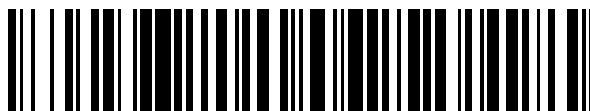


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 854**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4709** (2006.01)

**C07D 207/14** (2006.01)

**C07D 217/14** (2006.01)

**A61P 7/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2012 E 12805694 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2793887**

54 Título: **Derivados de sulfonilaminopirrolidinona, su preparación y aplicación terapéutica**

30 Prioridad:

**21.12.2011 EP 11306733**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**16.02.2016**

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)  
54, rue La Boétie  
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**ALET, NATHALIE;  
ALTENBURGER, JEAN-MICHEL;  
HERAULT, JEAN-PASCAL;  
KIRSCH, REINHARD;  
LASSALLE, GILBERT;  
MALLART, SERGIO y  
PHILIPPO-ORTS, MARIE-CLAIRE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 559 854 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de sulfonilaminopirrolidinona, su preparación y aplicación terapéutica

Campo de la Invención

5 La invención se refiere a nuevos compuestos de sulfonilaminopirrolidinona que presentan una actividad antitrombótica que, en particular, inhibe el factor IXa y/o el factor Xa de coagulación sanguínea, a procedimientos para su preparación y a su uso como fármacos.

Antecedentes de la Invención

10 La coagulación sanguínea es un proceso de control del torrente sanguíneo fundamental para la supervivencia de los mamíferos. El proceso de coagulación y la posterior disolución del coágulo después de que se haya producido la cicatrización de la herida, después del daño vascular pueden dividirse en cuatro fases:

1. La fase del inicio de la cascada de coagulación ya sea después del daño a los vasos o de la vasoconstricción lleva una baja cantidad de generación de trombina;
- 15 2. La fase siguiente es la fase de amplificación, en la que las plaquetas son activadas por la trombina. Las plaquetas se unen al sitio del daño de la pared del vaso y forman un agregado plaquetario que se reticula por fibrinógeno (fibrina). Mientras tanto, los complejos de factores de coagulación (tenasa y protrombinasa) se pueden formar en la superficie de las plaquetas activadas. Las plaquetas aceleran la coagulación de la sangre por medio de este mecanismo;
- 20 3. La formación del trombo es estabilizada por la red de fibrina que se forma consecutiva a la escisión del fibrinógeno por la gran cantidad de trombina;
4. Después de la cicatrización, el trombo es disuelto por acción de la enzima clave del sistema endógeno de fibrinolisis, la plasmina.

25 En mayor detalle, la fase de inicio puede ser activada por dos vías alternativas: la vía intrínseca y la extrínseca. Estas vías son iniciadas por diferentes mecanismos, pero en la fase posterior, convergen para dar una vía común final de la cascada de coagulación que comienza con la activación del factor de coagulación X. El factor X activado es responsable de la formación de trombina a partir del precursor inactivo protrombina que circula en la sangre. La formación de un trombo en la base de la anomalía de la pared del vaso sin herida es comúnmente descrita como el resultado de la vía intrínseca. Mientras, la formación de coágulos de fibrina como respuesta al daño tisular o una lesión es el resultado de la vía extrínseca. Ambas vías comprenden una cantidad relativamente grande de proteínas, que son conocidas como factores de coagulación.

30 La vía "extrínseca" es denominada de esta forma porque se requiere de un agente exógeno (es decir, TF) para la activación de los factores de coagulación en el plasma. El complejo TF:FVIIa es el iniciador clave de la cascada de proteasas de coagulación y activa tanto FIX a FIXa como FX a FXa.

35 En forma alternativa, la vía "intrínseca" es iniciada cuando la precalicreína, el cininógeno de alto peso molecular, el factor XI y XII se unen a una superficie cargada negativamente: es la fase de contacto. El resultado de estos procesos es la activación de la precalicreína, el factor XII y por último, el factor XI, que conduce, en presencia de iones de Ca<sup>2+</sup>, a la activación del factor IX.

40 Sea cual fuera la vía de inicio, la generación del factor IXa y del factor Xa lleva a la formación de bajas cantidades de trombina, que son capaces de activar las plaquetas a través de la escisión de receptores activados por proteasas y por último los cofactores factor V y factor VIII: es el comienzo de la fase de amplificación. La activación de las plaquetas juega un papel fundamental en la coagulación dado que permite la formación de los dos complejos que soportan la fase de amplificación: los complejos de tenasa y protrombinasa. El complejo tenasa (FVIIIa:FIXa) juega un papel clave en la amplificación de la cascada de coagulación al activar el factor X a factor Xa. El complejo protrombinasa (FVa:FXa) activa la protrombina a trombina, que es la proteasa central de la cascada de coagulación. La trombina escinde fibrinógeno en monómeros de fibrina insolubles que se polimerizan. Asimismo, la trombina activa la transglutaminasa FXIII a FXIIIa, que a su vez reticula monómeros de fibrina solubles en una matriz de fibrina que lleva a la estabilización del coágulo. Por último, la cascada de coagulación es regulada por varios anticoagulantes naturales (TFPI, antitrombina, HCII, Prot C, Prot S...).

50 Tanto el factor de coagulación IX como el factor X pueden ser activados por medio de la vía intrínseca y de la vía extrínseca. Por ello, su activación es un punto de intersección fundamental entre las dos vías de coagulación de la sangre. Además, la actividad del factor IXa está íntimamente unida a la presencia de plaquetas dado que, después de la activación, las plaquetas promueven la formación del complejo tenasa que aumenta la actividad del factor IXa 200.000 veces (van Dieijen et al, J. Biol. Chem. 1981; 256: 3433-3442), impartándole un papel fundamental en la etapa limitante de la velocidad de la generación de trombina. Dado su papel central y su interdependencia respecto

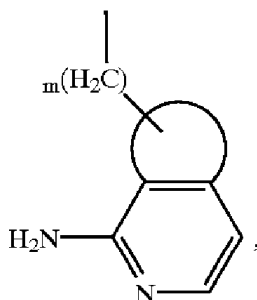
de las plaquetas, se conoce que el factor IXa tiene una función de importancia tanto en la trombosis venosa como en la arterial.

La evidencia es dada por el hecho de que los defectos en el factor IXa conducen a hemofilia B. Con mayor precisión, el fenotipo clínico de la hemofilia B depende del nivel de plasma FIX. De esta manera, se produce una hemorragia espontánea en pacientes con hemofilia grave (con una actividad de FIX <1%). Si bien la insuficiencia leve de FIX puede no requerir profilaxis para evitar la hemorragia durante procedimientos menores, curiosamente en estudios epidemiológicos ha sido asociada con menores sucesos cardiovasculares (Srámek A et al, Lancet. 2003; 362: 351-354; Tuinenburg A et al, J Thromb Haemost. 2009; 7: 247-254). En espejo, las concentraciones aumentadas del factor IXa en sangre llevan a un riesgo significativamente mayor de formación de trombosis (Weltermann A, et al., J Thromb Haemost. 2003; 1: 28-32). Y por último, la regulación de la actividad del factor IXa puede reducir la formación de trombo en modelos animales (Feuerstein GZ, et al., Thromb Haemost. 1999; 82: 1443-1445).

