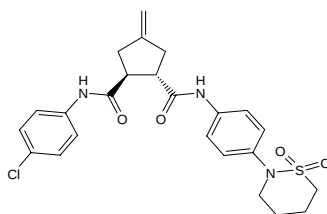


Partiendo de 41c y 4-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolin-3-ona (obtenida según el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912), se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 53% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 51. EM: 472,1 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 67

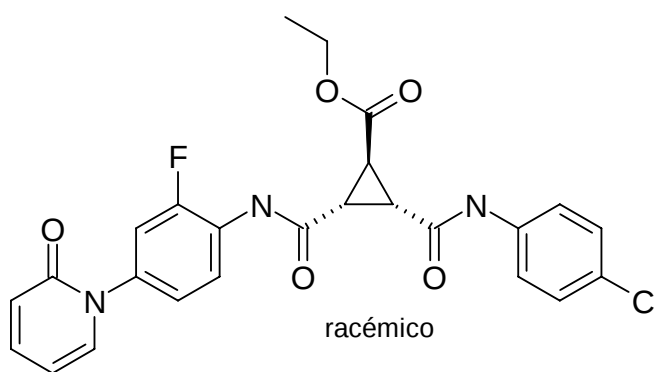
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[4-(tetrahidro-1,1-dioxido-2H-1,2-tiazin-2-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico



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

Ejemplo 68

15 (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de etilo



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

20 Se trata una solución de 29,3 g (300 mmoles) de anhídrido maleico en 500 ml de acetonitrilo con porciones de 40 g (310 mmoles) de 4-cloroanilina y se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Se separa por filtración el precipitado espeso que se forma, se lava con acetonitrilo frío y se seca con vacío, en un rendimiento del 65,7 g (97%) del compuesto epigrafiado. Sólido amarillo. EM: 226 (M+H)⁺.

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

25

De modo similar al procedimiento descrito en Mhaske y col., Synthesis 2003, pp. 863-870: se trata una solución de 65 g (288 mmoles) de ácido (Z)-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-acrílico en 300 ml de benceno con 41,2 g (302 mmoles) de dicloruro de cinc y por goteo con 90,1 ml (432 mmoles) de bis(trimetilsilil)amina y se mantiene en reflujo durante 5 h. Se vierte la mezcla sobre 300 ml de HCl acuoso (0,5 M). Se extrae la fase acuosa con AcOEt, se reúnen las fases

orgánicas, se lavan sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, y finalmente se secan con Na_2SO_4 . Por evaporación del disolvente se obtienen 58 g (97%) del compuesto epigrafiado. Sólido amorfo marrón. EM: 208 (M+H)⁺.

Paso 3: (1RS, 5SR, 6R)-3-(4-cloro-fenil)-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo.

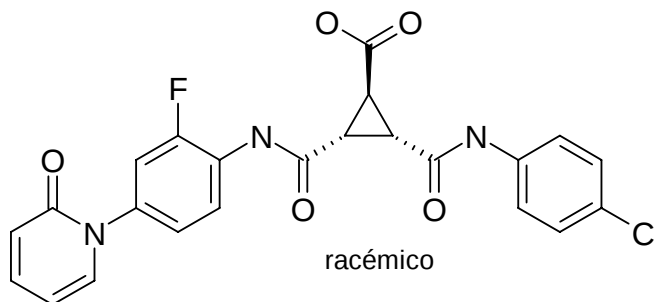
Se trata una solución de 19,4 g (93 mmoles) de 1-(4-cloro-fenil)-pirrol-2,5-diona en 120 ml de xileno con 19,4 ml (187 mmoles) de diazoacetato de etilo y se mantiene en ebullición a reflujo durante 12 h. Por evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con tolueno y después un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

Paso 4: (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-carboxilato de etilo

Se enfría a -78°C una solución de 7 g (34 mmoles) de 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida por el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912) en 25 ml de THF y se trata por goteo con 41 ml de una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF y se agita durante 30 min. A esta solución se le añaden en porciones 9,5 g (32 mmoles) de (1RS, 5SR, 6R)-3-(4-cloro-fenil)-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo y se deja que la mezcla alcance de nuevo la temperatura ambiente en pocas horas. Seguidamente se vierte la mezcla sobre una solución acuosa diluida de HCl (aprox. 0,2 M) y se extrae con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con Na_2SO_4 . Por evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano y después con un gradiente de diclorometano/MeOH de 98:2 a 95:5 se obtienen 4,1 g (24%) del compuesto epigrafiado. Sólido ligeramente marrón. EM: 496 (M-H)⁻.

Ejemplo 69

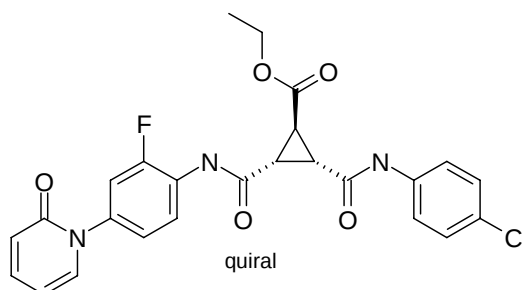
ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-carboxílico



Se agita durante 2 h a temperatura ambiente una solución de 80 mg (0,16 mmoles) de (1RS,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de etilo (ejemplo 68) en una mezcla de 10 ml de THF y 10 ml de una solución acuosa 1 M de LiOH. Se vierte la mezcla sobre 50 ml de una solución acuosa de HCl (0,5 M), se extrae con AcOEt, se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na_2SO_4 . Por evaporación del disolvente se obtienen 65 mg (86%) del compuesto epigrafiado. Sólido blanco mate. EM: 468 (M-H)⁻.

Ejemplo 70

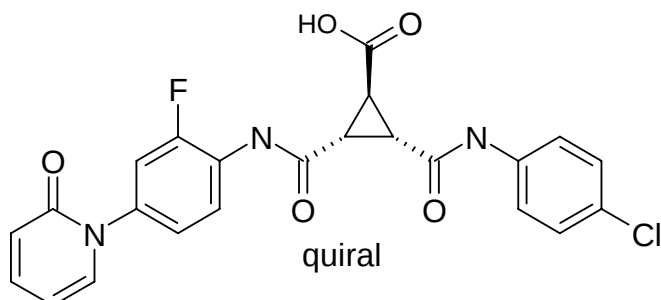
(1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de etilo



Por HPLC quiral de 4 g (8,0 mmoles) del (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de etilo (ejemplo 68.4) en columna „Chiracel OD” con etanol/heptano 1:4 se obtienen aprox. 1,5 g (37%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco, EM: 496 (M-H)⁻ junto con aprox. 1,5 g (37%) del otro enantiómero, el (1R,2S,3R)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de etilo, sólido blanco mate. EM: 496 (M-H)⁻.

Ejemplo 71

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

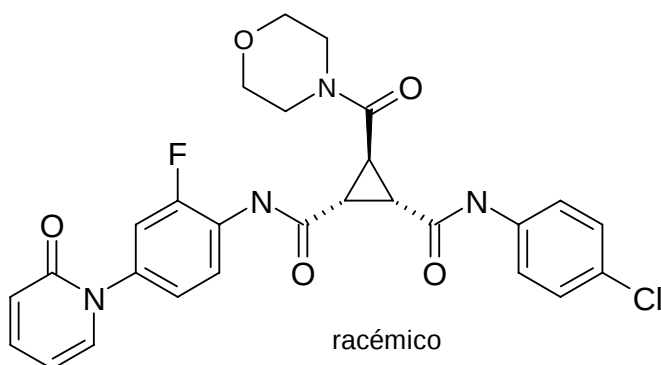


5

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

Ejemplo 72

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



10

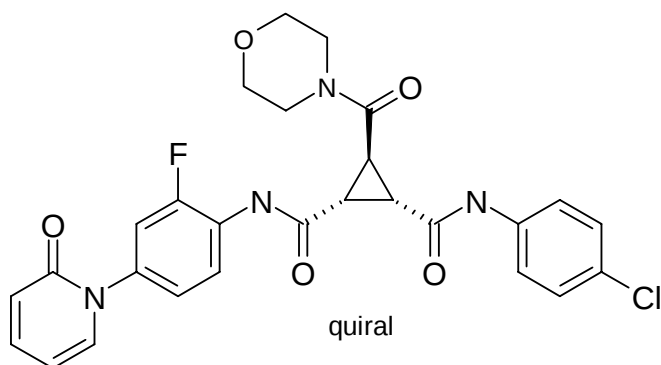
Se trata a temperatura ambiente una solución de 27 mg (0,057 mmoles) de ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 69), 25 mg (0,29 mmoles) de morfolina, 35 mg (0,34 mmoles) de N-metilmorfolina, 2 mg (0,015 mmoles)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

15

20

Ejemplo 73

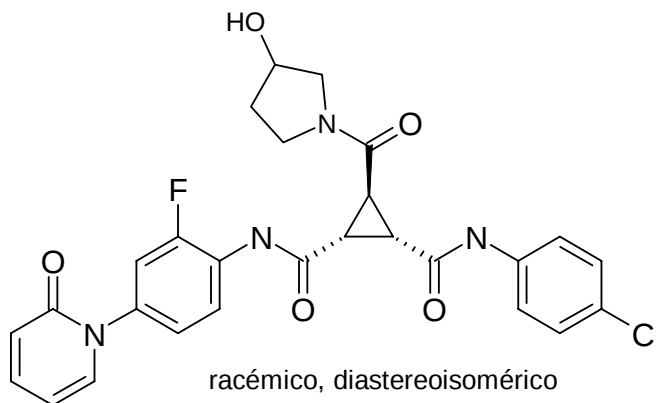
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-(morfolina-4-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



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

5 Ejemplo 74

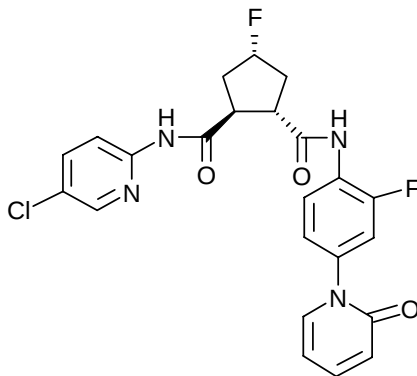
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)fenil]amida} del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



10 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 69) y de 3-hidroxipirrolidina racémica se obtiene el compuesto epigrafiado (mezcla racémica de diastereómeros). Sólido blanco. EM: 539 (M+H)⁺.

Ejemplo 75

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



Paso 1: (1S,2S)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-4-metileno-ciclopentanocarboxilato de etilo (75a)

20 Partiendo de 41b se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 48% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 y 2, paso 2 empleando la 2-amino-5-cloropiridina. EM: 309,1 (M+H)⁺.
Paso 2: (1S,2S)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-4-oxo-ciclopentanocarboxilato de etilo (75b)

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

25 Paso 3: (1S,2S,4R)- y (1S,2S,4S)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-4-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de etilo (75c y 75d)

Partiendo de 75b se obtienen los compuestos epigrafiados con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 22. La separación de los epímeros 75c y 75d se efectúa por cromatografía a través de gel de sílice con éter de dietilo. La primera fracción proporciona el 75c en un rendimiento del 40%. EM: 313,1 (M+H)⁺. La segunda fracción proporciona el 75d en un rendimiento del 17%. EM: 313,1 (M+H)⁺.

Paso 4: (1S,2S,4S)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-4-fluor-ciclopentanocarboxilato de etilo (75e)

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

Paso 5: ácido (1S,2S,4S)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoyl)-4-fluor-ciclopentanocarboxílico (75f)

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

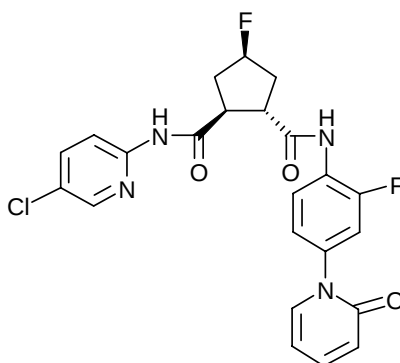
5 Paso 6: 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2S,4R)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico (75g)

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

10

Ejemplo 76

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



15 Paso 1: (1S,2S,4R)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoyl)-4-fluor-ciclopentanocarboxilato de etilo (76a)

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

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

20

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

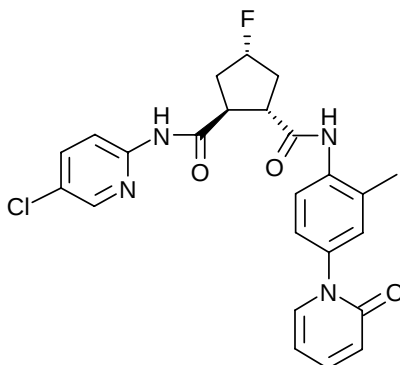
Paso 3: 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2S,4S)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico (76c)

25

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

Ejemplo 77

30 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-metil-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2S,4R)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico

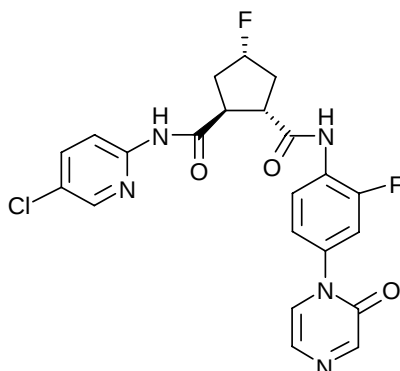


Partiendo de 75f y 1-(4-amino-3-metil-fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida según el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912), se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 49% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 y 2, paso 4. EM: 469,0 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 78

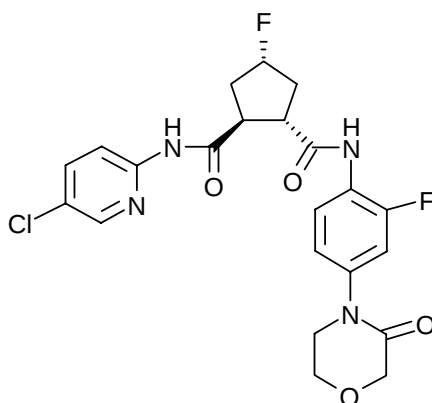
1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4R)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico



5 Partiendo de 75f y 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-pirazin-2-ona (obtenida según el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912), se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento del 32% con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 y 2, paso 4. EM: 473,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 79

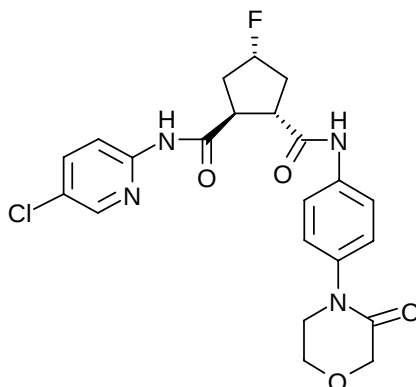
1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4R)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico



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

Ejemplo 80

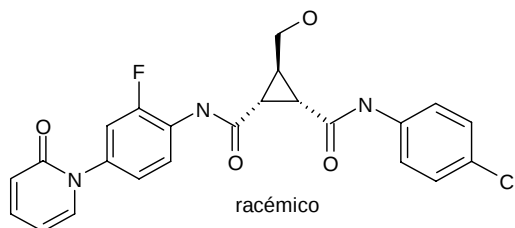
15 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida} del ácido (1S,2S,4R)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico



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

Ejemplo 81

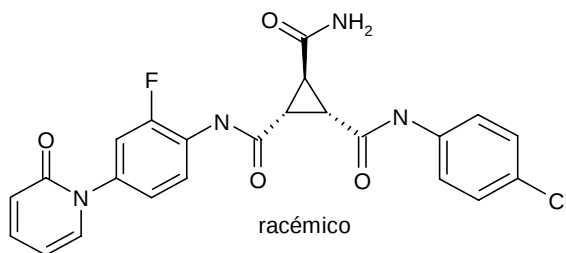
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



- 5 Se trata una solución de 20 mg (0,04 mmoles) de (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de etilo (ejemplo 68) en 0,5 ml de THF con 38 mg (0,08 mmoles) de LiAlH₄ y se agita a t.a. durante 1 h. Se trata la mezcla con agua-hielo, se extrae con AcOEt, se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Por filtración, evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano/metanol 10:1 se obtienen 6 mg (34%) de la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Semisólido ligeramente marrón. EM: 456 (M+H)⁺.

Ejemplo 82

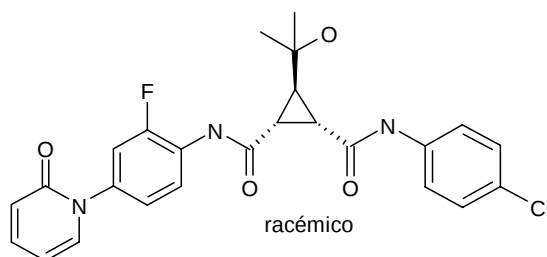
1-amida 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2SR,3RS)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



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

Ejemplo 83

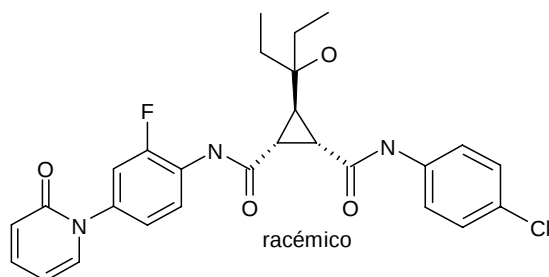
- 20 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



- 25 Se enfría a -78 ° una solución de 43 mg (0,09 mmoles) de (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de etilo (ejemplo 68) en 1 ml de THF y se trata con 0,14 ml (0,43 mmoles) de una solución cloruro de metil-magnesio en éter. Se deja calentar la mezcla a t.a. y se agita durante 5 h. Se trata la mezcla con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se filtran. Por evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con diclorometano/metanol 95:5 se obtienen 21 mg (50%) de la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido amarillo. EM: 484 (M+H)⁺.

Ejemplo 84

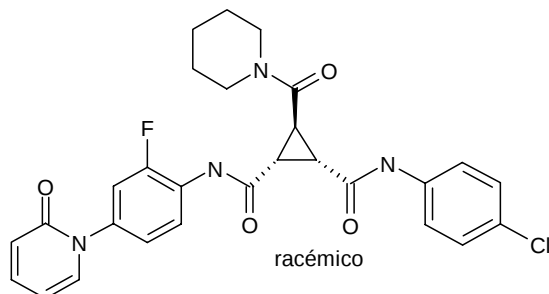
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-(1-etil-1-hidroxi-propil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



- 5 De modo similar al descrito en el ejemplo 83, partiendo del (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de etilo (ejemplo 68) y bromuro de etilmagnesio se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-(1-etil-1-hidroxi-propil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido amarillo. EM: 512 (M+H)⁺.

Ejemplo 85

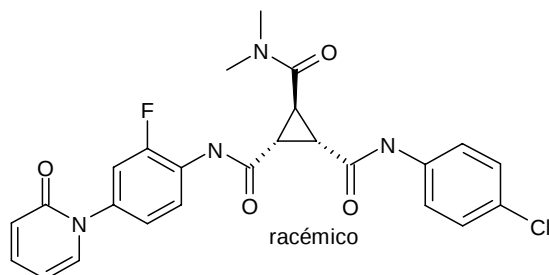
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



- 10 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 69) y piperidina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite viscoso ligeramente marrón. EM: 537 (M+H)⁺.

Ejemplo 86

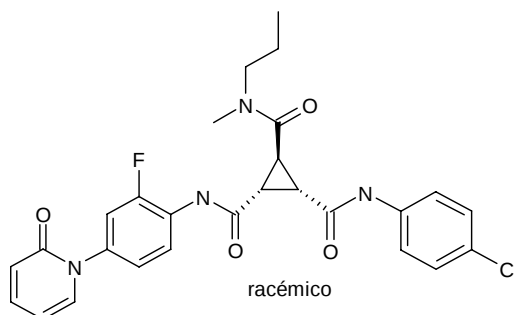
- 15 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-dimetilamida 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



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

Ejemplo 87

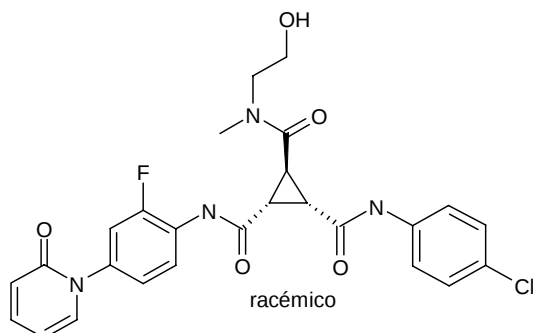
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] 2-(metil-propil-amida) del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



- 5 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 69) y metilpropilamina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] 2-(metil-propil-amida) del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Sólido ligeramente amarillo. EM: 525 (M+H)⁺.

Ejemplo 88

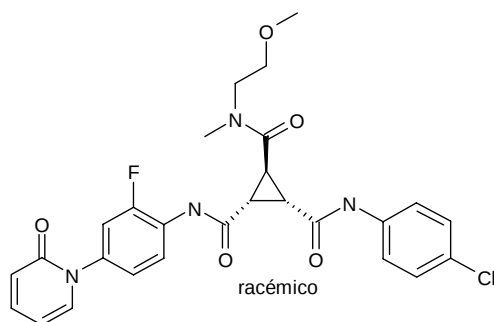
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] 2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



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

Ejemplo 89

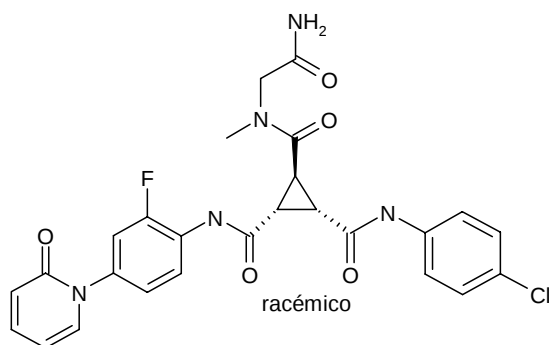
- 15 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] 2-[(2-metoxi-etil)-metil-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



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

Ejemplo 90

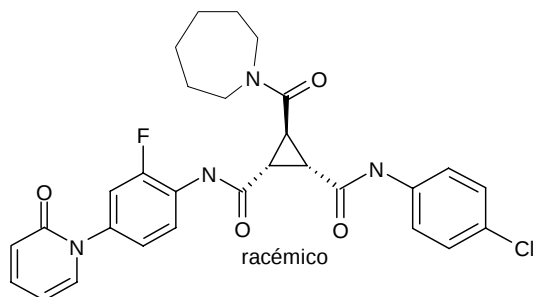
1-(carbamoilmetil-metil-amida) 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoyl)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 69) y (metilamino)acetamida se obtiene la 1-(carbamoylmetil-metil-amida) 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Sólido marrón. EM: 538 (M-H)⁻.

Ejemplo 91

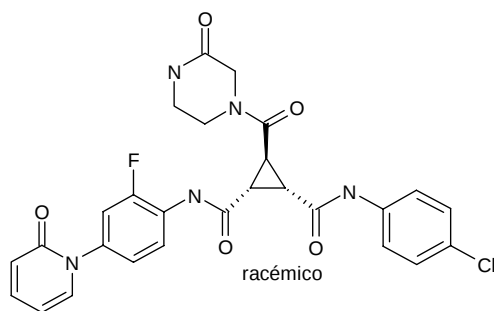
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(azepano-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



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

Ejemplo 92

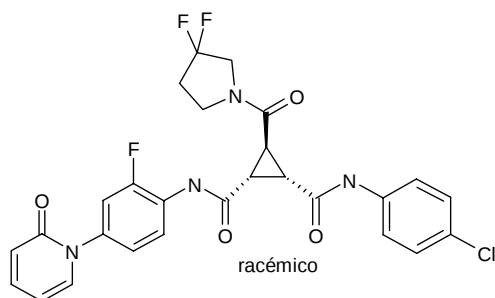
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(3-oxo-piperazina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



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

Ejemplo 93

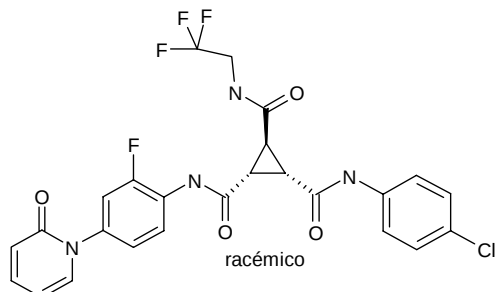
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



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

Ejemplo 94

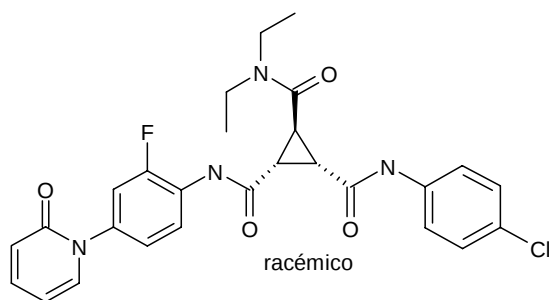
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] 2-[(2,2,2-trifluor-etil)-amida] del ácido (1SR,2SR,3RS)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



- 10 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 69) y trifluoretilamina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] 2-[(2,2,2-trifluor-etil)-amida] del ácido (1SR,2SR,3RS)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Sólido blanco mate. EM: 551 (M+H)⁺.

Ejemplo 95

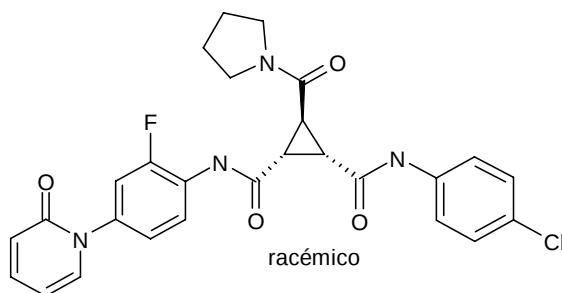
- 15 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-dietilamida 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



- 20 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 69) y del clorhidrato de dietilamina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-dietilamida 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Sólido blanco mate. EM: 525 (M+H)⁺.

Ejemplo 96

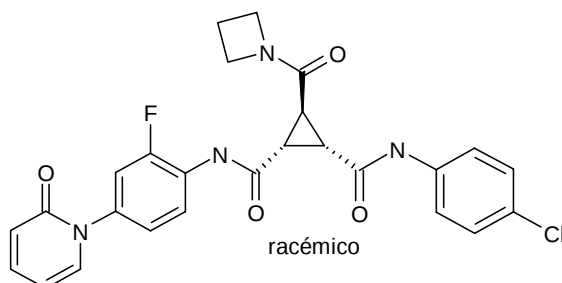
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 69) y pirrolidina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido ligeramente marrón. EM: 523 (M+H)⁺.

Ejemplo 97

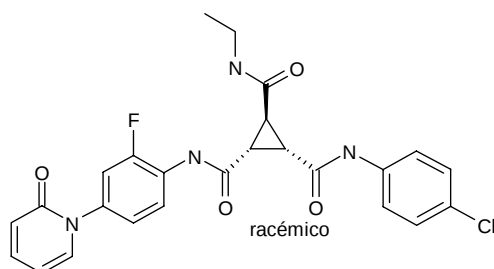
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(azetidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 69) y azetidina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(azetidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido marrón. EM: 509 (M+H)⁺.

Ejemplo 98

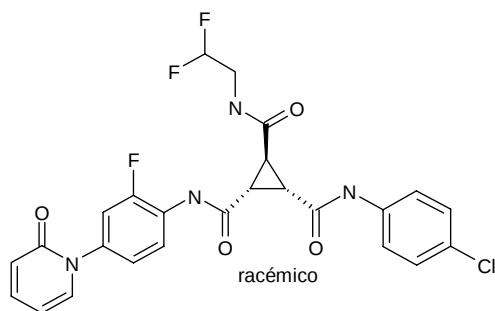
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-etilamida 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2SR,3RS)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



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

Ejemplo 99

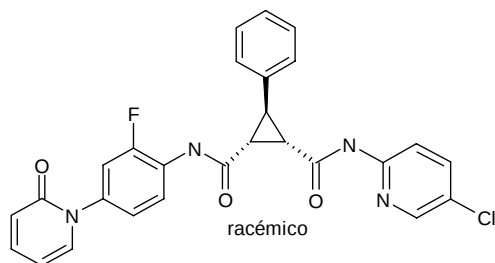
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[(2,2-difluor-etil)-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2SR,3RS)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 69) y del clorhidrato de la 2,2-difluor-etilamina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[(2,2-difluor-etil)-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2SR,3RS)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Sólido blanco mate. EM: 531 (M-H)⁻.

Ejemplo 100

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



Paso 1:

Se trata una mezcla de 100 mg (0,48 mmoles) del ácido 3-fenil-ciclopropano-cis-1,2-dicarboxílico (adquirido a Rarechem, nº de catálogo: AQ C30042), 109 mg (0,53 mmoles) de 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida por el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912), 0,32 ml (2,9 mmoles) de 4-metilmorfolina, 13 mg (0,1 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol en DMF con 139 (0,73 mmoles) del clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y se agita a t.a. durante 12 h. Se vierte la mezcla sobre 5 ml de una solución acuosa 0,5 M de HCl, se extrae con AcOEt, se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Por filtración y evaporación del disolvente se obtienen 140 mg (74%) del ácido (1RS,2SR,3SR)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-3-fenil-ciclopropanocarboxílico. Aceite ligeramente amarillo. EM: 391 (M-H)⁻.

Paso 2:

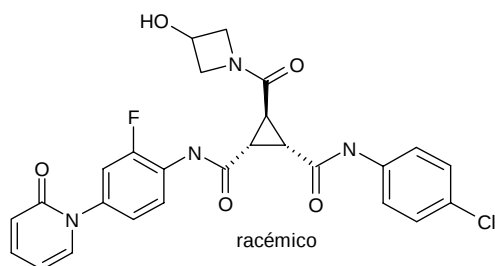
Se trata a 0°C una solución de 140 mg (0,36 mmoles) del ácido (1RS,2SR,3SR)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-3-fenil-ciclopropanocarboxílico en 5 ml de metanol con aprox. 0,1 ml de cloruro de tionilo y se mantiene en agitación a t.a. durante una noche. Por evaporación del disolvente se obtienen 160 mg del (1RS,2SR,3SR)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-3-fenil-ciclopropanocarboxilato de metilo. Aceite ligeramente amarillo. EM: 405 (M-H)⁻.

Paso 3:

Se trata una solución de 105 mg (0,82 mmoles) de 2-amino-5-cloropiridina en 2,5 ml de dioxano con 0,41 ml de una solución 2 M de AlMe₃ en hexano (0,82 mmoles) y se agita a t.a. durante dos horas. A esta solución se le añade una solución de 85 mg (0,2 mmoles) de (1RS,2SR,3SR)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-3-fenil-ciclopropanocarboxilato de metilo en 2,5 ml de dioxano. Se agita la mezcla resultante a 90°C durante 64 h, se trata con 0,8 ml de agua, se diluye con 5 ml de dioxano y se seca con Na₂SO₄. Por filtración, evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con heptano/AcOEt 4:1 se obtienen 53 mg (52%) de la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-fenil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido cristalino ligeramente marrón. EM: 504 (M+H)⁺.

Ejemplo 101

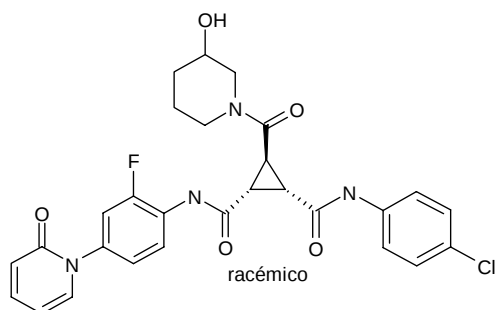
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



- 5 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 69) y 3-hidroxiazetidina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite ligeramente marrón. EM: 525, (M+H)⁺.

Ejemplo 102

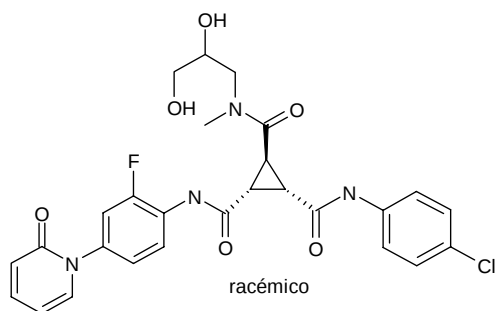
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(3-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



- 10 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 69) y 3-piperidina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(3-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite ligeramente marrón. EM: 553 (M+H)⁺.

Ejemplo 103

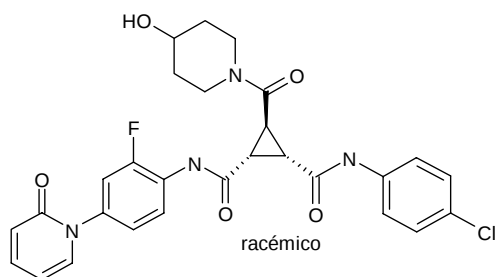
- 15 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[(2,3-dihidroxi-propil)-metil-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



- 20 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 69) y 3-metilamino-1,2-propanodiol se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[(2,3-dihidroxi-propil)-metil-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Aceite ligeramente marrón. EM: 557 (M+H)⁺.

Ejemplo 104

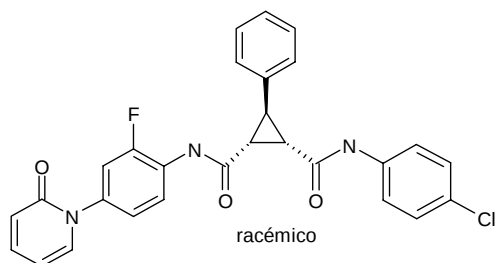
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 69) y 4-hidroxipiperidina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido cristalino ligeramente amarillo. 554 (M+H)⁺.

Ejemplo 105

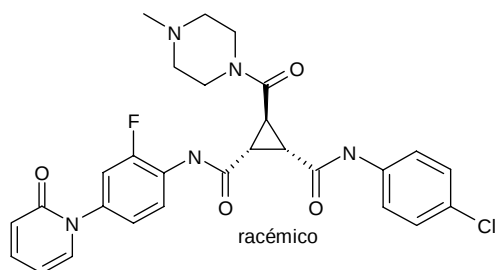
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-fenil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 100, paso 3, partiendo de la 4-cloroanilina y del (1RS,2SR,3SR)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-3-fenil-ciclopropanocarboxilato de metilo se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-fenil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido cristalino ligeramente marrón. EM: 502 (M+H)⁺.

Ejemplo 106

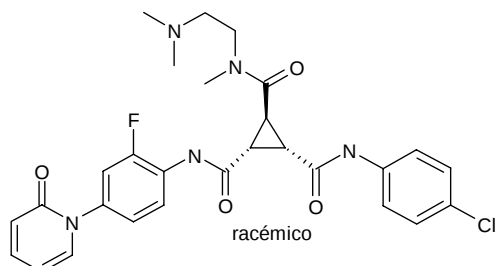
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 69) y N-metilpiperazina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite amarillo. EM: 552 (M+H)⁺.

Ejemplo 107

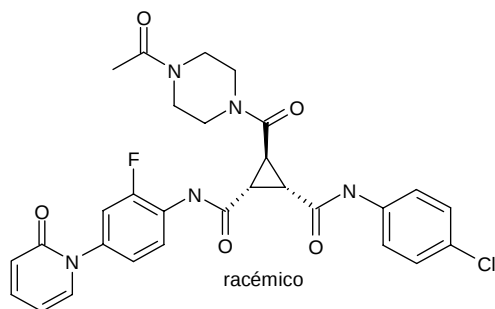
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 69) y N,N,N'-trimetiletilenodiamina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Aceite ligeramente amarillo. EM: 554 (M)⁺.

5 Ejemplo 108

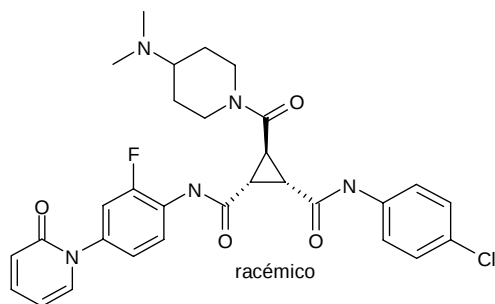
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3RS)-3-(4-acetil-piperazina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



10 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 69) y 1-acetilpiperazina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3RS)-3-(4-acetil-piperazina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite ligeramente marrón. EM: 578 (M-H)⁺.