Como conclusión, de acuerdo con lo descrito por Eikelboom en su reciente revisión (Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010; 30: 382-7), "el estrecho margen de la hemorragia clínicamente importante con un margen más amplio para los sucesos cardiovasculares reducidos en portadores de hemofilia B presta un apoyo adicional para FIXa como una diana atractiva para la terapia anticoagulante".

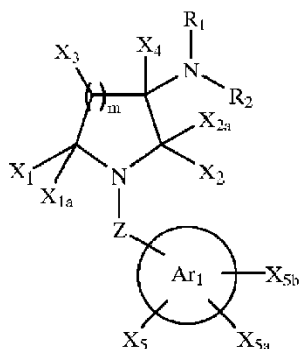
Numerosos documentos describen compuestos con actividad antitrombótica.

Por ejemplo, la patente US nº 6.432.955 B1 se refiere a compuestos antitrombóticos que comprenden todos ellos el siguiente núcleo:



que puede estar unido a una variedad de cadenas laterales.

Otro ejemplo es el de la patente US 6.602.864 B1 que describe los inhibidores del factor Xa de fórmula:

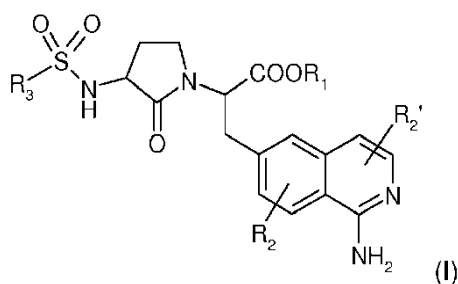


en la que Z es un grupo alquilenilo.

Otros ejemplos de inhibidores del factor Xa se describen en los documentos WO 98/25611 y WO 01/39759.

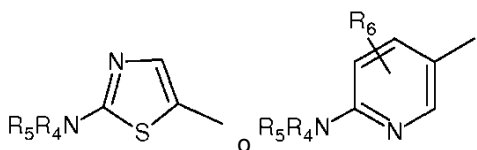
Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención son adecuados para la administración profiláctica y terapéutica a seres humanos que sufren de enfermedades que acompañan trombosis, embolias, hipercoagulabilidad o cambios fibróticos. Pueden ser usados para prevención secundaria y resultan adecuados tanto para terapia aguda como a largo plazo.

La invención se refiere por lo tanto a un compuesto que corresponde a la fórmula (I):



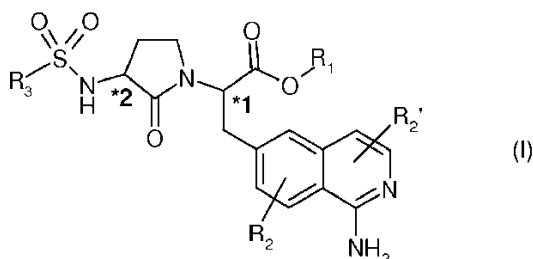
en la que:

- **R<sub>1</sub>** representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), un grupo cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, un grupo **Rb-O-Ra-** en el que **Rb** representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y **Ra** representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o un grupo **Rd-O-C(O)-O-Rc-** en el que **Rd** representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y **Rc** representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o un grupo **Rf-C(O)-ORe-** en el que **Re** representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y **Rf** representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- **R<sub>2</sub>** representa un átomo de halógeno, -OH, -CN, o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o un grupo -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando dichos grupos alquilo no sustituidos o sustituidos con uno o más átomos de halógeno, idénticos o diferentes entre sí, o un grupo **Rg-O-Rh-O-** en el que **Rg** representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y **Rh** representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- **R<sub>2</sub>'** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- **R<sub>3</sub>** representa:



- **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),
- o **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos escogidos de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho grupo heterocicloalquilo no sustituido o sustituido con uno o más grupos, idénticos o diferentes entre sí, seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,
- **R<sub>6</sub>** representa un átomo de halógeno, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -CN.

Los compuestos de fórmula (I) comprenden al menos dos átomos de carbono asimétricos, identificados por los asteriscos (\*1 y \*2) en la fórmula que aparece más abajo. De este modo pueden existir en forma de enantiómeros o diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, incluyendo mezclas racémicas, se encuentran dentro de la invención.



El carbono asimétrico identificado por el asterisco \*1 en la fórmula anterior muestra de manera ventajosa la configuración (R). El carbono asimétrico identificado por el asterisco \*2 en la fórmula anterior muestra de manera ventajosa la configuración (S).

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de bases o de sales de adición con ácidos o bases. Tales sales de adición se encuentran dentro de la invención.

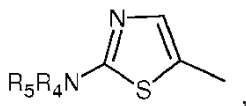
Estas sales son preparadas en forma ventajosa con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables pero las sales de otros ácidos o bases, por ejemplo de uso en la purificación o aislamiento de los compuestos de fórmula (I), también se encuentran dentro de la invención.

En el contexto de la presente invención:

- 5 - un átomo de halógeno se entiende que significa un flúor, cloro, un bromo o un yodo;
- un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) se entiende que significa un grupo alifático saturado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono (ventajosamente de 1 a 4 átomos de carbono) y que es lineal o ramificado. Se puede hacer mención, a título de ejemplos, del metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares;
- 10 - un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) se entiende que significa un grupo alquilo cíclico que comprende entre 3 y 7 átomos de carbono, estando todos los átomos de carbono implicados en la estructura cíclica. Se puede hacer mención, a título de ejemplos, de los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y similares;
- un grupo heterocicloalquilo se entiende que significa un grupo cicloalquilo como se define anteriormente que comprende además de 1 a 2 heteroátomos escogidos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Se puede hacer mención, a título de ejemplos, de los grupos azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino y piperazino. Este grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido, en cualquier posición, con uno o más (por ejemplo con 1 a 3) grupos, idénticos o diferentes entre sí, escogidos de átomos de halógeno y grupos alquilo, grupos alcoxi, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>;
- 15 - un grupo cicloalquil-alquilo se entiende que significa un grupo alquilo cíclico como se define anteriormente y enlazado a un grupo alquilo como se define anteriormente. Se puede hacer mención, a título de ejemplos, del grupo ciclopropil-metilo, del grupo ciclopropil-etilo y del grupo ciclobutil-metilo;
- un grupo alcoxi se entiende que significa un radical -O-alquilo, en el que el grupo alquilo es como se define anteriormente;
- 20 - un grupo alcóxialquilo se entiende que significa un radical de fórmula alquil-O-alquilo, en el que los grupos alquilo, que son idénticos o diferentes entre sí, son como se definen anteriormente.
- 25

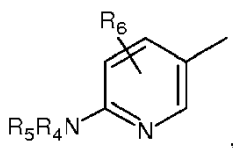
Según la presente invención, destaca lo siguiente:

- los compuestos de fórmula (IA) en la que la fórmula **R<sub>3</sub>** representa:



o

- 30 - los compuestos de fórmula (IB) en la que **R<sub>3</sub>** representa:



y/o

- los compuestos de fórmula (I), (IA) o (IB) en la que **R<sub>2</sub>** representa un grupo -OCF<sub>3</sub>, siendo los otros sustituyentes como se definen para los compuestos de Fórmula (I).

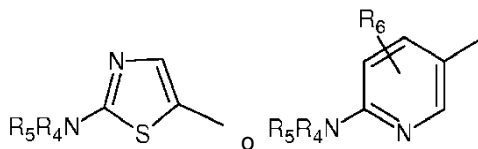
35 En la fórmula (I), (IA), (IB), destaca en particular lo siguiente, o cualquiera de sus combinaciones:

- **R<sub>1</sub>** representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), un grupo cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo **Rb-O-Ra**- en el que **Rb** representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y **Ra** representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o un grupo **Rd-O-C(O)-O-Rc**- en el que **Rd** representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y **Rc** representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o un grupo **Rf-C(O)-O-Re**- en el que **Re** representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y **Rf** representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y/o
- 40 - **R<sub>2</sub>** representa un átomo de halógeno, -OH, -CN, o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o un grupo -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando dichos grupos alquilo no sustituidos o sustituidos con uno o más átomos de halógeno, idénticos o

diferentes entre sí, o un grupo **Rg-O-Rh-O-** en el que **Rg** representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y **Rh** representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y/o

- **R<sub>2</sub>'** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y/o
- **R<sub>3</sub>** representa:

5



y/o

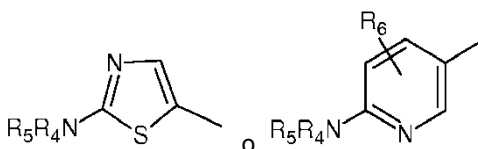
- **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), y/o
- o **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo N-heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos escogidos de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho grupo heterocicloalquilo no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno, y/o
- **R<sub>6</sub>** representa un átomo de halógeno, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

10

Según la presente invención, se da preferencia a los compuestos de fórmula (I) en la que:

- **R<sub>1</sub>** representa un átomo de hidrógeno, un metilo, un etilo, un propilo, un isopropilo, un butilo, un isobutilo, un ciclopentilo, un ciclopropilmetilo, un ciclobutilmetilo, un 2-metoxietilo, un ciclohexiloxicarboniloximetilo, un 1-ciclohexiloxicarboniloximetilo, un 2,2-dimetilpropioniloximetilo,
- **R<sub>2</sub>** representa un átomo de cloro, un átomo de flúor, -OH, -CN, un metilo, un etilo, un metoxi, un etoxi, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, un 2-metoxietoxi,
- **R<sub>2</sub>'** representa un átomo de hidrógeno, un metilo,
- **R<sub>3</sub>** representa:

15



20

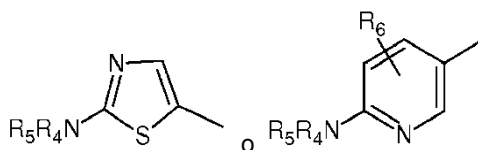
- **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** representan, independientemente entre sí, un metilo o un ciclobutilo,
- o **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo seleccionado de azetidín-1-ilo o pirrolidín-1-ilo, estando dicho grupo heterocicloalquilo no sustituido o sustituido con uno o dos átomos de flúor,
- **R<sub>6</sub>** representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un metilo.

25

Según la presente invención, se da preferencia particular a los compuestos de fórmula (I) en la que:

- **R<sub>1</sub>** representa un átomo de hidrógeno o un metilo,
- **R<sub>2</sub>** representa un átomo de cloro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,
- **R<sub>2</sub>'** representa un átomo de hidrógeno,
- **R<sub>3</sub>** representa:

30

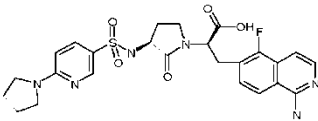
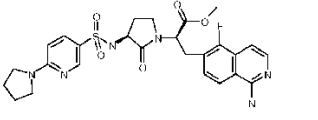
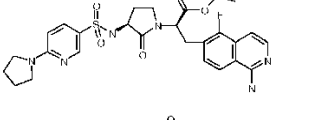
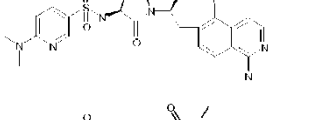
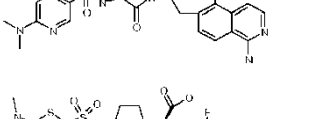
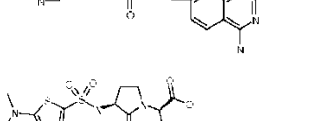
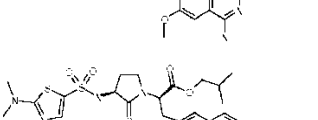
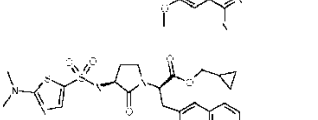
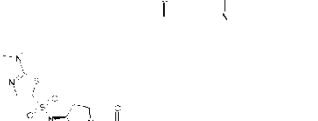
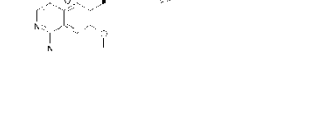


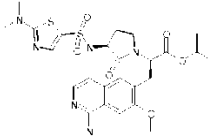
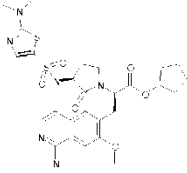
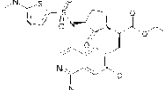
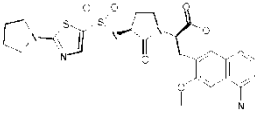
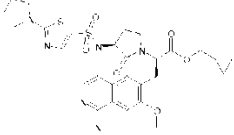
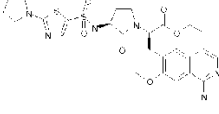
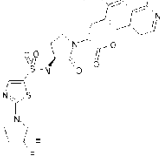
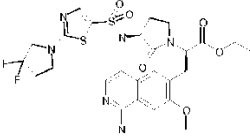
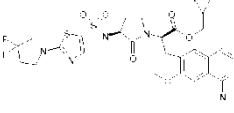
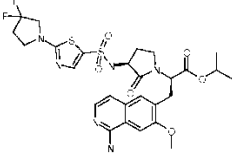
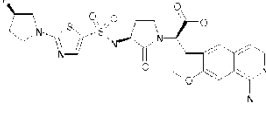
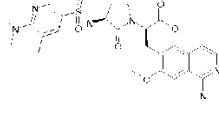
- **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** representan, independientemente entre sí, un metilo,

- o **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo seleccionado de azetidina-1-ilo o pirrolidina-1-ilo, estando dicho grupo heterocicloalquilo no sustituido o sustituido con uno o dos átomos de flúor,
- **R<sub>6</sub>** representa un átomo de hidrógeno.