Ejemplo 109

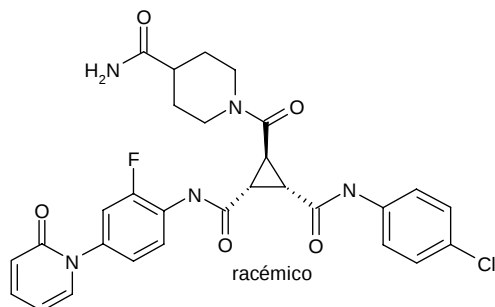
15 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(4-dimetilamino-piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



20 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 69) y del diclorhidrato de la 4-(dimetilamino)-piperidina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(4-dimetilamino-piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite ligeramente marrón. EM: 578 (M-H)⁺.

Ejemplo 110

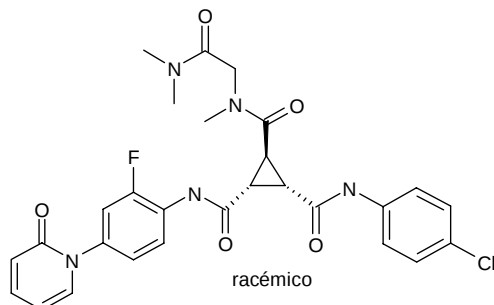
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(4-carbamoil-piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



25 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 69) y isonipecotamida se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-(4-carbamoil-piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite ligeramente marrón. EM: 578 (M-H)⁺.

Ejemplo 111

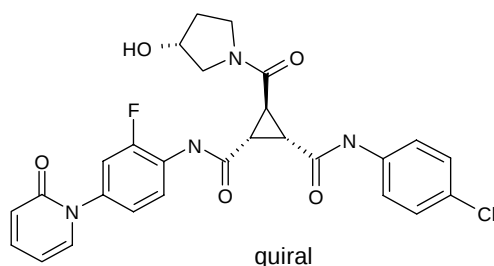
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-(dimetilcarbamoilmetil-metil-amida) 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



- 5 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 69) y (metilamino)N,N-dimetilacetamida se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-(dimetilcarbamoilmetil-metil-amida) 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2SR,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Aceite ligeramente marrón. EM: 566 (M-H)⁻.

Ejemplo 112

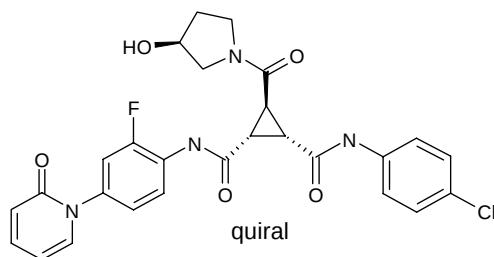
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



- 15 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 71) y (R)-3-hidroxipirrolidina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-((R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido cristalino blanco. EM: 539 (M+H)⁺.

Ejemplo 113

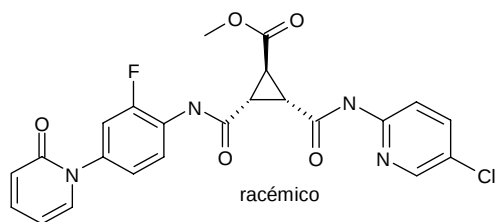
- 20 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-((S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



- 25 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 71) y (S)-3-hidroxipirrolidina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-((S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido cristalino blanco. EM: 539 (M+H)⁺.

Ejemplo 114

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



Paso 1:

- 5 Se trata una solución de 10 g (100 mmoles) de 1,3-dioxep-5-eno en 50 ml de diclorometano con 300 mg (0,68 mmoles) de tetraacetato de dirrodio y se calienta a reflujo. Se añade por goteo una solución de 23,9 g de diazoacetato de etilo en 35 ml de diclorometano durante un período de 3-4 h y se agita la mezcla resultante a reflujo durante 10 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se filtra a través de gel de sílice y se concentra. Se disuelve el aceite amarillo resultante en una solución 0,5 M de HCl en EtOH y se mantiene en ebullición a reflujo durante 3 h. Por evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con heptano/AcOEt 1:1 se obtienen 6,7 g (38%) de (1RS,2RS,3SR)-2,3-bis-hidroximetil-ciclopropanocarboxilato de etilo. Líquido amarillo. EM: 175 (M+H)⁺.

Paso 2:

- 15 Se trata una solución de 1,15 g (7 mmoles) de (1R, 2S, 3R)-2,3-bis-hidroximetil-ciclopropanocarboxilato de etilo en tolueno con 6,4 g de MnO₂ en polvo y se agita intensamente a 120°C durante 10 h. Por filtración y evaporación del disolvente se obtienen 600 mg (53%) de (1SR, 5SR, 6SR)-2-oxo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo. Aceite amarillo. EM: 169: (M-H)⁻.

Paso 3:

- 20 Se enfría a -78°C una solución de 600 mg (2,9 mmoles) de 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida por el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912) en 10 ml de THF y se trata por goteo con 3,2 ml de una solución 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF y se agita durante 30 min. A esta solución se le añaden en porciones 500 mg (3,2 mmoles) de (1SR, 5SR, 6SR)-2-oxo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo disueltos en 5 ml de THF. Se deja que la mezcla se caliente a t.a. y se agita durante 10 h. Seguidamente se vierte la mezcla sobre una solución acuosa diluida de HCl (aprox. 0,2 M) y se extrae con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con Na₂SO₄. Por filtración, evaporación del disolvente se obtienen 630 mg (57%) del (1SR, 2SR, 3RS)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-3-hidroximetil-ciclopropanocarboxilato de etilo. Espuma anaranjada. EM: 373 (M-H)⁻.

Paso 4:

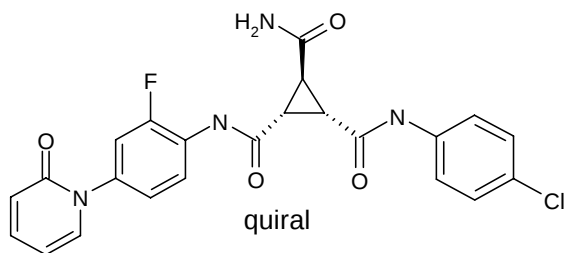
- 30 Se trata a 0°C una solución de 390 mg (1,04 mmoles) del (1SR, 2SR, 3RS)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-3-hidroximetil-ciclopropanocarboxilato de etilo en 10 ml de acetona con 390 ml del reactivo de Jones y se agita a t.a. durante 2 h. Se trata la mezcla con 100 mg de NaHSO₃, se agita durante 15 min y se filtra. Por evaporación del disolvente se obtiene un sólido verduzco, que se disuelve en diclorometano, se trata con 76 µl de cloruro de tionilo y se agita a t.a. durante 2 h. Por evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con AcOEt se obtienen 136 mg (35 %) del (1RS, 5SR, 6RS) 3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo. Sólido cristalino ligeramente verde. EM: 369 (M-H)⁻.

Paso 5:

- 40 Se enfría a -78°C una solución de 27,5 mg (0,21 mmoles) de 2-amino-5-cloropiridina en 1 ml de THF y se trata con 0,26 ml de una solución 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF y se agita durante 30 min. A esta solución se le añaden en porciones 74,5 mg (0,20 mmoles) del (1RS, 5SR, 6RS)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-3-hidroximetil-ciclopropanocarboxilato de etilo disueltos en 0,5 ml de THF. Se deja calentar la mezcla a t.a., se agita durante 10 h y se trata con 1 ml de metanol. Por evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con AcOEt/metanol 10:1 se obtienen 27 mg (26%) de (1RS,2RS,3SR)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de metilo. Sólido cristalino blanco. EM: 485 (M+H)⁺.

Ejemplo 115

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

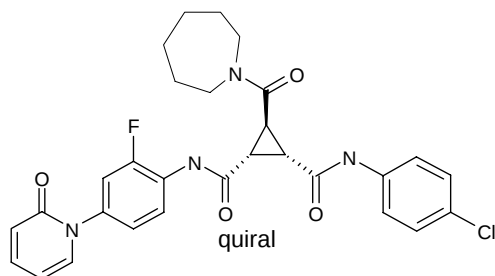


5

De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoyl)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 71) y cloruro amónico se obtiene la 1-amida 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2S,3R)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Sólido blanco. EM: 467 (M-H)⁻

Ejemplo 116

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



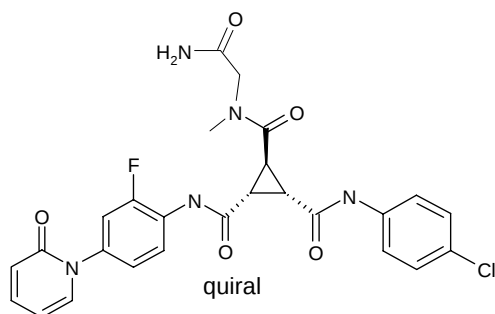
10

De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoyl)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 71) y hexilenimina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-(azepano-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite ligeramente marrón. EM: 549 (M-H)⁻.

Ejemplo 117

15

1-(carbamoylmetil-metil-amida) 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico

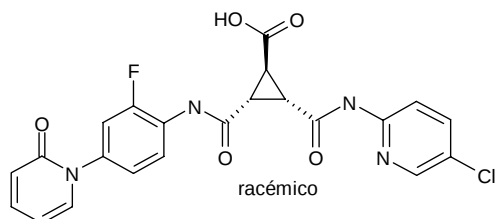


20

De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoyl)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 71) y (metilamino)-N,N-dimetilacetamida se obtiene la 1-(carbamoylmetil-metil-amida) 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Sólido blanco mate. 538 (M-H)⁻

Ejemplo 118

ácido (1RS,2SR,3SR)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoyl)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-ciclopropanocarboxílico

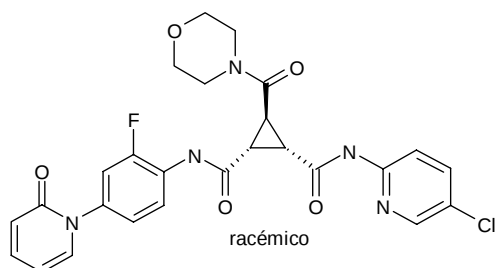


25

Se trata una solución de 68 mg (0,14 mmoles) de (1RS, 2SR, 3RS)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de metilo (ejemplo 114, paso 5) en 1,5 ml de THF con 0,2 ml de una solución acuosa 1M de LiOH, se agita a t.a. durante 2 h y se acidifica hasta pH aprox. 2 con HCl acuoso. Se extrae con AcOEt, se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Por filtración y evaporación del disolvente se obtienen 45 mg (68%) del ácido (1RS,2SR,3SR)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico. Sólido cristalino ligeramente amarillo. EM: 469 (M-H)⁻.

Ejemplo 119

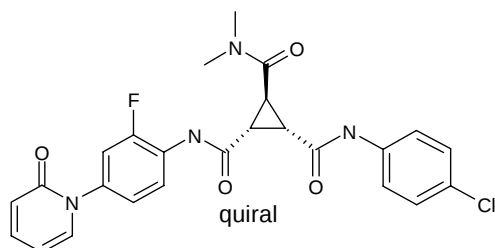
1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3RS)-3-(morfolina-4-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR, 2SR, 3RS)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 118) y morfolina se obtiene la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3RS)-3-(morfolina-4-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido cristalino blanco mate. EM: 539 (M+H)⁺.

Ejemplo 120

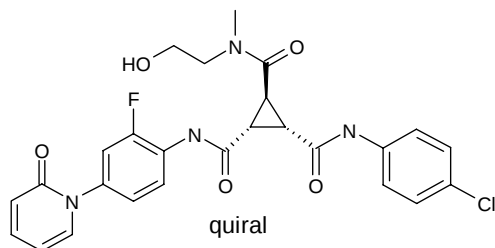
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-dimetilamida 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 71) y del clorhidrato de la dimetilamina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-dimetilamida 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Aceite viscoso ligeramente amarillo. EM: 498 (M+H)⁺.

Ejemplo 121

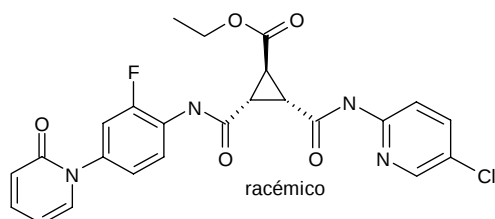
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] 2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] del ácido (1R,2S,3S)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 71) y metilaminoetanol se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] 2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amida] del ácido (1R,2S,3S)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Sólido amorfo amarillo. EM: 528 (M+H)⁺.

Ejemplo 122

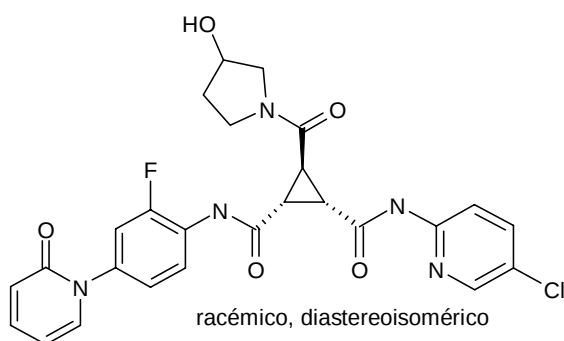
(1RS,2RS,3SR)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-carboxilato de etilo



De modo similar al descrito en el ejemplo 114, paso 5, partiendo del (1RS, 5SR, 6R)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-3-hidroximetil-ciclopropanocarboxilato de etilo y 2-amino-5-cloropiridina pero sin tratamiento con metanol, se obtiene el (1RS,2RS,3SR)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de etilo. Sólido cristalino blanco mate. EM: 500 (M+H)⁺.

Ejemplo 123

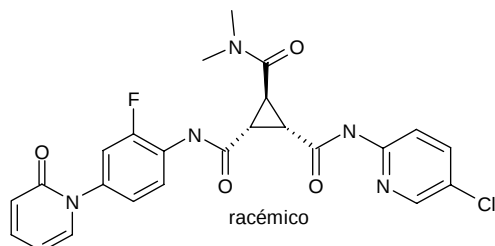
1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3RS)-3-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2SR,3SR)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 118) y de la 3-hidroxipirrolidina racémica se obtiene la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3RS)-3-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite ligeramente marrón. EM: 541 (M+H)⁺.

Ejemplo 124

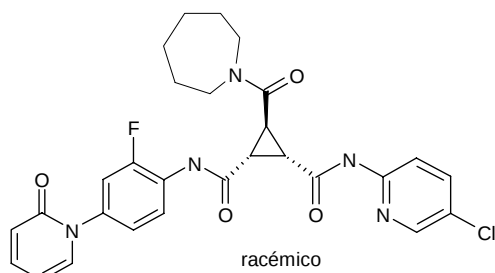
1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-dimetilamida 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2RS,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2SR,3SR)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 118) y cloruro de dimetilamino se obtiene la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-dimetilamida 3-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2RS,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Aceite ligeramente marrón. EM: 499 (M+H)⁺.

Ejemplo 125

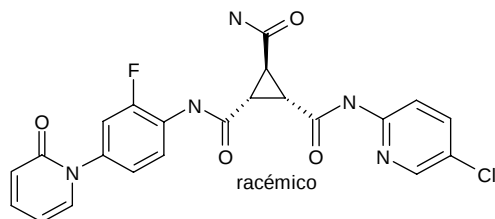
1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3RS)-3-(azepano-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1S,2SR,3SR)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 118) y hexilenimina se obtiene la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2SR,3SR)-3-(azepano-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite ligeramente marrón. EM: 553 (M+H)⁺.

Ejemplo 126

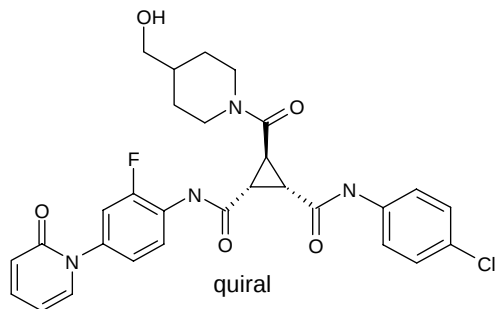
1-amida 3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2RS,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1S,2SR,3SR)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 118) y cloruro amónico se obtiene la 1-amida 3-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2RS,3SR)-ciclopropano-1,2,3-tricarboxílico. Sólido cristalino ligeramente amarillo. EM: 471 (M+H)⁺.

Ejemplo 127

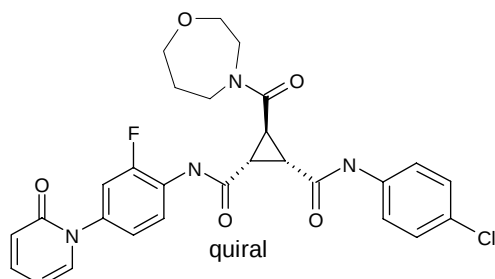
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-(4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 71) y 4-piperidina-metanol se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-(4-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido cristalino ligeramente marrón. EM: 565 (M-H)⁻.

Ejemplo 128

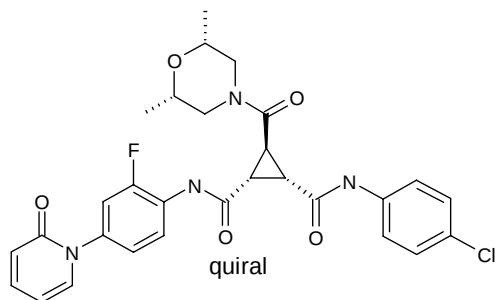
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-([1,4]oxazepano-4-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 71) y homomorfolina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-([1,4]oxazepano-4-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido ligeramente amarillo. EM: 551 (M-H).