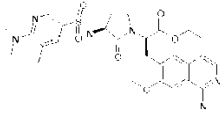
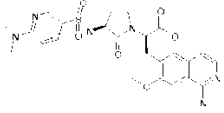
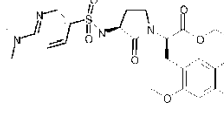

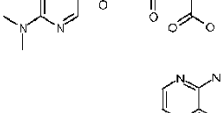
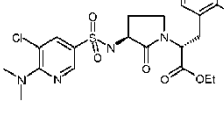
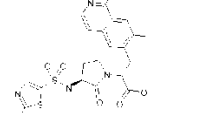
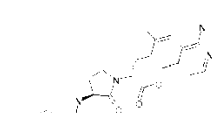
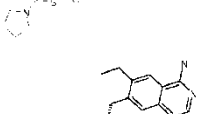
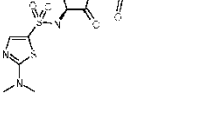
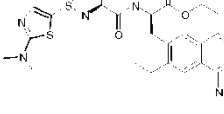
5 Entre los compuestos según la invención, se puede hacer mención en particular de los compuestos aquí en lo siguiente:

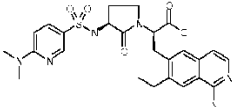
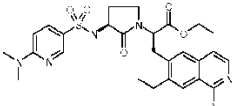

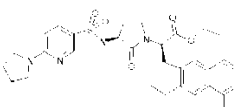
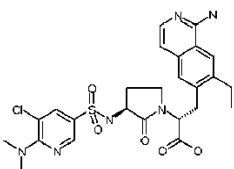
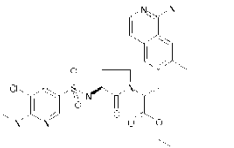
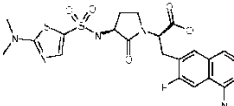
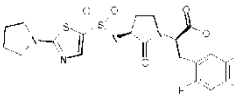
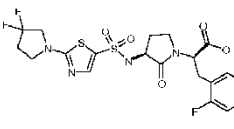
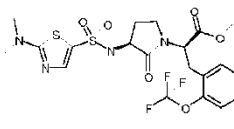
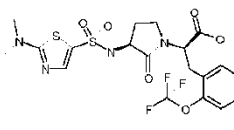
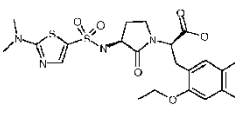
**Tabla I**

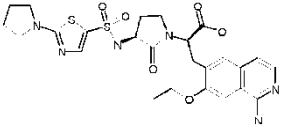
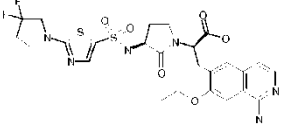
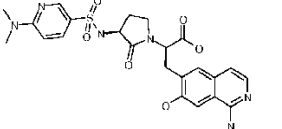
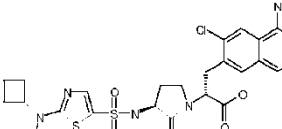
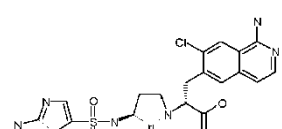
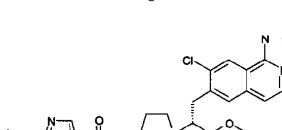
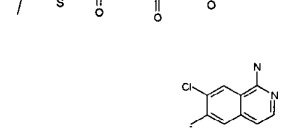
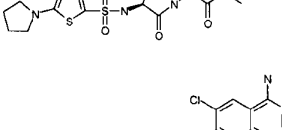
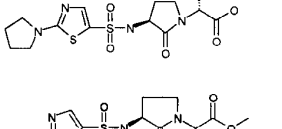
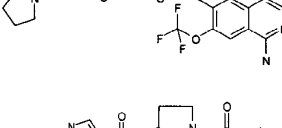
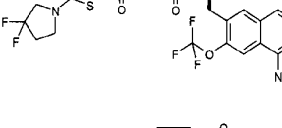
	<b>Nombre IUPAC generado a partir de AutoNom® (MDL, Elsevier)</b>	<b>Estructura química</b>	<b>IC<sub>50</sub> (μM) IXa</b>	<b>IC<sub>50</sub> (μM) Xa</b>
1	Ácido (R)-3-(1-amino-5-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico		<b>0,1</b>	<b>4.68</b>
2	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-5-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico		<b>&gt;5</b>	<b>&gt;5</b>
3	Éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-5-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico		<b>&gt;5</b>	<b>ND</b>
4	Ácido (R)-3-(1-amino-5-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		<b>0,17</b>	<b>ND</b>
5	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-5-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		<b>ND</b>	<b>ND</b>
6	Ácido (R)-3-(1-amino-5-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		<b>0,16</b>	<b>0,20</b>
7	Ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		<b>0,11</b>	<b>2</b>
8	Éster isobutílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		<b>1,60</b>	<b>0,10</b>
9	Éster ciclopropilmetílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		<b>0,76</b>	<b>0,029</b>
10	Éster ciclobutilmetílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		<b>1,30</b>	<b>0,086</b>

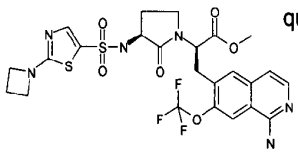
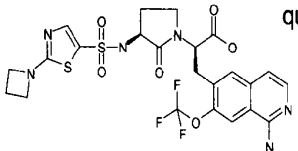
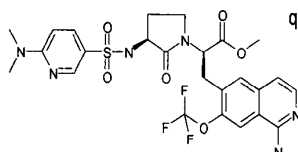
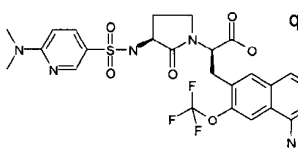
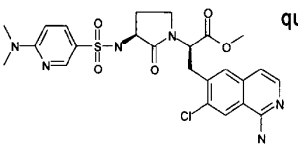
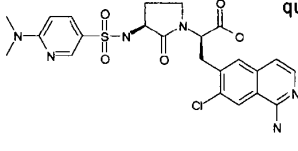
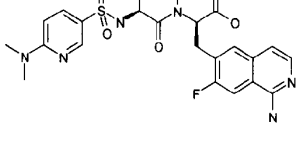
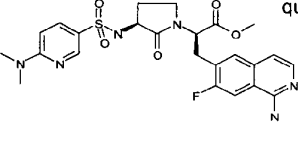
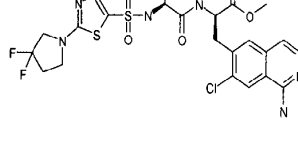
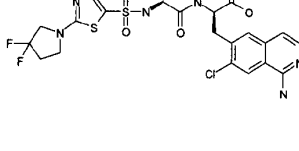
11	Éster isopropílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		1,60	0,021
12	Éster ciclopentílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		1,50	0,043
13	Éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		1,60	0,021
14	Ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico		0,11	0,004
15	Éster ciclopropilmetílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico		0,78	0,12
16	Éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico		1,30	0,074
17	Ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxopirrolidin-1-il]-propiónico		0,070	0,017
18	Éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxopirrolidin-1-il]-propiónico		2,50	0,12
19	Éster ciclopropilmetílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxopirrolidin-1-il]-propiónico		1,10	1
20	Éster isopropílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxopirrolidin-1-il]-propiónico		1,50	0,63
21	Ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		0,14	0,008
22	Ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-5-metil-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		0,15	0,073