5 Ejemplo 129

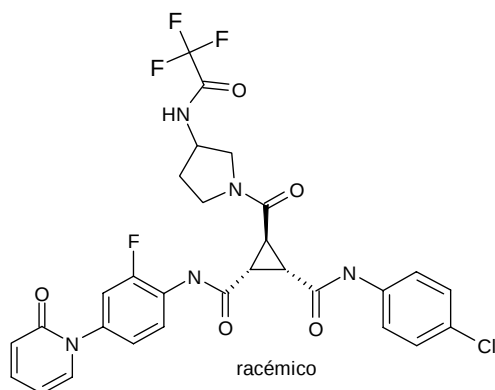
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-(2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



10 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1S,2R,3S)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 71) y 2,6-dimetilmorfolina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S,3S)-3-(2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido ligeramente marrón. EM: 565 (M-H).

Ejemplo 130

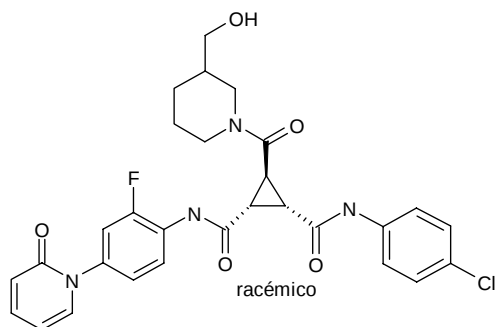
15 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-[3-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-pirrolidina-1-carbonil]-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



20 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 69) y 3-(trifluoracetamido)pirrolidina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR,3SR)-3-[3-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-pirrolidina-1-carbonil]-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite ligeramente marrón. EM: 632 (M-H).

Ejemplo 131

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

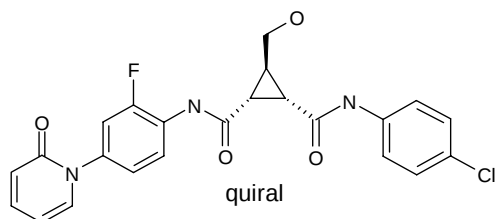


25 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 71) y 3-piperidinametanol se obtiene la

1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2R,3R)-3-(3-hidroximetil-piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite amarillo. EM: 565 (M-H)⁻.

Ejemplo 132

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



Paso 1:

10 De modo similar al descrito en el ejemplo 100, paso 3, partiendo de la 4-cloro-anilina y (1S, 2R, 3R)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-3-(4-metoxi-bencioximetil)-ciclopropanocarboxilato de metilo (ejemplo 157, paso 7) se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-(4-metoxi-bencioximetil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido ligeramente amarillo. EM: 577 (M+H)⁺.

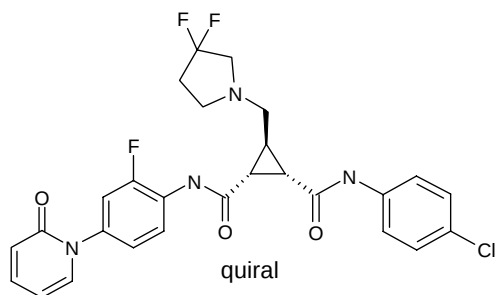
Paso 2:

15 Se trata una solución de 50 mg (0,086 mmoles) de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-(4-metoxi-bencioximetil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico en diclorometano con 20 mg (0,09 mmoles) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona y se agita a t.a. durante 5 h. Se vierte la mezcla sobre una solución acuosa diluida de HCl y se extrae con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄. Por filtración, evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con AcOEt se obtienen 35 mg (89 %)

20 de la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido ligeramente amarillo. EM: 458 (M+H)⁺.

Ejemplo 133

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



25 Paso 1:

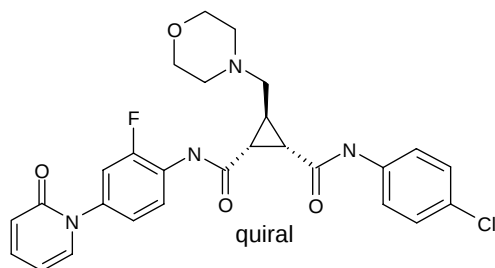
30 Se trata una solución de 100 mg (0,22 mmoles) de la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (ejemplo 132, paso 9) en 1 ml de diclorometano con 50 µl de N,N-diisopropil-etil-amina y 30 µl de cloruro de metanosulfonilo. Se agita la solución durante 2 h y se vierte sobre una solución acuosa diluida de NaOH. Se extrae con AcOEt, se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄. Por filtración y evaporación del disolvente se obtienen 110 mg (94%) del (1S,2S,3R)-metanosulfonato de 2-(4-cloro-fenilcarbamoyl)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-ciclopropilmetilo. Aceite amarillo. EM: 535 (M+H)⁺.

35 Paso 2:

40 Se trata una solución de 25 mg (0,047 mmoles) del (1S,2S,3R)-metanosulfonato de 2-(4-cloro-fenilcarbamoyl)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-ciclopropilmetilo en DMF con 60 µl de N,N-diisopropil-etil-amina y 54 mg de 3,3-difluorpirrolidina. Se agita la mezcla a 70 ° durante 10 h y se vierte sobre una solución acuosa diluida de NaOH. Se extrae con AcOEt, se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄. Por filtración, evaporación del disolvente y cromatografía del residuo a través de gel de sílice con AcOEt que contiene un 1% de trietilamina se obtienen 18 mg (71%) de la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-(3,3-difluor-pirrolidin-1-ilmetil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite amarillo. EM: 543 (M-H)⁻.

Ejemplo 134

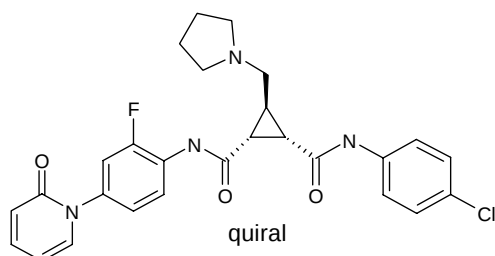
45 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-morfolin-4-ilmetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 133, paso 2, partiendo del (1S,2S,3R)-metanosulfonato de 2-(4-cloro-fenil-carbamoyl)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-ciclopropilmetilo (ejemplo 133, paso 1) y morfolina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-morfolin-4-ilmetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite ligeramente amarillo. EM: 523 (M+H)⁺.

Ejemplo 135

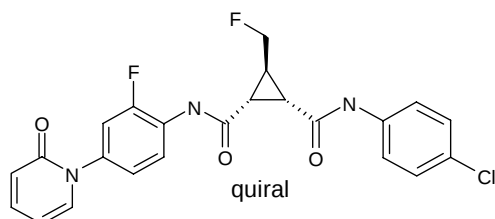
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 133, paso 2, partiendo del (1S,2S,3R)-metanosulfonato de 2-(4-cloro-fenil-carbamoyl)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-ciclopropilmetilo (ejemplo 133, paso 1) y pirrolidina se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite ligeramente amarillo. 507 (M-H)⁻.

Ejemplo 136

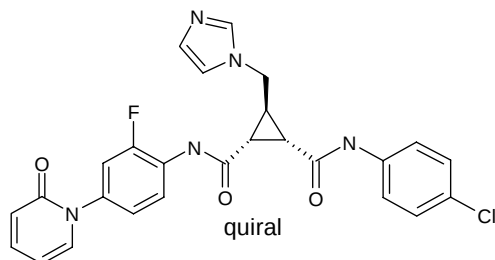
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-fluormetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 133, paso 2, partiendo del (1S,2S,3R)-metanosulfonato de 2-(4-cloro-fenil-carbamoyl)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-ciclopropilmetilo (ejemplo 133, paso 1) y fluoruro de tetrabutilamonio se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-fluormetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite viscoso incoloro. EM: 456 (M-H)⁻.

Ejemplo 137

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

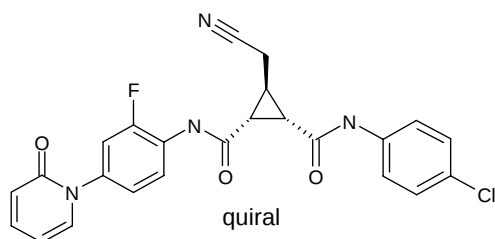


De modo similar al descrito en el ejemplo 133, paso 2, partiendo del (1S,2S,3R)-metanosulfonato de 2-(4-cloro-fenil-carbamoyl)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-ciclopropilmetilo (ejemplo 133, paso 1) e imidazol se

obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-imidazol-1-ilmetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido blanco. EM: 454 (M-H)⁻.

Ejemplo 138

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

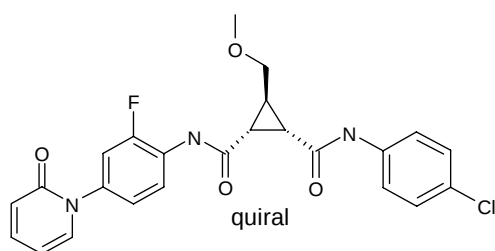


De modo similar al descrito en el ejemplo 133, paso 2, partiendo del (1S,2S,3R)-metanosulfonato de 2-(4-cloro-fenil-carbamoyl)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-ciclopropilmetilo (ejemplo 133, paso 1) y cianuro sódico se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-cianometil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite ligeramente amarillo. EM: 563 (M-H)⁻.

10

Ejemplo 139

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

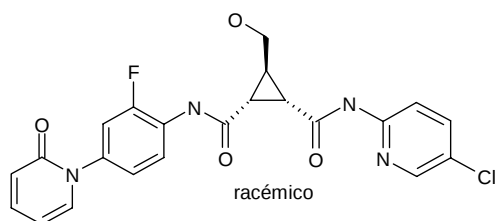


15

De modo similar al descrito en el ejemplo 133, paso 2, partiendo del (1S,2S,3R)-metanosulfonato de 2-(4-cloro-fenil-carbamoyl)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-ciclopropilmetilo (ejemplo 133, paso 1) y metóxido sódico en metanol se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite ligeramente amarillo. 470 (M+H)⁺.

Ejemplo 140

20 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS,3RS)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



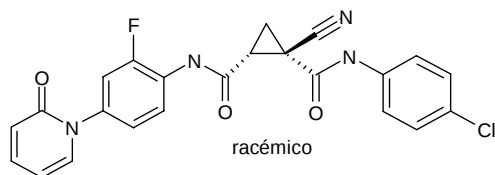
25

Se trata una solución de 395 mg (0,79 mmoles) del (1RS,2RS,3SR)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoyl)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-ciclopropanocarboxilato de etilo (ejemplo 122) en 10 ml de etanol con 63 mg (1,7 mmoles) de borhidruro sódico. Se agita durante 2 h, se añaden otros 30 mg (0,8 mmoles) de borhidruro sódico y se agita la mezcla a 60 ° durante 32 h. Se vierte la mezcla sobre una solución acuosa saturada de NaCl y se extrae con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄. Por filtración, evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con AcOEt/metanol 10:1 se obtienen 27 mg (8%) de la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS,3RS)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite incoloro. EM: 455 (M-H)⁻.

30

Ejemplo 141

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



Paso 1:

- Se trata una solución de 800 mg (6,0 mmoles) de (1SR, 2RS)-2-oxo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexano-1-carbonitrilo (obtenido a partir del ciano-acetato de alilo por aplicación de procedimientos que conducen a 2-oxo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexanos similares, descritos por Toeke y col., Tetrahedron 1993, 49, pp. 5133-5146 y por Burgess y col., J. Org. Chem. 1992, 57, pp. 5931-5936) en 10 ml de acetona con 5 ml del reactivo de Jones y se agita a t.a. durante 5 h. Se trata la mezcla con aprox. 100 mg de NaHSO₃, se agita durante 1 h y se separa el precipitado por filtración. Se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose una resina verdosa que se disuelve en 5 ml de acetonitrilo, se trata con un exceso de cloruro de tionilo y se agita durante 2 h. Por evaporación del disolvente se obtienen 750 mg (91%) del (1SR, 2RS)-2,4-dioxo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexano-1-carbonitrilo. Sólido marrón.

Paso 2:

- Se disuelven a 0°C 100 mg (0,73 mmoles) de (1SR, 2RS)-2,4-dioxo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexano-1-carbonitrilo en una solución de 223 mg (1,1 mmoles) de 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida por el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912) en 2 ml de piridina. La mezcla se agita a t.a. durante 2 h y se evapora el disolvente. Se añade HCl acuoso diluido, se extrae con AcOEt, se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Por filtración y evaporación del disolvente se obtienen 130 mg (52%) de ácido (1SR, 2RS)-1-ciano-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico. Semisólido ligeramente marrón. EM: 340 (M-H)⁺.

Paso 3:

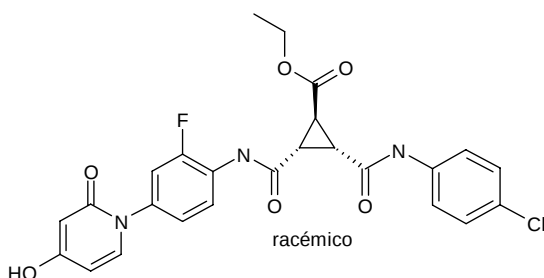
- De modo similar al ejemplo 100, paso 2, partiendo del ácido (1SR, 2RS)-1-ciano-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico se obtiene el (1SR, 2RS)-1-ciano-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de metilo. Semisólido marrón. EM: 356 (M+H)⁺.

Paso 4:

- De modo similar al descrito en el ejemplo 100, paso 3, partiendo del (1SR, 2RS)-1-ciano-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de metilo y 2-amino-5-cloropiridina se obtiene la 1-[(5-cloropiridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS)-1-ciano-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido blanco mate. EM: 450 (M-H)⁺.

Ejemplo 142

(1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de etilo



Paso 1:

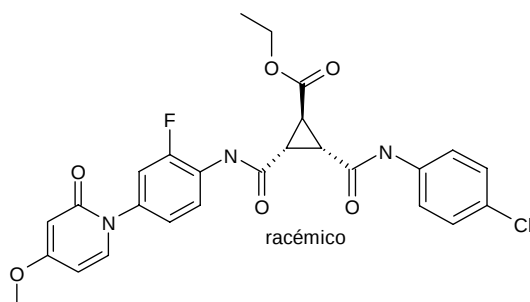
- Se trata una solución de 580 mg (1,87 mmoles) 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-4-benciloxi-1H-piridin-2-ona (ejemplo 144, paso 1) en 20 ml de MeOH con 140 mg de Pd al 10 % sobre C y se hidrogena a presión atmosférica y agitación vigorosa durante 3 h. Por filtración y evaporación del disolvente se obtienen 398 mg (97%) de la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-4-hidroxi-1H-piridin-2-ona. Sólido ligeramente marrón. EM: 221 (M+H)⁺.

Paso 2:

- De modo similar al descrito en el ejemplo 68, paso 4, partiendo de la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-4-hidroxi-1H-piridin-2-ona, 2,2 equiv. de bis(trimetilsilil)amida de litio y (1RS, 5SR, 6RS)-3-(4-cloro-fenil)-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo se obtiene el (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de etilo. Sólido marrón. 512 (M-H)⁺.

Ejemplo 143

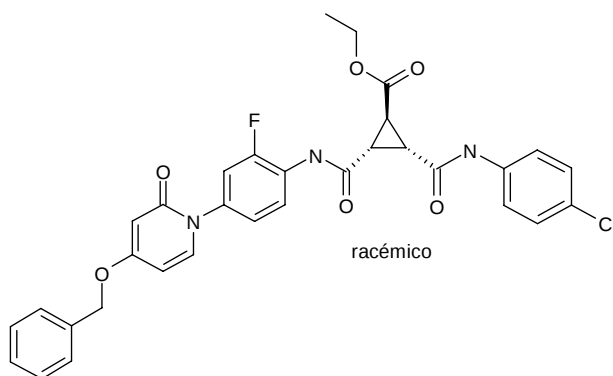
(1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(4-metoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de etilo



Se trata una solución de 35 mg (0,07 mmoles) de (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de etilo (ejemplo 142, paso 2) en 5 ml de acetona con 94 mg (0,6 mmoles) de carbonato potásico y 8 μ l (0,08 mmoles) de sulfato de dimetilo. Se agita la mezcla se agita a t.a. durante 2 h y se filtra. Por evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con AcOEt/metanol 95:5 se obtienen 5 mg (13%) del (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[2-fluor-4-(4-metoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de etilo. Sólido blanco mate. 526 (M-H)⁺.

Ejemplo 144

(1SR,2SR,3RS)-2-[4-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxilato de etilo



Paso 1:

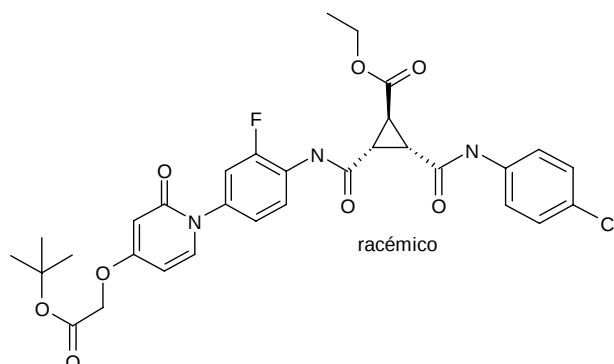
Se obtiene la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-4-benciloxi-1H-piridin-2-ona partiendo de la 4-benciloxi-1H-piridin-2-ona y 4-bromo-2-fluoranilina de modo similar al procedimiento descrito para la obtención de la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona por C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912. EM: 311 (M+H)⁺.

Paso 2:

De modo similar al descrito en el ejemplo 68, paso 4, partiendo de la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona y (1SR, 5SR, 6RS)-3-(4-cloro-fenil)-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo se obtiene el (1SR,2RS,3SR)-2-[4-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxilato de etilo. Sólido marrón. EM: 602 (M-H)⁺.