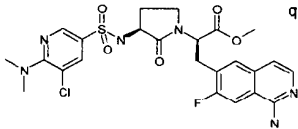
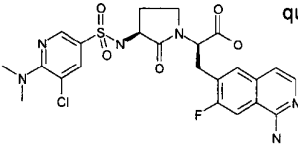
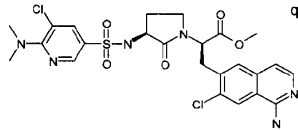
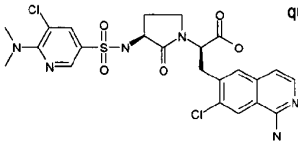
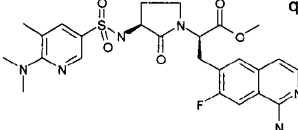
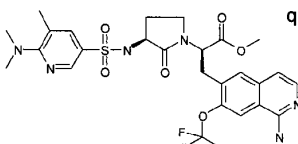
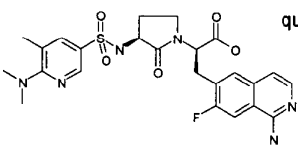
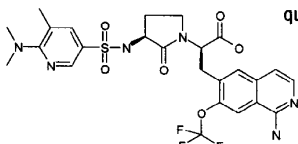
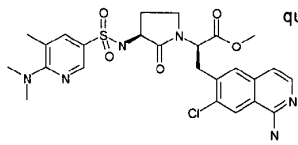
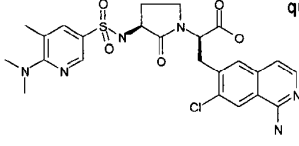


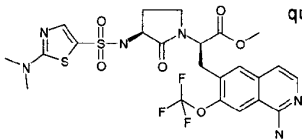
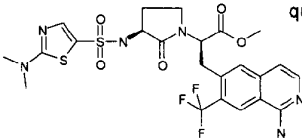
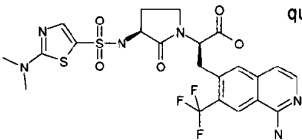
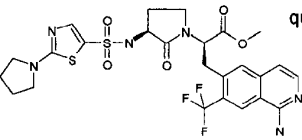
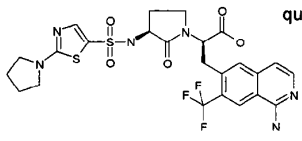
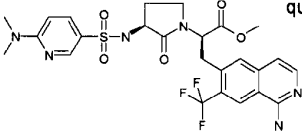
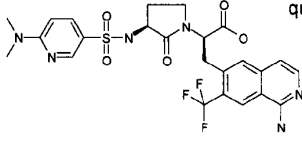
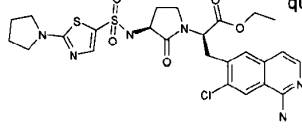
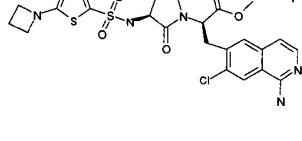
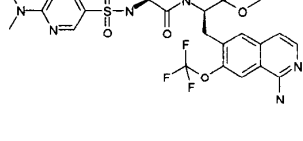
23	Éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-5-metil-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		>5	1,60
24	Ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		0,14	0,002
25	Éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		1,10	0,097
26	Ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(5-cloro-6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		0,12	0,10
27	Éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(5-cloro-6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		ND	ND
28	Ácido (R)-3-(1-amino-7-metil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		0,15	0,034
29	Ácido (R)-3-(1-amino-7-metil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico		0,19	0,15
30	Ácido (R)-3-(1-amino-7-etil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		0,15	0,012
31	Éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-etil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		2,90	ND
32	Ácido (R)-3-(1-amino-7-etil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico		0,18	0,048
33	Éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-etil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico		>5	ND

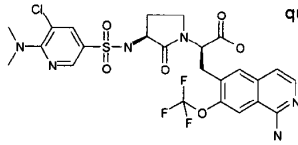
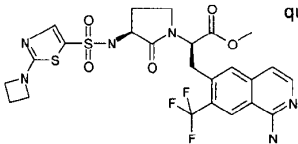
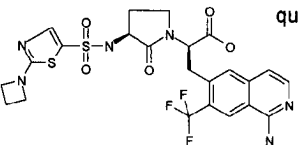
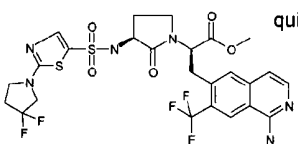
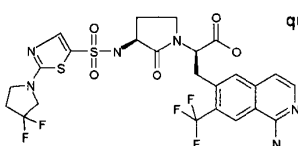
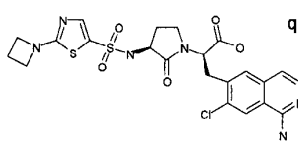
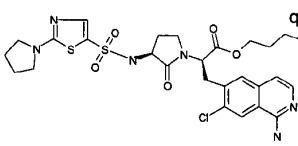
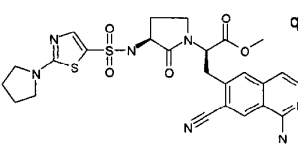
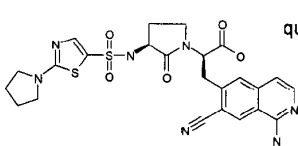
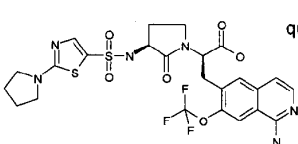
34	Ácido (R)-3-(1-amino-7-etil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		ND	0,032
35	Éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-etil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		ND	ND
36	Ácido (R)-3-(1-amino-7-etil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico		0,15	0,47
37	Éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-etil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico		ND	ND
38	Ácido (R)-3-(1-amino-7-etil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(5-cloro-6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		ND	ND
39	Éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-etil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(5-cloro-6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		ND	ND
40	Ácido (R)-3-(1-amino-7-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		0,10	0,022
41	Ácido (R)-3-(1-amino-7-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico		0,12	0,047
42	Ácido (R)-3-(1-amino-7-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		0,12	1,20
43	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il]-propiónico		0,53	0,060
44	Ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il]-propiónico		0,12	0,014
45	Ácido (R)-3-(1-amino-7-etoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		0,16	0,067

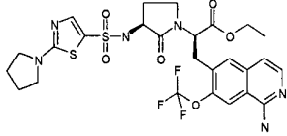
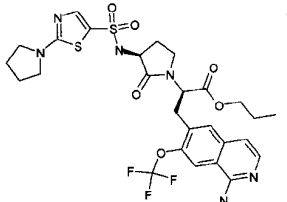
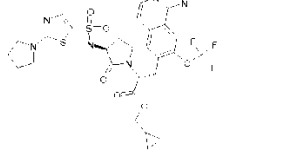
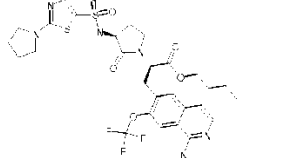
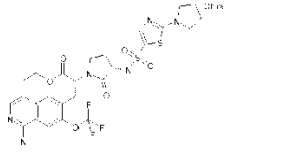
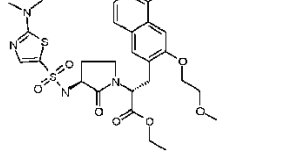
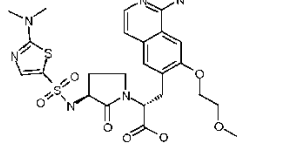
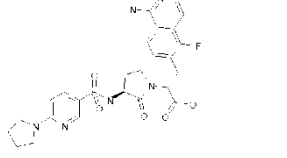
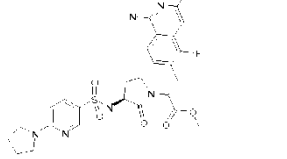
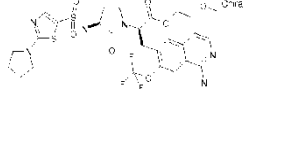
46	Ácido (R)-3-(1-amino-7-etoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-pirrolidin-1-il]-propiónico		0,13	0.0084
47	Ácido (R)-3-(1-amino-7-etoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxopirrolidin-1-il]-propiónico		0,16	0.19
48	Ácido (R)-3-(1-amino-7-hidroxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		ND	0.0064
49	Ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(ciclobutil-metil-amino)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxopirrolidin-1-il]-propiónico		0,13	0.27
50	Ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		0,16	0.005
51	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		1,53	0.24
52	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-pirrolidin-1-il]-propiónico		2,08	0.41
53	Ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-pirrolidin-1-il]-propiónico		0,084	0.027
54	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-pirrolidin-1-il]-propiónico		1,09	1.12
55	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		0,55	6,12
56	Ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		0,076	0,56

57	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-azetidín-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxopirrolidín-1-il]-propiónico		quiral	2,64	1,97
58	Ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-azetidín-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxopirrolidín-1-il]-propiónico		quiral	0,14	0,035
59	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxopirrolidín-1-il]-propiónico		quiral	2,05	1,09
60	Ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxopirrolidín-1-il]-propiónico		quiral	0,13	0,034
61	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxopirrolidín-1-il]-propiónico		quiral	5,60	0,47
62	Ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxopirrolidín-1-il]-propiónico		quiral	0,092	0,016
63	Ácido (R)-3-(1-amino-7-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxopirrolidín-1-il]-propiónico		quiral	0,11	0,042
64	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxopirrolidín-1-il]-propiónico		quiral	0,62	0,40
65	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidín-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxopirrolidín-1-il]-propiónico		quiral	3,68	5,50
66	Ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidín-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxopirrolidín-1-il]-propiónico		quiral	0,11	0,19

67	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(5-cloro-6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	0,67	3.85 (Imax 73%)
68	Ácido (R)-3-(1-amino-7-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(5-cloro-6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	0,29	1.91 (Imax 81%)
69	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(5-cloro-6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	>2	3.85 (Imax 73%)
70	Ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(5-cloro-6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	0,27	0,59
71	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-5-metil-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	>2	ND
72	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-5-metil-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	>2	5.42 (Imax 71%)
73	Ácido (R)-3-(1-amino-7-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-5-metil-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	0,35	2.77 (Imax 80%)
74	Ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-5-metil-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	0,10	0,81
75	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-5-metil-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	>2	ND
76	Ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-5-metil-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	0,23	0,65

77	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	0,75	0,11
78	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	1,89	0,80
79	Ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	0,070	0,033
80	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	2,32, I <sub>max</sub> 64%	3,23, I <sub>max</sub> 63%
81	Ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	0,086	0,37
82	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	2,42, I <sub>max</sub> 59%	2,43, I <sub>max</sub> 69%
83	Ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	0,069	0,24
84	Éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	3,59, I <sub>max</sub> = 60%	0,94
85	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-azetidín-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	3,32, I <sub>max</sub> = 63%	0,78
86	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(5-cloro-6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	3,1, I <sub>max</sub> 50%	2,84, I <sub>max</sub> 43%

87	Ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(5-cloro-6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	0,11	1.65, I <sub>max</sub> 85%
88	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-azetidín-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	4.30, I <sub>max</sub> 46%	3.08, I <sub>max</sub> 58%
89	Ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-azetidín-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	0,19	0,56
90	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	2.05, I <sub>max</sub> =41 %	ND
91	Ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	0,12	2.18, I <sub>max</sub> = 68%
92	Ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-azetidín-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	0,12	0,019
93	Éster butílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	2.112, I <sub>max</sub> = 63%	1,0
94	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-ciano-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	2.56, I <sub>max</sub> = 58%	1,06
95	Ácido (R)-3-(1-amino-7-ciano-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	0,080	0,025
96	Ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	0,083	0,042

97	Éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	ND	ND
98	Éster propílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico		quiral	ND	ND
99	Éster ciclopropilmetílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico			ND	ND
100	Éster butílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico			ND	ND
101	Éster isopropílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico			ND	ND
102	Éster etílico del ácido (R)-3-[1-amino-7-(2-metoxi-etoxi)-isoquinolin-6-il]-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico			3,80	0,037
103	Ácido (R)-3-[1-amino-7-(2-metoxi-etoxi)-isoquinolin-6-il]-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico			0,17	0,0014
104	Ácido (R)-3-(1-amino-5-fluoro-3-metil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico			ND	ND
105	Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-5-fluoro-3-metil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico			ND	ND
106	Éster 2-metoxi-etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico			ND	ND



<p><b>107</b> Éster 2,2-dimetil-propioniloximetílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico</p>		<p>ND</p>	<p>ND</p>
<p><b>108</b> Éster 1-ciclohexiloxycarboniloxi-etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico</p>		<p>ND</p>	<p>ND</p>
<p><b>109</b> Éster ciclohexiloxycarboniloxi-etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico</p>		<p>ND</p>	<p>ND</p>
<p><b>110</b> Éster metoximetílico del ácido (2R)-3-[1-amino-7-(trifluorometoxi)isoquinolin-6-il]-2-[(3S)-2-oxo-3-[(2-pirrolidin-1-il-1,3-tiazol-5-il)sulfonil]amino]pirrolidin-1-il]propiónico</p>		<p>ND</p>	<p>ND</p>

así como también sus enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

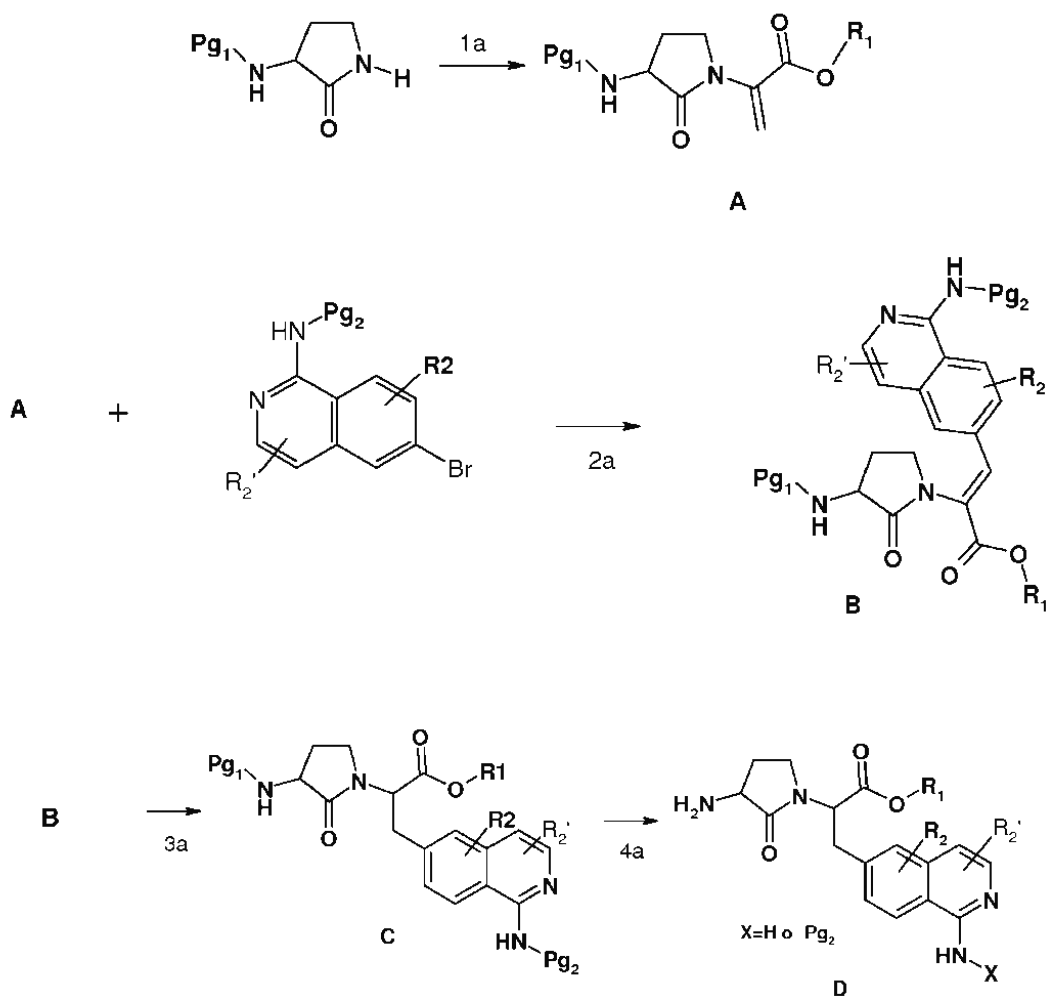
De acuerdo con un objeto adicional, la presente invención se refiere al procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) de la invención.