Ejemplo 145

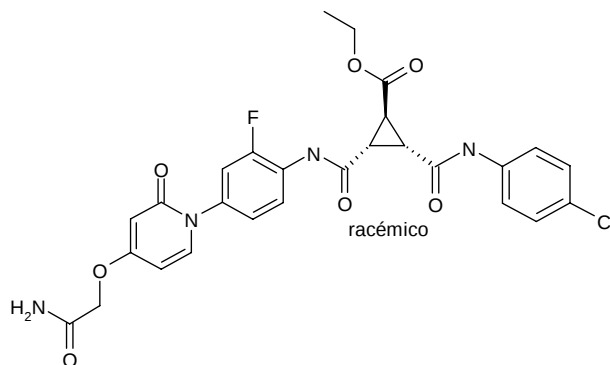
(1SR,2SR,3RS)-2-[4-(4-tert-butoxycarbonylmethoxy-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxilato de etilo



De modo similar al descrito en el ejemplo 143, partiendo del (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoyl)-3-[2-fluor-4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-ciclopropanocarboxilato de etilo (ejemplo 142, paso 2) y bromoacetato de tert-butilo se obtiene el (1SR,2RS,3SR)-2-[4-(4-tert-butoxicarbonylmetoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoyl]-3-(4-cloro-fenilcarbamoyl)-ciclopropanocarboxilato de etilo. Sólido incoloro. EM: 626 (M-H)⁻.

Ejemplo 146

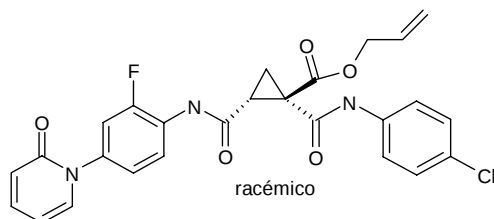
(1SR,2SR,3RS)-2-[4-(4-carbamoylmetoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoyl]-3-(4-cloro-fenilcarbamoyl)-ciclopropanocarboxilato de etilo



De modo similar al descrito en el ejemplo 143, partiendo del ácido (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoyl)-3-[2-fluor-4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-ciclopropanocarboxílico y 2-bromoacetamida se obtiene el (1SR,2RS,3SR)-2-[4-(4-carbamoylmetoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoyl]-3-(4-cloro-fenilcarbamoyl)-ciclopropanocarboxilato de etilo. Sólido blanco mate. EM: 569 (M-H)⁻.

Ejemplo 147

(1RS,2RS)-1-(4-cloro-fenilcarbamoyl)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-ciclopropanocarboxilato de alilo



Paso 1:

De modo similar al descrito en el ejemplo 141, paso 1, partiendo del (1RS,2RS)-2-oxo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de alilo (obtenido a partir del malonato de dialilo aplicando procedimientos que conducen a 2-oxo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexanos similares, descritos por Toeke y col., Tetrahedron 1993, 49, pp. 5133-5146 y por Burgess y col., J. Org. Chem. 1992, 57, pp. 5931-5936), el reactivo de Jones y cloruro de tionilo se obtiene el (1RS,2RS)-2,4-dioxo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de alilo. Aceite ligeramente rojo.

Paso 2:

De modo similar al descrito en el ejemplo 141, paso 2, partiendo del (1RS,2RS)-2,4-dioxo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de alilo y 4-cloroanilina se obtiene el (1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoyl)-ciclopropano-1,1-dicarboxilato de alilo. Aceite amarillo. 322 (M-H)⁻.

Paso 3:

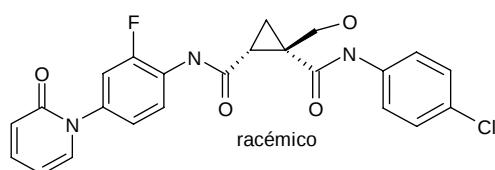
Se trata una solución de 400 mg (1,23 mmoles) de (1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-ciclopropano-1,1-dicarboxilato de alilo en diclorometano con 1,79 ml (24,6 mmoles) de cloruro de tionilo y se agita a t.a. durante 1 h. Por evaporación del disolvente se obtienen 320 mg del (1RS,2RS)-3-(4-cloro-fenil)-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de alilo. Sólido cristalino ligeramente gris. EM: 307 (M+H)⁺.

Paso 4:

De modo similar al descrito en el ejemplo 68, paso 4, partiendo de la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida por el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912) y (1RS,2RS)-3-(4-cloro-fenil)-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de alilo se obtiene el (1RS,2RS)-1-(4-cloro-fenilcarbamoil)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de alilo. Aceite ligeramente amarillo. EM: 508 (M-H)⁻.

Ejemplo 148

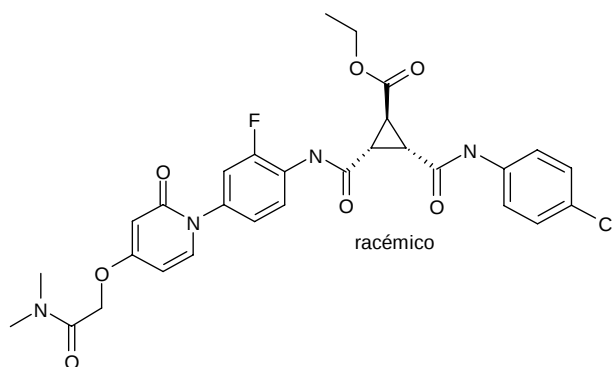
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS)-1-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



Se trata una solución de 50 mg (0,12 mmoles) de 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2RS)-1-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (ejemplo 147, paso 4) en 1 ml de etanol con 14,2 mg (0,37 mmoles) de borhidruro sódico y se agita a t.a. durante 16 h. Se vierte la mezcla sobre una solución acuosa 2M de HCl y se extrae con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas y se secan. Por filtración y evaporación del disolvente se obtienen 39 mg (71%) de la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS)-1-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite ligeramente amarillo. EM: 454 (M-H)⁻.

Ejemplo 149

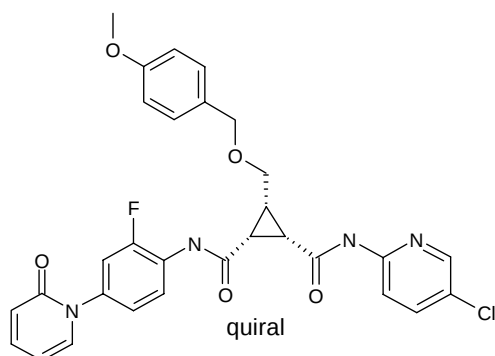
(1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[4-(4-dimetilcarbamoilmetoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de etilo



Se trata una mezcla de 23 mg (0,04 mmoles) de (1SR,2RS,3SR)-2-[4-(4-carboximetoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxilato de etilo (ejemplo 155), 5 mg (0,06 mmoles) de clorhidrato de dimetilamina, 1 mg de 1-hidroxibenzotriazol y 25 µl (0,23 mmoles) de N-metilmorfolina en 2,5 ml de DMF con 11 mg (0,06 mmoles) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y se agita a t.a. durante 10 h. Se vierte la mezcla sobre una solución acuosa 2M de HCl y se extrae con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄. Por filtración, evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con AcOEt/MeOH 10:1 se obtienen 22 mg (95%) de (1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[4-(4-dimetilcarbamoilmetoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de etilo. Sólido ligeramente marrón. EM: 600 (M+H)⁺.

Ejemplo 150

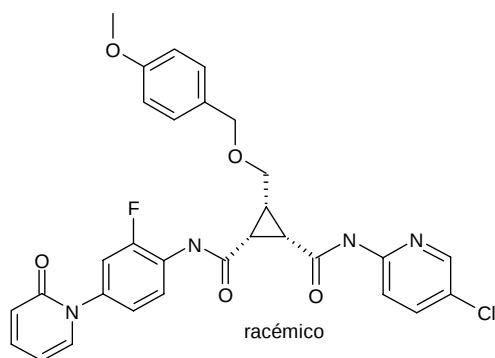
1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-(4-metoxibenciloximetil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en los ejemplos 157, paso 1 – 157, paso 8 partiendo del cis-2-buteno-1,4-diol se obtiene la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite ligeramente amarillo. EM: 575 (M-H)⁻.

5 Ejemplo 151

1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(6-oxo-ciclohexa-2,4-dienil)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



Paso 1:

10

De modo similar al descrito en los ejemplos 157, paso 1 – 157, paso 3 partiendo del cis-2-buteno-1,4-diol se obtiene el diazo-acetato de cis-4-(4-metoxi-benciloxi)-but-2-enilo. Aceite amarillo.

Paso 2:

15

De modo similar al ejemplo 157, paso 4, partiendo del diazo-acetato de cis-4-(4-metoxi-benciloxi)-but-2-enilo y tetraacetato de dirrodio se obtiene la (1RS, 5SR, 6RS)-6-(4-metoxi-benciloximetil)-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexan-2-ona. Semisólido amarillo. EM: 453 (M+H)⁺.

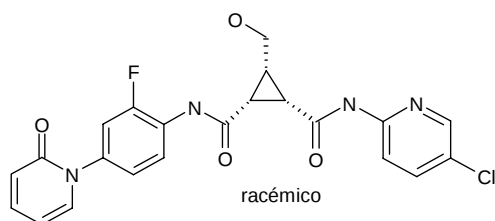
Paso 3:

20

De modo similar al descrito en los ejemplos 157, paso 5-157, paso 8, partiendo de la (1RS, 5SR, 6RS)-6-(4-metoxi-benciloximetil)-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexan-2-ona se obtiene la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido cristalino blanco. EM: 577 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 152

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



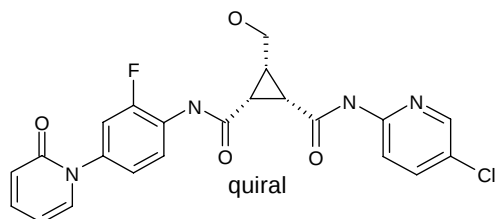
30

De modo similar al descrito en el ejemplo 132, paso 2, partiendo de la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico

(ejemplo 151, paso 3) se obtiene la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite ligeramente amarillo. EM: 455 (M-H)⁻.

Ejemplo 153

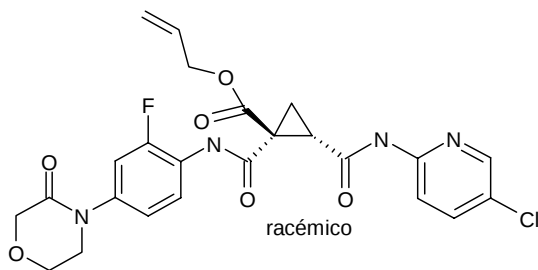
5 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 132, paso 2, partiendo de la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (ejemplo 150) se obtiene la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido cristalino ligeramente marrón. EM: 455 (M-H)⁻.

Ejemplo 154

(1SR,2SR)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de alilo



15 Paso 1:

De modo similar al descrito en el ejemplo 141, paso 2. partiendo del (1SR,2RS)-2,4-dioxo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de alilo (ejemplo 147, paso 1) se obtiene el (1RS,2RS)-2-[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-1,1-dicarboxilato de alilo. Sólido blanco mate. EM: 405 (M-H)⁻.

20 Paso 2:

De modo similar al descrito en el ejemplo 141, paso 3, partiendo del (1RS,2RS)-2-[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-1,1-dicarboxilato de alilo anterior se obtiene el (1RS, 2RS)-3-[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de alilo. Sólido marrón. EM: 389 (M+H)⁺.

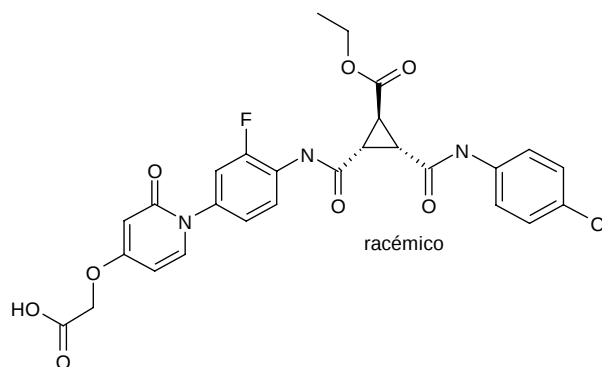
25 Paso 3:

De modo similar al descrito en el ejemplo 68, paso 4, partiendo del (1RS, 2RS)-3-[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de alilo y 2-amino-5-cloropiridina se obtiene la (1SR,2SR)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de alilo. Sólido blanco. EM: 515 (M-H)⁻.

30

Ejemplo 155

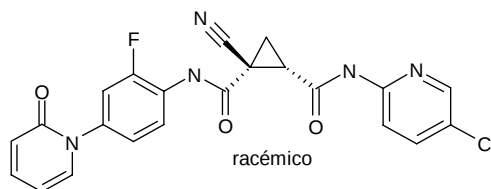
(1SR,2SR,3RS)-2-[4-(4-carboximetoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxilato de etilo



Se trata una solución de 49 mg (0,08 mmoles) de (1SR,2SR,3RS)-2-[4-(4-tert-butoxicarbonilmetoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxilato de etilo en 3 ml de 1,2-diclorometano con 28 µl de ácido trifluoracético y se agita a 75 °C durante 40 min. Por evaporación del disolvente se obtienen 31 mg (69%) del (1SR,2SR,3RS)-2-[4-(4-carboximetoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxilato de etilo. Sólido blanco mate. EM: 571 (M-H)⁻.

Ejemplo 156

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



Paso 1:

De modo similar al descrito en el ejemplo 157, paso 5, partiendo del (1SR, 2RS)-2-oxo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexano-1-carbonitrilo (obtenido a partir del ciano-acetato de alilo aplicando procedimientos que conducen a 2-oxo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexanos similares, descritos por Toeke y col., Tetrahedron 1993, 49, pp. 5133-5146 y por Burgess y col., J. Org. Chem. 1992, 57, pp. 5931-5936) y 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida por el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912) se obtiene la [2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida del ácido (1SR, 2RS)-1-ciano-2-hidroximetil-ciclopropanocarboxílico. Sólido amarillo. EM: 328 (M+H)⁺.

Paso 2:

De modo similar al descrito en el ejemplo 157, paso 6, partiendo de la [2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida del ácido (1SR, 2RS)-1-ciano-2-hidroximetil-ciclopropanocarboxílico y del reactivo de Jones se obtiene el ácido (1SR, 2RS)-2-ciano-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico. Sólido amarillo. EM: 340 (M-H)⁻.

Paso 3:

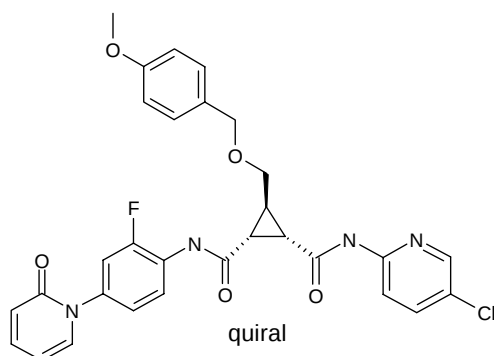
De modo similar al descrito en el ejemplo 157, paso 7, partiendo del ácido (1SR, 2RS)-2-ciano-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico e yodometano se obtiene el (1SR, 2RS)-2-ciano-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de metilo. Sólido amarillo. EM: 354 (M-H)⁻.

Paso 4:

De modo similar al descrito en el ejemplo 100, paso 3, partiendo de la 2-amino-5-cloropiridina y del (1SR, 2RS)-2-ciano-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de metilo se obtiene la 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR, 2RS)-1-ciano-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Espuma incolora. EM: 452(M+H)⁺.

Ejemplo 157

1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3R)-3-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



Paso 1:

Se trata una solución de 11,8 g (133,4 mmoles) de trans-2-buten-1,4-diol en 100 ml de DMF con 6,4 g (147 mmoles) de una dispersión de hidruro sódico (al 55 %) en aceite, se agita a 0 °C durante 45 min y se trata por goteo con 25,1 g (160 mmoles) de cloruro de 4-metoxibencilo. La mezcla se agita a t.a. durante 5 h y después se vierte sobre una solución acuosa saturada de NaCl. Se extrae con AcOEt, se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄. Por filtración, evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con heptano/AcOEt 9:1 se obtienen 5,7 g (21%) de trans-4-(4-metoxi-benciloxi)-but-2-en-1-ol. Aceite ligeramente amarillo. EM: 207 (M-H)⁺.

Paso 2:

Se trata una solución de 4,7 g (22,6 mmoles) 4-(4-metoxi-benciloxi)-but-2-en-1-ol en 100 ml THF con 90 mg (1,13 mmoles) de acetato sódico y se calienta a reflujo. A esta mezcla se le añaden por goteo 1,9 ml (24,8 mmoles) de diceteno y se continúa el reflujo durante 10 h. Se enfría a t.a., se evapora parcialmente el disolvente y se vierte la mezcla sobre una solución acuosa saturada de NaCl. Se extrae con AcOEt, se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄. Por filtración, evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con heptano/AcOEt 2:1 se obtienen 4,29 g (65%) de trans-3-oxo-butirato de 4-(4-metoxi-benciloxi)-but-2-enilo. Aceite ligeramente amarillo. EM: 291 (M-H)⁺.

Paso 3:

Se trata una solución de 4,29 g (14,7 mmoles) de trans-3-oxo-butirato de 4-(4-metoxi-benciloxi)-but-2-enilo en 150 ml de acetonitrilo con 3,27 ml (19,1 mmoles) N,N-etil-diisopropilamina y después, en 30 min, con una solución de 4,58 g (19,1 mmoles) de 4-acetamidobencenosulfonil-azida en 25 ml de acetonitrilo. Se agita la mezcla a t.a. durante 2,5 h y se trata con 44 ml de una solución acuosa 1M de LiOH. Se prosigue la agitación durante 10 h y se vierte la mezcla sobre una solución acuosa saturada de NaCl. Se extrae con Et₂O/AcOEt 2:1, se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄. Por filtración, evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con heptano/AcOEt 2:1 se obtienen 2,87 g (70%) de diazo-acetato de trans-4-(4-metoxi-benciloxi)-but-2-enilo. Aceite amarillo.

Paso 4:

A una solución de 1 g (3,6 mmoles) de diazo-acetato de 4-(4-metoxi-benciloxi)-but-2-enilo en 50 ml diclorometano a reflujo se le añaden en 8 h 25 mg (0,03 mmoles) de Rh₂ (5S-MEPY)₄ (Doyle dirhodium catalyst de Acros, CAS: 132435-65-5) disueltos en 100 ml de diclorometano. Por reflujo durante 20 h más, evaporación del disolvente y cromatografía a través de gel de sílice con heptano/AcOEt se obtienen 850 mg (96%, >92% ee) de la (1R, 5S, 6S)-6-(4-metoxi-benciloximetil)-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexan-2-ona. Aceite incoloro. EM: 247 (M-H)⁺.

Paso 5:

Se enfría a -78 °C una solución de 850 mg (3,4 mmole s) de 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida por el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912) en 80 ml de THF, se trata por goteo con 4,8 ml de una solución 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF y se agita a -78°C durante 30 min. A esta solución se le añaden 839 mg (4,8 mmoles) de (1R, 5S, 6S)-6-(4-metoxi-benciloximetil)-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexan-2-ona disueltos en 5 ml de THF. Se continúa la agitación a -78 °C durante 1 h y después a t.a. durante 3 h. Se vierte la mezcla sobre una solución acuosa 2M de HCl, se extrae con AcOEt, se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Por filtración y evaporación del disolvente se obtienen 1,2 g (77%) de la [2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida del ácido (1S, 2S, 3S)-2-hidroxi-3-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopropanocarboxílico. Semisólido amarillo. 453 (M+H)⁺.

Paso 6:

Se enfría a 0°C una solución de 100 mg (0,22 mmoles) de la [2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida del ácido (1S, 2S, 3S)-2-hidroxi-3-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopropanocarboxílico en 5 ml de acetona y se trata por goteo con 1 ml del reactivo de Jones. Se agita la mezcla a t.a. durante 2 h con 50 mg de NaHSO₃ y de la solución se separa un precipitado verdoso. Por secado de la solución con Na₂SO₄, filtración y evaporación del disolvente se

obtienen 90 mg (90%) del ácido (1S, 2R, 3R)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-3-(4-metoxi-fenoximetil)-ciclopropanocarboxílico. Sólido verdoso. EM: 451 (M-H)⁻.

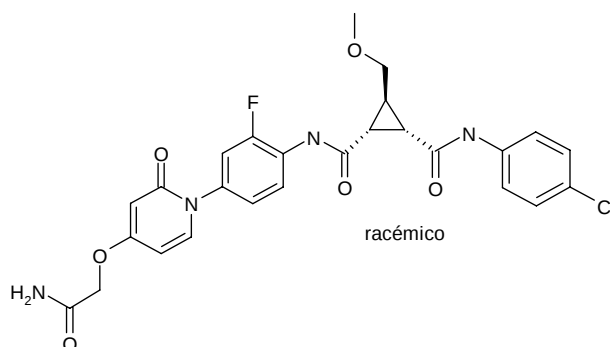
Paso 7:

- 5 Se trata una solución de 90 mg (0,19 mmoles) del ácido (1S, 2R, 3R)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-3-(4-metoxi-fenoximetil)-ciclopropanocarboxílico en 3 ml de DMF con 100 mg de K₂CO₃ y 0,5 ml de yodometano. Se agita la mezcla durante 3 h y se vierte sobre una solución acuosa diluida de NaOH. Se extrae con AcOEt, se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Por filtración y evaporación del disolvente se obtienen 90 mg (97%) del (1S, 2R, 3R)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-3-(4-metoxi-fenoximetil)-ciclopropanocarboxilato de metilo. Aceite amarillo. EM: 467 (M+H)⁺.
- 10 Paso 8:

- De modo similar al descrito en el ejemplo 100, paso 3, partiendo de la 2-amino-5-cloropiridina y del (1S, 2R, 3R)-2-[4-(acrilol-propenil-amino)-2-fluor-fenilcarbamoil]-3-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopropanocarboxilato de metilo se obtiene la 1-[[5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S, 2R, 3R)-3-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Espuma incolora. EM: 577 (M+H)⁺.
- 15

Ejemplo 158

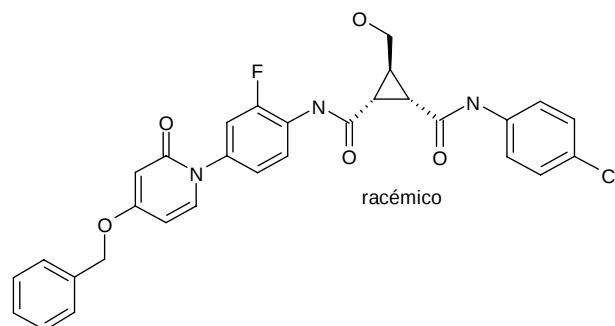
- 20 1-[[4-(4-carbamoilmetoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenil]-amida] 2-[[4-cloro-fenil)-amida] del ácido (1SR,2RS,3RS)-3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



- De modo similar al descrito en el ejemplo 143, partiendo de la 1-[[4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS,3RS)-3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (ejemplo 161) y 2-bromoacetamida se obtiene la 1-[[4-(4-carbamoilmetoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenil]-amida] 2-[[4-cloro-fenil)-amida] del ácido (1SR,2RS,3RS)-3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido ligeramente amarillo. EM: 543 (M+H)⁺.
- 25

Ejemplo 159

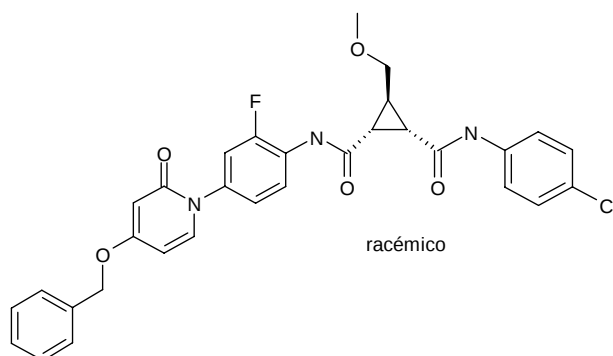
- 30 1-[[4-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenil]-amida] 2-[[4-cloro-fenil)-amida] del ácido (1SR,2RS,3RS)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



- De modo similar al ejemplo 140, partiendo del (1SR,2RS,3SR)-2-[4-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-3-(4-cloro-fenilcarbamoil)-ciclopropanocarboxilato de etilo (ejemplo 144) se obtiene la 1-[[4-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenil]-amida] 2-[[4-cloro-fenil)-amida] del ácido (1SR,2RS,3RS)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido amarillo. EM: 562 (M+H)⁺.
- 35

Ejemplo 160

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



Paso 1:

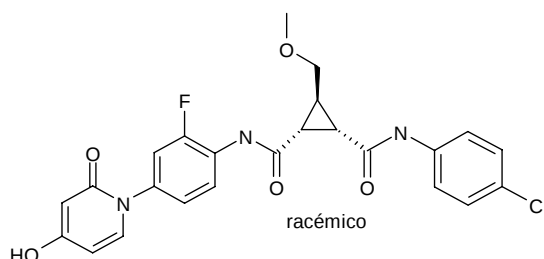
De modo similar al descrito en el ejemplo 133, paso 1, partiendo de la 1-[[4-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenil]-amida] 2-[(4-cloro-fenil)-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (ejemplo 159) se obtiene el (1SR,2RS,3SR)-metanosulfonato de 2-[4-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-3-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-ciclopropilmetilo. Aceite amarillo. EM: 642 (M+H)⁺.

Paso 2:

De modo similar al descrito en el ejemplo 133, paso 2, partiendo del (1SR,2RS,3SR)-metanosulfonato de 2-[4-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenilcarbamoil]-3-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-ciclopropilmetilo y de metóxido sódico en metanol, se obtiene la 1-[[4-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenil]-amida] 2-[(4-cloro-fenil)-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido marrón. EM: 577 (M+H)⁺.

Ejemplo 161

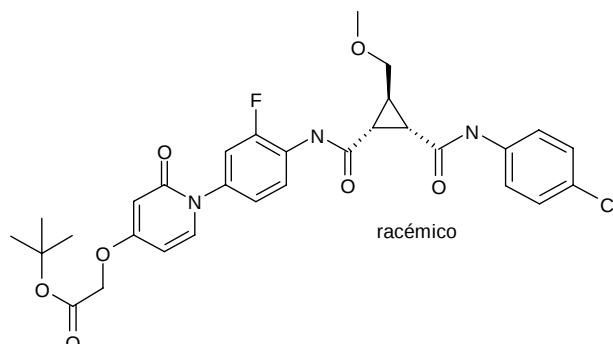
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



Se trata una solución de 100 mg (0,17 mmoles) de la 1-[[4-(4-benciloxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenil]-amida] 2-[(4-cloro-fenil)-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (ejemplo 160, paso 2) en 10 ml de metanol con 43 mg de Pd al 10 % sobre C y se hidrogena a presión atmosférica durante 30 min. Por filtración y evaporación del disolvente se obtienen 70 mg (80%) de la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido incoloro. EM: 484 (M-H)⁻.

Ejemplo 162

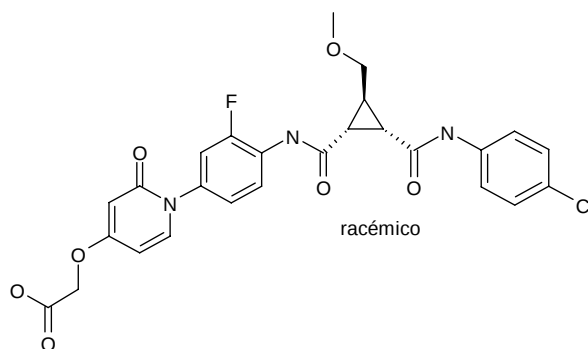
[1-(4-[[[(1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-metoximetil-ciclopropanocarbonil]-amino]-3-fluor-fenil]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-iloxi]-acetato de tert-butilo



De modo similar al descrito en el ejemplo 143, partiendo de la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(4-hidroxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (ejemplo 162) y bromoacetato de tert-butilo se obtiene el [1-(4-[[[(1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-metoximetil-ciclopropanocarbonil]-amino]-3-fluor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-iloxi]-acetato de tert-butilo. Sólido incoloro. EM: 600 (M+H)⁺.

Ejemplo 163

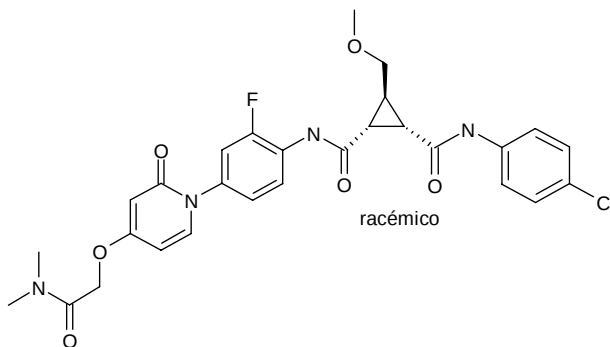
ácido [1-(4-[[[(1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-metoximetil-ciclopropanocarbonil]-amino]-3-fluor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-iloxi]-acético



De modo similar al descrito en el ejemplo 155, partiendo del [1-(4-[[[(1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-metoximetil-ciclopropanocarbonil]-amino]-3-fluor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-iloxi]-acetato de tert-butilo (ejemplo 162) se obtiene el ácido [1-(4-[[[(1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-metoximetil-ciclopropanocarbonil]-amino]-3-fluor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-iloxi]-acético. Sólido marrón. EM: 544 (M+H)⁺.

Ejemplo 164

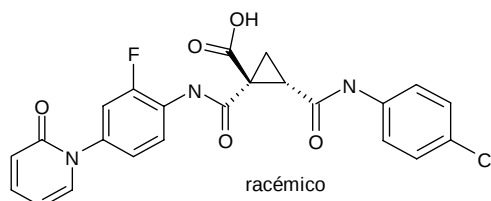
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[4-(4-dimetilcarbamoilmetoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 149, partiendo del ácido [1-(4-[[[(1SR,2RS,3SR)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-metoximetil-ciclopropanocarbonil]-amino]-3-fluor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-iloxi]-acético (ejemplo 163) se obtiene la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[4-(4-dimetilcarbamoilmetoxi-2-oxo-2H-piridin-1-il)-2-fluor-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS,3SR)-3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido blanco. EM: 571 (M+H)⁺.

Ejemplo 165

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



Paso 1:

De modo similar al descrito en el ejemplo 141, paso 2, partiendo del (1RS,2RS)-2,4-dioxo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de alilo (ejemplo 147, paso 3) y de la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida por el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912) se obtiene el (1RS,2RS)-2-[2-

fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-1,1-dicarboxilato de alilo. Sólido cristalino ligeramente marrón. EM: 401 (M+H)⁺.

Paso 2:

- 5 De modo similar al descrito en el ejemplo 147, paso 3, partiendo del (1RS,2RS)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropano-1,1-dicarboxilato de alilo, se obtiene el (1RS,2RS)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de alilo. Sólido cristalino ligeramente amarillo. EM: 383 (M+H)⁺.

10

Paso 3:

- 15 Se trata una solución de 1,13 g (2,96 mmoles) de (1RS,2RS)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxilato de alilo en 30 ml de diclorometano/THF 1:1 con 257 µl (2,96 mmoles) de morfolina y 103 mg (0,09 mmoles) de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio y se agita a t.a. durante 1,5 h. Se vierte la mezcla sobre una solución acuosa aprox. 2M de bicarbonato sódico y se extrae con éter. Se acidifica la fase acuosa con HCl acuoso hasta un pH de aprox. 1 y se extrae con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Por filtración y evaporación del disolvente se obtienen 823 mg (81%) del ácido (1RS,2RS)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico. Sólido cristalino blanco. EM: 343 (M+H)⁺.

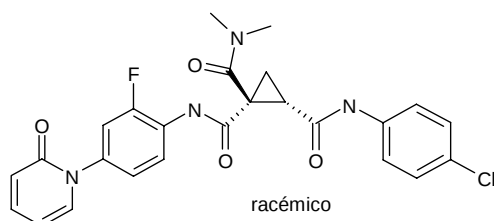
20 Paso 4:

- 25 Se enfría a -78°C una solución de 223 mg (1,75 mmoles) de 4-cloroanilina en 10 ml de THF y se trata por goteo con 1,75 ml de una solución 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF y se agita durante 30 min. A esta solución se le añaden en porciones 200 mg (0,58 mmoles) del ácido (1RS,2RS)-3-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico y se deja que la mezcla se caliente a t.a. en unas pocas horas. Seguidamente se vierte la mezcla sobre una solución acuosa aprox. 2M de bicarbonato sódico y se extrae con éter. Se acidifica la fase acuosa con HCl acuoso hasta un pH de aprox. 1 y se extrae con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con Na₂SO₄. Por filtración y evaporación del disolvente se obtienen 58 mg (77%) del ácido (1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico. Sólido cristalino ligeramente amarillo. EM: 468 (M-H)⁻.

30

Ejemplo 166

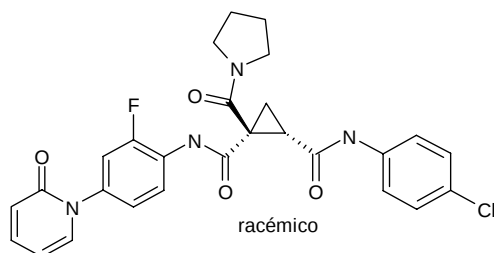
2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-dimetilamida 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2RS)-ciclopropano-1,1,2-tricarboxílico



- 35 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 165) y clorhidrato de dimetil-amina se obtiene la 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-dimetilamida 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2RS)-ciclopropano-1,1,2-tricarboxílico. Aceite ligeramente marrón. EM: 497 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 167

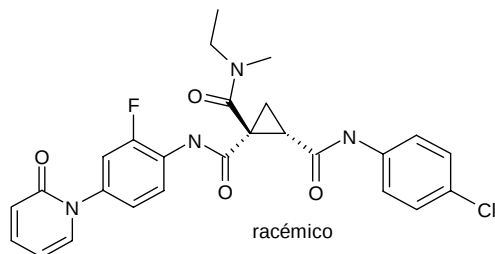
2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2RS)-1-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



- 45 De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 165) y pirrolidina se obtiene la 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2RS)-1-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido cristalino ligeramente amarillo. EM: 521 (M-H)⁻.

Ejemplo 168

2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-(etil-metil-amida) 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2RS)-ciclopropano-1,1,2-tricarboxílico



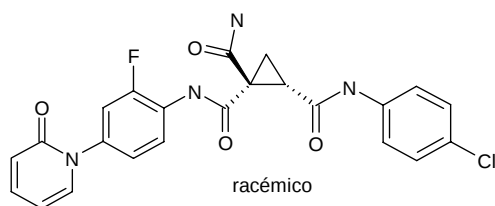
5

De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 165) y del clorhidrato de la etilmetilamina se obtiene la 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-(etil-metil-amida) 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2RS)-ciclopropano-1,1,2-tricarboxílico. Sólido cristalino ligeramente amarillo. EM: 509 (M-H)⁻.

10

Ejemplo 169

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



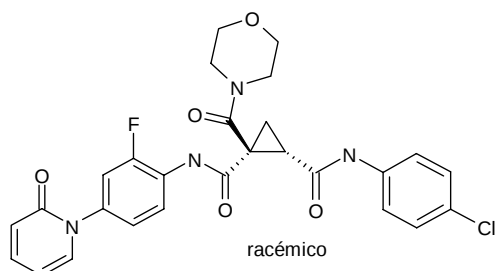
15

De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 165) y cloruro amónico se obtiene la 1-amida 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS)-ciclopropano-1,1,2-tricarboxílico. Sólido cristalino blanco. EM: 467 (M-H)⁻.

20

Ejemplo 170

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

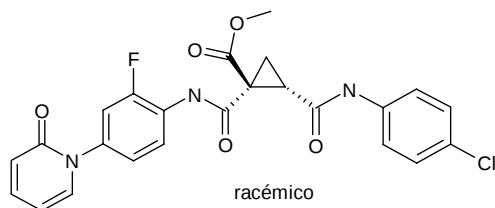


25

De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 165) y morfolina se obtiene la 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2RS)-1-(morfolina-4-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido cristalino ligeramente amarillo. EM: 539 (M+H)⁺.

Ejemplo 171

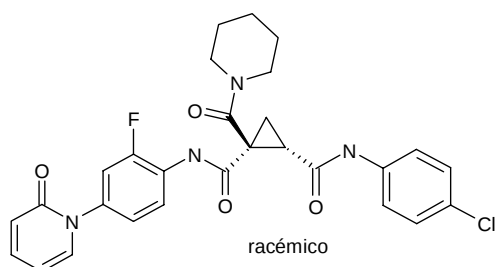
(1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de metilo



De modo similar al descrito en el ejemplo 157, paso 7, partiendo del ácido (1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 165) e yodometano se obtiene el (1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de metilo. Aceite amarillo. EM: 482 (M-H)⁺.