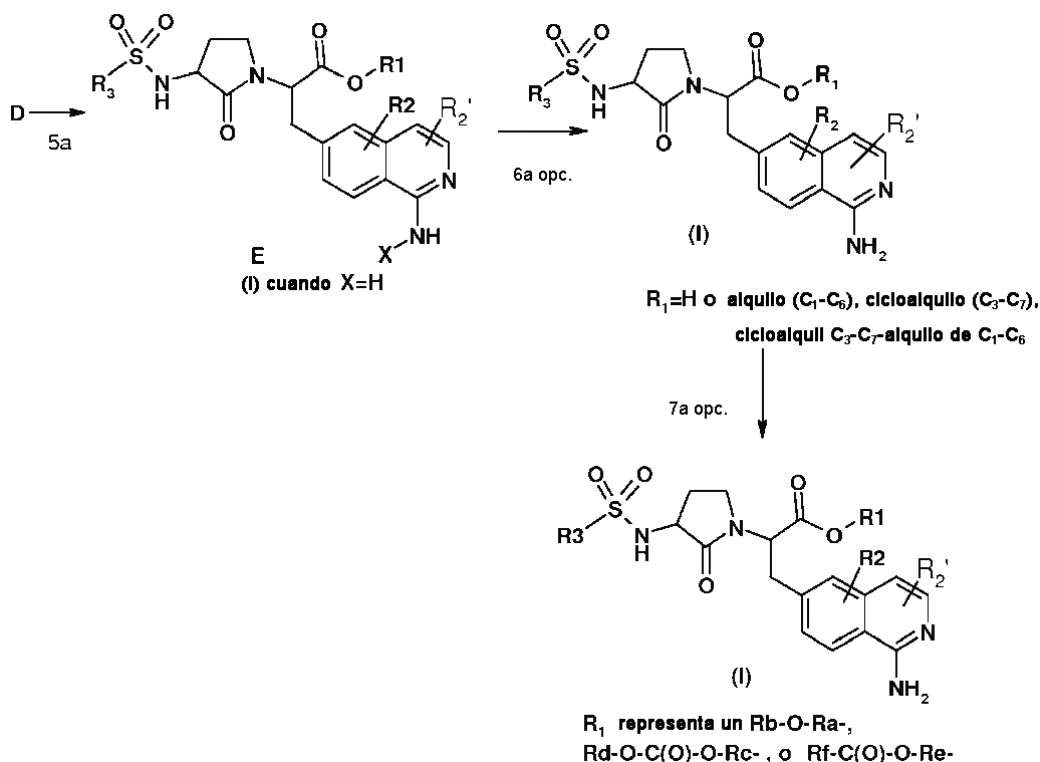
5 En lo que aparece a continuación, **Pg**, **Pg<sub>1</sub>** y **Pg<sub>2</sub>** son grupos protectores. Se ha de entender que dichos grupos protectores significan un grupo que posibilita, por un lado, la protección de un grupo reactivo funcional, tal como un hidroxilo o una amina, durante una síntesis y, por otro lado, la regeneración del grupo reactivo funcional intacto al final de la síntesis. La publicación "Protective Groups in Organic Synthesis", Green et al., 4<sup>a</sup> Edición (John Wiley & Sons Inc., Nueva York), 2007, da ejemplos de grupos protectores y también métodos para la protección y la desprotección.

10 De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula general (II) se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento presentado en el Esquema 1.

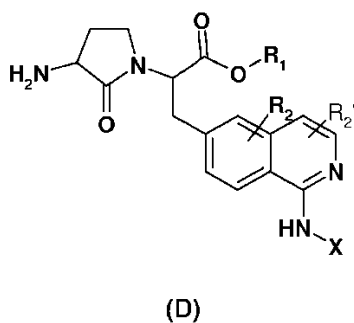
En el Esquema 1, se usa una aminopirrolidinona como material de partida.

Esquema 1:





El procedimiento de la invención de la preparación de un compuesto de fórmula (I) puede comprender la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (D):



5 con un compuesto de fórmula  $R_3\text{-SO}_2\text{-Hal}$ ,

en el que  $R_1$  es H, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo-,  $R_2$ ,  $R_2'$  y  $R_3$  se definen como en la fórmula (I), y  $X$  representa H o  $\text{Pg}_2$ , en el que  $\text{Pg}_2$  es un grupo protector de amino como trifenilmetilo (trilito) y Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente Cl;

opcionalmente seguido de:

- 10 - desprotección de  $\text{Pg}_2$ , en el que  $X$  representa  $\text{Pg}_2$ ; y/o
- hidrólisis opcional de  $R_1$  con el fin de obtener el compuesto correspondiente de fórmula (I), siendo  $R_1$  H, hidrólisis que es seguida opcionalmente de una esterificación con el correspondiente  $R_1\text{-Hal}$ , en el que Hal es un átomo de halógeno tal como Cl, para obtener los compuestos correspondientes de fórmula (I) con  $R_1$  alternativo; o
- 15 - transesterificación opcional de  $R_1$  con el correspondiente  $R_1\text{-OH}$ , en presencia de un alcóxido.

La esterificación anterior puede ser apropiada, en particular, para obtener compuestos de fórmula (I) siendo  $R_1$  Rb-O-Ra-, Rd-O-C(O)-O-Rc- o Rf-C(O)-O-Re-.

El procedimiento de la invención también puede comprender la etapa adicional de aislar el compuesto deseado.

A continuación se describen las realizaciones particulares del procedimiento de la invención.

Realización particular para la Etapa 1a.