Ejemplo 172

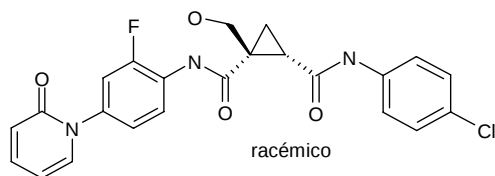
2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2RS)-1-(piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 72, partiendo del ácido (1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 165) y piperidina se obtiene la 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2RS)-1-(piperidina-1-carbonil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Aceite ligeramente amarillo. EM: 535 (M-H)⁺.

Ejemplo 173

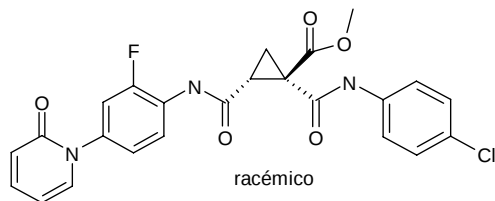
2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS)-1-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 148, partiendo del (1RS,2RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-1-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de metilo (ejemplo 171) y borhidruro sódico se obtiene la 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS)-1-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido cristalino blanco. EM: 454 (M-H)⁺.

Ejemplo 174

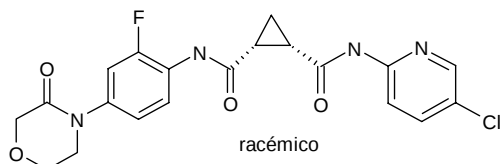
(1RS,2RS)-1-(4-cloro-fenilcarbamoil)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de metilo



De modo similar al descrito en el ejemplo 165, paso 3, el ácido (1RS,2RS)-1-(4-cloro-fenilcarbamoil)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico que se metila de modo similar al descrito en el ejemplo 157, paso 7, para obtener el (1RS,2RS)-1-(4-cloro-fenilcarbamoil)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de metilo. Aceite ligeramente amarillo. EM: 482 (M-H)⁺.

Ejemplo 175

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

**5 Paso 1:**

De modo similar al descrito en el ejemplo 114, paso 5, partiendo de la 3-oxa-biciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (adquirida a ACROS, nº de catálogo: 37012-0010) y de la 4-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolin-3-ona (obtenida por el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912) se obtiene la (1SR,2RS)-3-[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona. Sólido blanco mate. EM: 321 (M-H)⁺

10

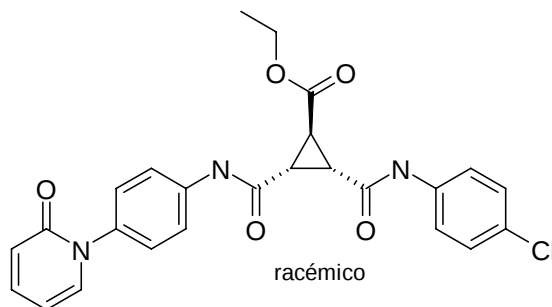
Paso 2:

De modo similar al descrito en el ejemplo 114, paso 6, partiendo de la (1SR,2RS)-3-[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona y de la 2-amino-5-cloropiridina se obtiene la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido blanco. EM: 433 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 176

(1SR,2SR,3RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de etilo

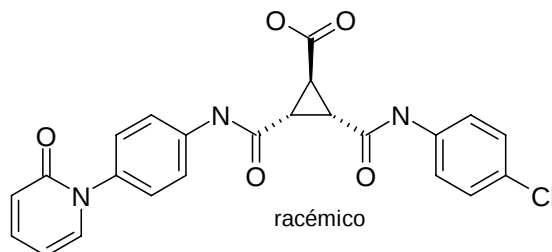


20 De modo similar al descrito en el ejemplo 68, paso 4, partiendo de la 1-(4-amino-fenil)-1H-piridin-2-ona (obtenida por el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912) y del (1RS, 5SR, 6RS)-3-(4-cloro-fenil)-2,4-dioxo-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo se obtiene el (1SR,2SR,3RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de etilo. Sólido amorfo ligeramente marrón. EM: 480 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 177

ácido (1SR,2SR,3RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico

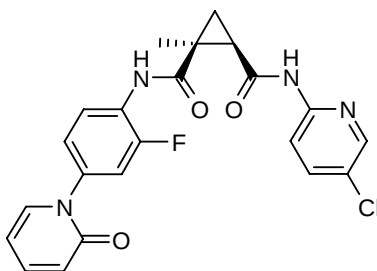


30 De modo similar al descrito en el ejemplo 69, partiendo del (1SR,2SR,3RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de etilo se obtiene el ácido (1SR,2SR,3RS)-2-(4-cloro-fenilcarbamoil)-3-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico. Sólido blanco mate. EM: 450 (M-H)⁻.

Ejemplo 178

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

35



Paso 1:

- 5 En atmósfera de argón se agita a t.a. durante 2 h una mezcla del ácido 1-metil-1,2-ciclopropanodicarboxílico (0,4 g; CAS 82235-80-1) en anhídrido trifluoracético (5 ml). Se concentra la solución transparente a 0 °C para obtener el producto intermedio anhídrido en forma de aceite incoloro. Se disuelve este residuo en THF (5 ml), se enfría a 0 °C y se trata con 2-amino-5-cloropiridina (0,5 g). Se prosigue la agitación a t.a. durante una noche, con lo cual la suspensión se convierte en una solución ligeramente amarilla y después en una suspensión blanca. Se concentra la mezcla reaccionante. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: CH₂Cl₂ -> CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose el ácido (1SR,2RS)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoyl)-1-metil-ciclopropano-carboxílico (182 mg) en forma de sólido blanco. EM: 253,1 ([M+H]⁺).

Paso 2:

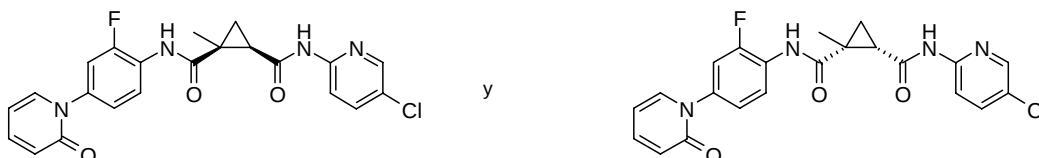
- 15 Se enfría a 0°C una suspensión del ácido (1SR,2RS)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoyl)-1-metil-ciclopropano-carboxílico (176 mg) en MeOH (5 ml) y se trata con cloruro de tionilo (15 gotas). Después de agitar a 0°C durante 2 h se añade más cloruro de tionilo (10 gotas). Se concentra la solución transparente. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: CH₂Cl₂ -> CH₂Cl₂/MeOH 9:1), obteniéndose el (1SR,2RS)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoyl)-1-metil-ciclopropanocarboxilato de metilo (163 mg) en forma de sólido incoloro amorfo. EM: 269,5 ([M+H]⁺).

Paso 3:

- 20 Se trata a t.a. en atmósfera de argón una suspensión de la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona (447 mg; CAS 536747-52-1, obtenida según el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912) en dioxano (8 ml) con trimetil-aluminio (solución 2M en heptano; 1,09 ml). Después de agitar a t.a. durante 2 h se añade el (1SR,2RS)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoyl)-1-metil-ciclopropanocarboxilato de metilo (147 mg). Se mantiene la mezcla reaccionante a 100°C durante una noche. Se enfría la suspensión a t.a. y se trata con H₂O (0,8 ml). Después de agitar durante 15 min, se añade el Na₂SO₄. Después de agitar durante 15 min se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: CH₂Cl₂ -> CH₂Cl₂/MeOH), obteniéndose la 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (180 mg) en forma de sólido blanco mate. EM: 441,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 179

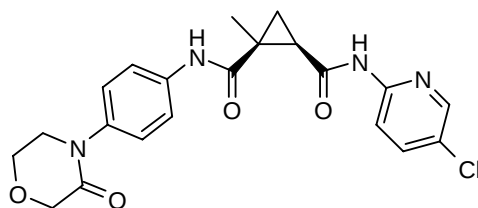
- 35 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico y 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



- 40 Se separa la 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (ejemplo 178,3) en sus enantiómeros por cromatografía HPLC a través de una fase estacionaria quiral (Chiralcel OD) utilizando como eluyente una mezcla de EtOH al 20% en heptano, obteniéndose la 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico y la 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico, ambas en forma de sólido blanco mate.

Ejemplo 180

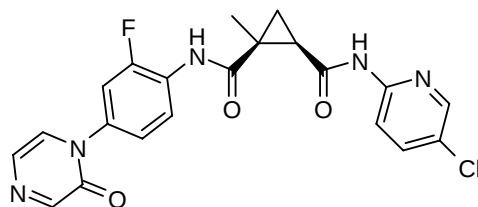
- 45 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 178, paso 3, se hace reaccionar el (1SR,2RS)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoyl)-1-metil-ciclopropanocarboxilato de metilo (ejemplo 178, paso 2) con la 4-(4-amino-fenil)-morfolin-3-ona (CAS 438056-69-0), obteniéndose la 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: 427,4 ([M-H]).

Ejemplo 181

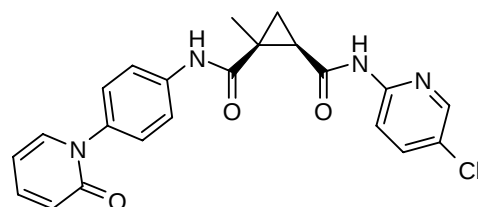
2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-pirazin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 178, paso 3, se hace reaccionar el (1SR,2RS)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoyl)-1-metil-ciclopropanocarboxilato de metilo (ejemplo 178, paso 2) con la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-pirazin-2-ona (obtenida a partir de la 2-fluor-4-yodoanilina por reacción con la 1H-pirazin-2-ona, Cu(I), N,N'-dimetiletilenodiamina y carbonato de cesio en dioxano a 120 °C), obteniéndose la 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-pirazin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico en forma de sólido blanco mate. EM: 440,3 ([M-H]).

Ejemplo 182

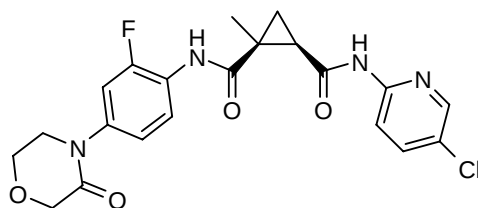
2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 178, paso 3, se hace reaccionar el (1SR,2RS)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoyl)-1-metil-ciclopropanocarboxilato de metilo (ejemplo 178, paso 2) con la 1-(4-amino-fenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 13143-47-0), obteniéndose la 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico en forma de sólido blanco mate. EM: 421,1 ([M-H]).

Ejemplo 183

2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico

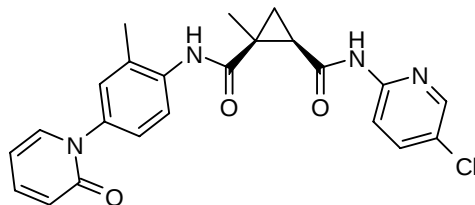


De modo similar al descrito en el ejemplo 178, paso 3, se hace reaccionar el (1SR,2RS)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoyl)-1-metil-ciclopropanocarboxilato de metilo (ejemplo 178, paso 2) con 4-(4-amino-3-fluor-fenil)-morfolin-3-ona

(CAS 438056-69-0), obteniéndose la 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico en forma de sólido amarillo. EM: 445,1 ([M-H]⁻).

Ejemplo 184

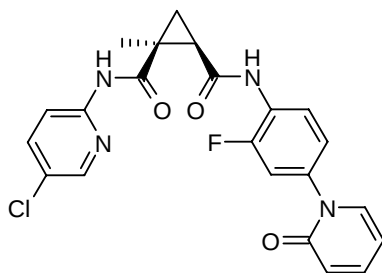
- 5 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[2-metil-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



- 10 De modo similar al descrito en el ejemplo 178, paso 3, se hace reaccionar el (1SR,2RS)-2-(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoyl)-1-metil-ciclopropanocarboxilato de metilo (ejemplo 178, paso 2) con la 1-(4-amino-3-metil-fenil)-1H-piridin-2-ona, obteniéndose la 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[2-metil-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico en forma de sólido blanco mate. EM: 435,1 ([M-H]⁻).

Ejemplo 185

- 15 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



Paso 1:

- 20 De modo similar al descrito en el ejemplo 178, paso 1, se convierte el ácido 1-metil-1,2-ciclopropanodicarboxílico (CAS 82235-80-1) en el anhídrido correspondiente y después se hace reaccionar con la 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 536747-52-1, obtenida según el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912), obteniéndose el ácido (1SR,2RS)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-1-metil-ciclopropanocarboxílico. Sólido blanco mate.

Paso 2:

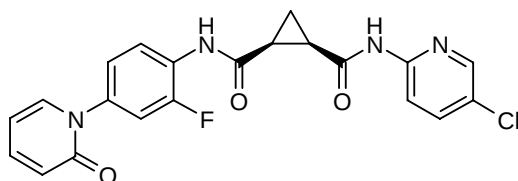
- 25 De modo similar al descrito en el ejemplo 178, paso 2, se convierte el ácido (1SR,2RS)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-1-metil-ciclopropanocarboxílico en el (1SR,2RS)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-1-metil-ciclopropanocarboxilato de metilo. Sólido blanco amorfo. 345,4 ([M+H]⁺).

Paso 3:

- 30 De modo similar al descrito en el ejemplo 178, paso 3, se hace reaccionar el (1SR,2RS)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-1-metil-ciclopropanocarboxilato de metilo con la 2-amino-5-cloro-piridina, obteniéndose la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico en forma de sólido amorfo ligeramente amarillo. EM: 441,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 186

- 35 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



Paso 1:

Se trata una solución de 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (160 mg) en THF (5 ml) con 1-(4-amino-3-fluor-fenil)-1H-piridin-2-ona (321 mg; CAS 536747-52-1, obtenida según el método de C.F. Bigge y col., solicitud de patente WO 2003045912). Se agita la suspensión a t.a. durante una noche. Se recoge el sólido por filtración, se tritura con HCl 1N (5 ml), se recoge de nuevo por filtración, se lava con HCl 1N, H₂O, después con ciclohexano y se seca, obteniéndose el ácido (1RS,2SR)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (144 mg) en forma de sólido blanco mate. EM: 315,3 ([M+H]⁺).

Paso 2:

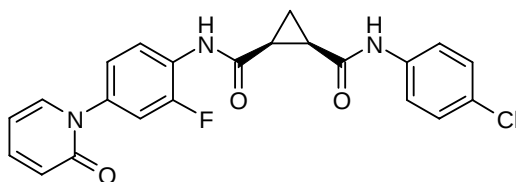
Se enfría a 0°C una suspensión agitada del ácido (1RS,2SR)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxílico (140 mg) en MeOH (5 ml) y se trata con cloruro de tionilo (10 gotas). La mezcla se convierte inmediatamente en una solución transparente. Se continúa la agitación a 0°C durante 3 h. Después se concentra la mezcla reaccionante. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: CH₂Cl₂ -> CH₂Cl₂/MeOH), obteniéndose el (1RS,2SR)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de metilo (84 mg) en forma de sólido incoloro amorfo. EM: 353,4 ([M+H]⁺).

Paso 3:

Se trata a t.a. y en atmósfera de argón una solución de 2-amino-5-cloropiridina (125 mg) en dioxano (4 ml) con trimetil-aluminio (solución 2M en heptano; 0,48 ml). Se agita a t.a. durante 1 h y se le añade el (1RS,2SR)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de metilo (80 mg) en dioxano (1 ml). Se mantiene la mezcla reaccionante a 90°C durante una noche, después se enfría a t.a. y se trata con H₂O (0,6 ml). Se agita durante 15 min y se le añade Na₂SO₄. Se agita la mezcla durante 15 min, se diluye con CH₂Cl₂ y se filtra. Se concentra el líquido filtrado. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna (gel de sílice; gradiente: CH₂Cl₂ -> CH₂Cl₂/MeOH), obteniéndose la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (85 mg) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: 427,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 187

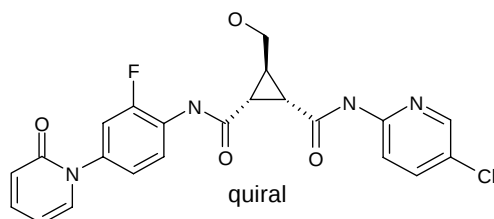
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico



De modo similar al descrito en el ejemplo 186, paso 2, se hace reaccionar el (1RS,2SR)-2-[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-ciclopropanocarboxilato de metilo (ejemplo 1.2) con la 4-cloroanilina, obteniéndose la 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1RS,2SR)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico en forma de sólido blanco mate. EM: 426,0 ([M+H]⁺)

Ejemplo 188

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



De modo similar al descrito en el ejemplo 132, paso 2, partiendo de la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3R)-3-(4-metoxi-benciloximetil)-ciclopropano-1,2-dicarboxílico (ejemplo 157) se obtiene la 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3R)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico. Sólido incoloro. EM: 455 (M-H)⁻.

Ejemplo A

Se pueden fabricar de modo convencional tabletas recubiertas de una película, que contengan los ingredientes siguientes:

Ingredientes	por tableta	
núcleo:		
compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
recubrimiento de película:		
hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

- 5 Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime para obtener núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución / suspensión acuosa de la película recién mencionada

Ejemplo B

De un modo convencional pueden fabricarse cápsulas que contengan los ingredientes siguientes:

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

10

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

- 15 Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
polietilenglicol 400	150,0 mg
ácido acético, cantidad sufic. hasta	pH 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad restante de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales utilizando un exceso adecuado y se esteriliza.

20

Ejemplo D

De modo convencional se pueden fabricar cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes:

<u>contenido de la cápsula</u>	
Compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
cera amarilla	8,0 mg
aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
aceites vegetales parcialm. hidrogen.	34,0 mg
aceite de soja	110,0 mg
peso del contenido de la cápsula:	165,0 mg
<u>cápsula de gelatina</u>	
gelatina	75,0 mg

glicerina del 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (materia seca)
dióxido de titanio	0,4 mg
óxido de hierro amarillo	1,1 mg

Se disuelve el ingrediente activo en una masa fundida de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño adecuado. Se tratan las cápsulas de gelatina blanda y su contenido con arreglo a los procedimientos usuales.

5 Ejemplo E

De un modo convencional pueden fabricarse bolsitas que contengan los ingredientes siguientes:

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

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

-.-

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



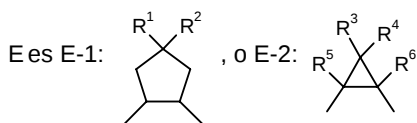
5 en la que

A es $-\text{CONH}-$;

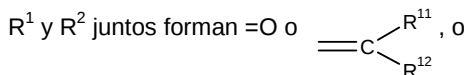
B es fenilo o piridilo, estando dicho fenilo o piridilo opcionalmente sustituido, por uno o dos átomos de halógeno seleccionados independientemente del grupo constituido por cloro, flúor y bromo;

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

Des fenilo, piridilo, tienilo, pirimidinilo, piridacinilo o indolilo, estando opcionalmente sustituido dicho fenilo, piridilo, tienilo, pirimidinilo, piridacinilo o indolilo por un átomo de halógeno seleccionado entre cloro y bromo;



15 R^1 y R^2 con independencia entre sí son hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , (cicloalquil $3-7$)-alquilo C_{1-6} , amino, amino monosustituido, amino disustituido, hidroxil, alcoxi C_{1-6} , (amino monosustituido)-alquilo C_{1-6} , (amino disustituido)-alquilo C_{1-6} , hidroxil-alquilo C_{1-6} o



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

25 R^3 y R^4 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , carboxilo, (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, carbamoilo, (amino mono- o disustituido)-carbonilo, (heterociclilo opcionalmente sustituido)-carbonilo, (heteroarilo opcionalmente sustituido)-carbonilo, (arilo opcionalmente sustituido)-carbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, hidroxil-alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , ciano-alquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , amino-alquilo C_{1-6} , (amino mono- o disustituido)-alquilo C_{1-6} , (arilo opcionalmente sustituido)-alquilo C_{1-6} , (heterociclilo opcionalmente sustituido)-alquilo C_{1-6} , (heteroarilo opcionalmente sustituido)-alquilo C_{1-6} , (arilo opcionalmente sustituido)-(alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , (heteroarilo opcionalmente sustituido)-(alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , (heterociclilo opcionalmente sustituido)-(alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} o

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

35 R^5 y R^6 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_{1-6} , ciano, (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, (alquenilo C_{2-6})-carbonilo, (alquilniloxi C_{2-6})-carbonilo, hidroxil-alquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, carboxilo, (amino mono- o disustituido por alquilo C_{1-6})-carbonilo, aminocarbonilo, (heterociclilo opcionalmente sustituido)-carbonilo, (heteroarilo opcionalmente sustituido)-carbonilo o (arilo opcionalmente sustituido)-carbonilo;

R^{11} y R^{12} con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alquenilo C_{2-6} ; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

en los que

40 el término "fenilo opcionalmente sustituido" significa un grupo fenilo opcionalmente sustituido de una a cinco veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, hidroxil, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , amino, amino-alquilo C_{1-6} , (amino mono- o disustituido)-alquilo C_{1-6} , nitro, ciano, acilo, carbamoilo, amino mono- o disustituido, aminocarbonilo, (amino mono- o disustituido)-carbonil-alcoxi C_{1-6} , hidroxil-alquilo C_{1-6} , carboxilo, (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, aril-alcoxi C_{1-6} , heteroaril-alcoxi C_{1-6} , heterociclil-alcoxi C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-carbonil-alcoxi C_{1-6} , carbamoil-alcoxi C_{1-6} y carboxil-alcoxi C_{1-6} ;

el término "arilo" significa fenilo o naftilo;

50 el término "arilo opcionalmente sustituido" significa un grupo arilo opcionalmente sustituido de una a cinco veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, hidroxil, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , amino, amino-alquilo C_{1-6} , (amino mono- o disustituido)-alquilo C_{1-6} , nitro, ciano, acilo, carbamoilo, amino mono- o disustituido, aminocarbonilo, (amino mono- o disustituido)-carbonil-alcoxi C_{1-6} , hidroxil-alquilo C_{1-6} , carboxilo, (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, aril-alcoxi C_{1-6} , heteroaril-alcoxi C_{1-6} , heterociclil-alcoxi C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-carbonil-alcoxi C_{1-6} , carbamoil-alcoxi C_{1-6} y carboxil-alcoxi C_{1-6} ;

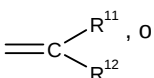
el término "heterociclilo" significa restos monocíclicos no aromáticos de tres a ocho átomos en el anillo en los que uno o dos átomos del anillo son heteroátomos elegidos entre N, O y S(O)_n (en el que n es un número entero de 0 a 2), los demás átomos del anillo son C, y uno o dos átomos de carbono del anillo pueden reemplazarse por un grupo carbonilo;

- 5 el término "heterociclilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con independencia entre sí por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfínilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino-alquilo C₁₋₆, (amino mono- o disustituido)-alquilo C₁₋₆, nitro, ciano, acilo, carbamoilo, amino mono- o disustituido, aminocarbonilo, (amino mono- o disustituido)-carbonilo, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₆, (amino mono- o disustituido)-carbonil-alcoxi C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, carboxilo, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, aril-alcoxi C₁₋₆, heteroaril-alcoxi C₁₋₆, heterocicilil-alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonil-alcoxi C₁₋₆, carbamoil-alcoxi C₁₋₆ y carboxil-alcoxi C₁₋₆;
- 10 el término "heteroarilo" significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, dando por supuesto que el punto de unión del heteroarilo radical estará situado en un anillo aromático, y uno o dos átomos de carbono del anillo pueden reemplazarse por un grupo carbonilo;
- 15 el término "heteroarilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con independencia entre sí por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfínilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino-alquilo C₁₋₆, (amino mono- o disustituido)-alquilo C₁₋₆, nitro, ciano, acilo, carbamoilo, amino mono- o disustituido, aminocarbonilo, (amino mono- o disustituido)-carbonilo, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₆, (amino mono- o disustituido)-carbonil-alcoxi C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, carboxilo, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, aril-alcoxi C₁₋₆, heteroaril-alcoxi C₁₋₆, heterocicilil-alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonil-alcoxi C₁₋₆, carbamoil-alcoxi C₁₋₆ y carboxil-alcoxi C₁₋₆;
- 20 el término "amino monosustituido" y "amino disustituido" significan -NHR' y -NRR' respectivamente, en los que R y R' se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, carbamoilo alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfínilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-sulfonilo, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-sulfínilo, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-tio, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-carbonil-alquilo C₁₋₆, acilo, (haloalquil C₁₋₆)-carbonilo y (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo;
- 25 el término "acilo" significa -C(=O)R, en el que R es H o alquilo C₁₋₆;
- 30 el término "haloalquilo C₁₋₆" significa alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o varios átomos de halógeno iguales o diferentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por cloro, flúor y bromo.

2. Los compuestos según la reivindicación 1, en los que

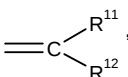
- 35 R³ y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carboxilo, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, carbamoilo, (amino mono- o disustituido)-carbonilo, (heterociclilo opcionalmente sustituido)-carbonilo, (heteroarilo opcionalmente sustituido)-carbonilo, arilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, hidroxil-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino mono- o disustituido)-alquilo C₁₋₆, (heterociclilo opcionalmente sustituido)-alquilo C₁₋₆, (heteroarilo opcionalmente sustituido)-alquilo C₁₋₆ o
- 40 R³ y R⁴ están unidos entre sí para formar cicloalquilo C₃₋₇, junto con el átomo de carbono al que R³ y R⁴ están unidos;
- R⁵ y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- el término "fenilo opcionalmente sustituido" significa un grupo fenilo opcionalmente sustituido de una a cinco veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfínilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino monosustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (amino disustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, nitro y ciano;
- 45 el término "arilo opcionalmente sustituido" significa un grupo arilo opcionalmente sustituido de una a cinco veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfínilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino monosustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (amino disustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, nitro y ciano;
- 50 el término "heterociclilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con independencia entre sí por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfínilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino monosustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (amino disustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, nitro y ciano;
- 55 el término "heteroarilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con independencia entre sí por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfínilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino monosustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (amino disustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, nitro, carbamoilo, (amino mono- o disustituido)-carbonilo, hidroxil-alquilo C₁₋₆, carboxilo, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo y ciano;
- 60 el término "heteroarilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con independencia entre sí por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfínilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino monosustituido por alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino monosustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (amino disustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, nitro y ciano;
- 65 el término "amino monosustituido" y "amino disustituido" significan -NHR' y -NRR' respectivamente, en los que R y R' se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, (alcoxi

- C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, carbamóilo alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil 3-7)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfínilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-sulfonilo, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-sulfínilo, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-tio, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-carbonil-alquilo C₁₋₆, acilo y (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo.
- 5 3. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en los que R³ y R⁴ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C₁₋₆, carboxilo, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, (amino mono- o disustituido)-carbonilo, (heterociclilo opcionalmente sustituido)-carbonilo, arilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, hidroxil-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino mono- o disustituido)-alquilo C₁₋₆, (heterociclilo opcionalmente sustituido)-alquilo C₁₋₆, (heteroarilo opcionalmente sustituido)-alquilo C₁₋₆ o R³ y R⁴ están unidos entre sí para formar cicloalquilo C₃₋₇, junto con el átomo de carbono al que R³ y R⁴ están unidos;
- 10 15 el término "heterociclilo" significa restos monocíclicos no aromáticos de tres a ocho átomos en el anillo en los que uno o dos átomos del anillo son heteroátomos elegidos entre N, O y S(O)_n (en el que n es un número entero de 0 a 2), los demás átomos del anillo son C; el término "heterociclilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con independencia entre sí por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxil, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfínilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, amino, amino mono-sustituido por alquilo C₁₋₆, amino disustituido por alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino monosustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (amino disustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, nitro y ciano;
- 20 25 el término "heteroarilo" significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O, y S, los demás átomos del anillo son C, dando por supuesto que el punto de unión del heteroarilo radical estará situado en un anillo aromático ; el término "amino monosustituido" y "amino disustituido" significan -NHR y -NRR' respectivamente, en los que R y R' se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxil, alquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, (cicloalquil 3-7)-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfínilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-sulfonilo, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-sulfínilo, (amino mono- o disustituido por alquilo C₁₋₆)-tio, acilo y (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo.
- 30 4. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en los que E es E-1.
- 35 5. Los compuestos según la reivindicación 4, en los que D es clorofenilo o cloropiridilo.
6. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-5, en los que B es fenilo sustituido por uno o dos átomos de flúor.
- 40 7. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en los que B es fluorfenilo.
8. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-7, en los que B es 2-fluorfenilo.
- 45 9. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-8, en los que R^c es arilo, heteroarilo o heterociclilo, un átomo de carbono de dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo, y dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos por hidroxil, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino monosustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (amino disustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆.
- 50 10. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-9, en los que R^c es arilo, heteroarilo o heterociclilo, un átomo de carbono de dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo se ha reemplazado por un grupo carbonilo en posición orto con respecto a B, y dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos por hidroxil, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino monosustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (amino disustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆.
- 55 11. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-10, en los que R^c es 2-oxo-2H-piridin-1-ilo opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.
- 60 12. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-11, en los que -B-R^c es 2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilo.
13. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-12, en los que R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxil, alcoxi C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆ o

R¹ y R² juntos forman =O o , o

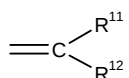
R¹ y R² están unidos entre sí para formar heterociclilo opcionalmente sustituido, junto con el átomo de carbono al que R¹ y R² están unidos.

- 5 14. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-13, en los que R¹ y R² con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ o

R¹ y R² juntos forman , en el que R¹¹ y R¹² son hidrógeno, o

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

- 10 15. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4-14, en los que R¹ y R² juntos forman

, en el que R¹¹ y R¹² son hidrógeno.

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

- 15 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2S,4S)- o (1S,2S,4R)-4-hidroxi-4-metoxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,
20 (4-cloro-fenil)-amida [2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida del ácido (5S,6S)-espiro[2,4]heptano-5,6-dicarboxílico,
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2S,4S)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,
25 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2S,4R)-4-hidroxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2S,4S)-4-hidroxi-ciclopentano-1,2-dicarboxílico.
- 30 17. Los compuestos según la reivindicación 4, dichos compuestos son:
1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2S,4S)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,
1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2S,4R)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,
35 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2S,4R)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,
1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida] del ácido ((1S,2S,4R)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico,
1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2S,4R)-4-fluor-ciclopentano-1,2-dicarboxílico.

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

19. Los compuestos según la reivindicación 18, en los que D es clorofenilo o cloropiridilo.

- 45 20. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 18-19, en los que B es fenilo sustituido por uno o dos átomos de flúor.

21. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 18-20, en los que B es fluorfenilo.

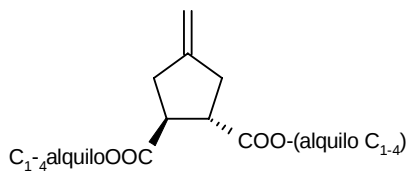
- 50 22. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 18-21, en los que B es 2-fluorfenilo.

23. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 18-22, en los que R^c es arilo, heteroarilo o heterociclilo, un átomo de carbono de dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo está opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo, y dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos por hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino monosustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (amino disustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆.

- 55

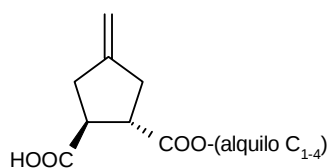
24. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 18-23, en los que R^c es arilo, heteroarilo o heterociclilo, un átomo de carbono de dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo está reemplazado por un grupo carbonilo en posición orto con respecto a B, y dichos anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos por hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, (amino monosustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (amino disustituido por alquilo C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆.
25. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 18-24, en los que R^c es 2-oxo-2H-piridin-1-ilo opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.
26. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 15-25, en los que -B-R^c es 2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilo.
27. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 18-26, en los que R³ es hidrógeno y R⁴ es (amino mono- o disustituido)-carbonilo.
28. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 18-27, en los que R³ es hidrógeno y R⁴ es amino disustituido-carbonilo, es decir -C(O)-NRR', en el R es alquilo C₁₋₆ y R' es hidroxilo-alquilo C₁₋₆.
29. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 18-28, en los que R³ es hidrógeno y R⁴ es (heterociclilo opcionalmente sustituido)-carbonilo o (heteroarilo opcionalmente sustituido)-carbonilo.
30. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 18-29, en los que R³ es hidrógeno y R⁴ es (heterociclilo opcionalmente sustituido)-carbonilo en el que el grupo heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno como eslabón del anillo y el átomo de carbono del carbonilo está unido al átomo de nitrógeno del grupo heterociclilo.
31. Los compuestos según la reivindicación 18, que son:
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-cianometil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3S)-3-metoximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS)-1-ciano-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(4-cloro-fenil)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS)-1-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR, 2RS)-1-ciano-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 2-[(4-cloro-fenil)-amida] 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1SR,2RS)-1-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 2-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 1-[[2-fluor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1R,2S)-1-metil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico,
 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida] 2-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida] del ácido (1S,2R,3R)-3-hidroximetil-ciclopropano-1,2-dicarboxílico.
32. Un proceso para la obtención de (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxilatos de di(alquilo C₁₋₄), que consiste en un paso de conversión de un trans-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de di(alquilo C₁₋₄) en un (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de di(alquilo C₁₋₄) por acción de un biocatalizador elegido entre el grupo formado por la lipasa G del *Penicillium camemberti*, la lipasa N del *Rhizopus niveus* y la lipasa PN del *Phycomyces nitens*.
33. Un proceso de obtención de un (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de monoalquilo C₁₋₄, que consiste en un paso de conversión de un (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de di(alquilo C₁₋₄) en un (1S,2S)-4-metileno-ciclopentano-1,2-dicarboxilato de monoalquilo C₁₋₄ por acción de un biocatalizador elegidos entre el grupo formado por la lipasa OF de la *Candida rugosa*, la lipasa RMM del *Rhizomucor miehei*, la esterasa PLE de hígado de cerdo y la proteasa subtilisina A del *Bacillus licheniformis*.
34. Un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 4-16, que consiste en el proceso según la reivindicación 32 y/o 33.
35. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-31, cuando se obtienen por un proceso según la reivindicación 33.

36. Compuestos de la fórmula (II)

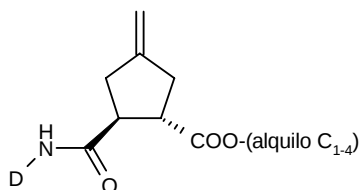


que son enantioméricamente puros.

37. Compuestos de la fórmula (III)

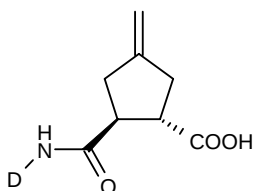


38. Compuestos de la fórmula (IV)



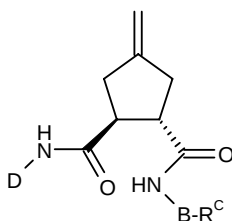
en la que D tiene el significado definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

39. Compuestos de la fórmula (V)



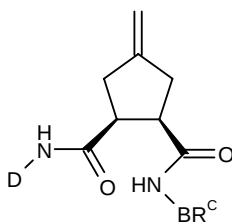
en la que D tiene el significado definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

40. Compuestos de la fórmula (VI)



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

41. Compuestos de la fórmula (VII)



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

- 5 42. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-31 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 43. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-31 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.
- 15 44. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-31 para el uso como sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con el factor de coagulación Xa.
- 20 45. Uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-31 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades asociadas con el factor de coagulación Xa.
46. El uso según la reivindicación 45, en el que la enfermedad es: trastornos trombóticos, trombosis arterial, trombosis venosa, la trombosis de venas profundas, la enfermedad oclusiva de arterias periféricas, la angina de pecho inestable, el infarto de miocardio, la enfermedad de la arteria coronaria, la embolia pulmonar, la apoplejía debida a la fibrilación atrial, inflamación, arteriosclerosis, la estrangulación vascular aguda asociada con una terapia trombolítica o la restenosis, y/o un tumor.