- 5 La aminopirrolidinona, por ejemplo la (S)-aminopirrolidinona, cuyo grupo funcional de amina primaria está protegido por un grupo **Pg<sub>1</sub>**, (tal como terc-butilo o carbamato de bencilo), se puede condensar con un alquilpropiolato, un cicloalquilpropiolato o un cicloalquilalquil-propiolato con el fin de dar como resultado el 2-pirrolidinoacrilato de estructura **A**, en la que **R<sub>1</sub>** representa un grupo alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo- (contribuido por el alquil-, cicloalquil- o cicloalquilalquil-propiolato). Esta reacción se lleva a cabo en forma ventajosa a una temperatura entre 0°C y 110°C, preferiblemente entre 20°C y 40°C, en presencia de una cantidad catalítica de una fosfina (tal como trifenilfosfina) y en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano (THF), dioxano, tolueno o diclorometano.

Realización particular para la Etapa 2a.

- 10 El acrilato de estructura **A** puede reaccionar posteriormente con una 6-halógeno-1-aminoisoquinolina, tal como una 6-bromo-1-aminoisoquinolina (que está sustituida con un grupo **R<sub>2</sub>** como se define anteriormente), cuyo grupo funcional de amina primaria está protegido por un grupo **Pg<sub>2</sub>**, por ejemplo un grupo trifenilmetilo (trilito), en presencia de un complejo de metal de transición (por ejemplo, acetato de paladio en combinación con un haluro de tetraalquilamonio hidratado como cloruro de tetraetilamonio hidratado), en un disolvente aprótico, tal como THF, dioxano, N,N-dimetilformamida (DMF) o N,N-dimetilacetamida (DMA), a una temperatura de entre 20 y 150°C, para dar el compuesto de tipo 3-(1-aminoisoquinolin-6-il)-2-pirrolidinoacrilato de estructura **B**.

Realización particular para la Etapa 3a.

- 20 El derivado **B** puede ser reducido posteriormente para dar el derivado de estructura **C** mediante el uso de hidrógeno a una presión de 1 a 5 bares, a una temperatura de entre 20 y 100°C, en un disolvente prótico, tal como metanol, etanol o isopropanol, opcionalmente en combinación con un disolvente aprótico, tal como THF, acetato de etilo o DMF. Esta hidrogenación puede ser catalizada por un complejo de un metal de transición, tal como rodio o rutenio, con una fosfina quiral, tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) o 1,2-bis(2,5-dimetilfosfolano)benceno (DUPHOS), tal como (R,R)-(DUPHOS)Rh(COD). El derivado del tipo 3-(1-amino-isoquinolin-6-il)-2-pirrolidinopropanoato de estructura **C** obtenido de esta forma presenta la configuración 2R o 2S de acuerdo con el enantiómero de la fosfina quiral usada.

Realización particular para la Etapa 4a.

- 30 El derivado **D** se obtiene posteriormente por desprotección de **Pg<sub>1</sub>**, a través de técnicas conocidas para los expertos en la técnica, del grupo protector funcional de amina primaria **Pg<sub>1</sub>** presente en el anillo de pirrolidinona. Durante esta etapa, el grupo protector de la amina primaria **Pg<sub>2</sub>** de la isoquinolina puede permanecer presente ( $X = Pg_2$ ) o también se puede eliminar ( $X = H$ ). Asimismo, se puede formar de manera opcional una sal del compuesto **D** en un medio ácido.

- 35 Por ejemplo, en el caso en el que **Pg<sub>1</sub>** represente un carbamato de terc-butilo, la amina del derivado **C** es liberada a través del uso de un ácido en un medio anhidro, tal como cloruro de hidrógeno en dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano. La amina portada por el grupo isoquinolinilo también será liberada para dar el compuesto **D**, en el que **Pg<sub>2</sub>** pasa a ser un átomo de hidrógeno ( $X = H$ ). Además, en el caso en el que **Pg<sub>1</sub>** represente un carbamato de bencilo, la amina del derivado **C** puede ser liberada en forma selectiva por hidrogenólisis catalítica en etanol o metanol, en presencia de paladio sobre carbón, en cuyo caso el grupo protector **Pg<sub>2</sub>** en la amina de la isoquinolina permanecerá presente en el derivado **D** ( $X = Pg_2$ ).

Realización particular para la Etapa 5a.

- 40 Posteriormente, se puede hacer reaccionar el derivado **D** en un disolvente aprótico, tal como diclorometano, THF o DMF, con un haluro de sulfonilo de fórmula **R<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>Hal**, en la que **R<sub>3</sub>** es como se define anteriormente con relación a la fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente Cl. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base, en particular una amina terciaria, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina, a una temperatura de entre -10°C y 50°C, para dar como resultado la sulfonamida de estructura **E**.

- 45 Realización particular para la etapa 6a. opcional

En forma opcional, la sulfonamida **E** es posteriormente desprotegida para dar como resultado el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención.

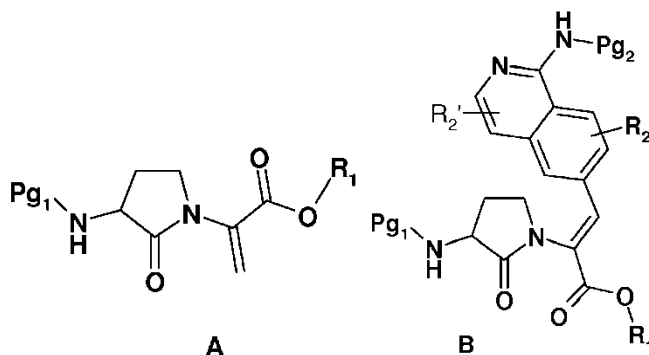
Durante esta etapa, la eliminación del grupo protector **Pg<sub>2</sub>** y de forma opcional la escisión del enlace O-**R<sub>1</sub>** (no siendo **R<sub>1</sub>** H) se llevan a cabo usando técnicas de química orgánica bien conocidas por el experto en la técnica.

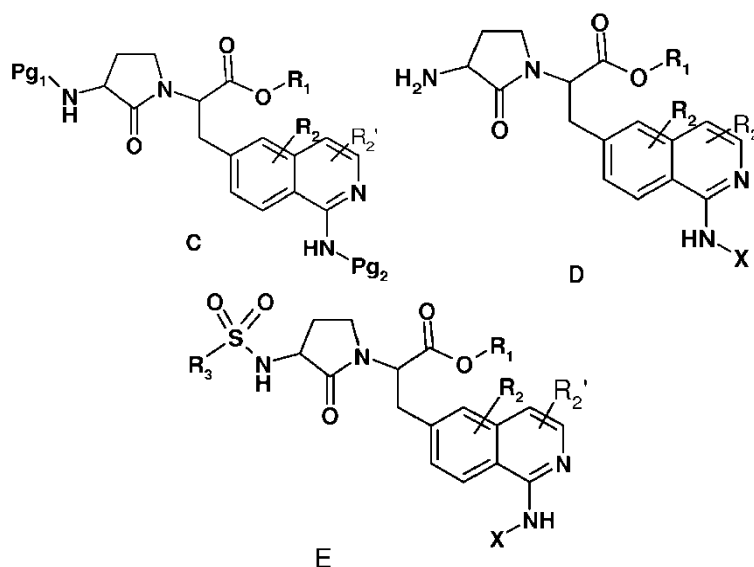
- 50 Por ejemplo, cuando **R<sub>1</sub>** es metilo y **Pg<sub>2</sub>** es trilito, el grupo **Pg<sub>2</sub>** se elimina por reacción con ácido trifluoroacético en diclorometano, o también con cloruro de hidrógeno anhidro en dioxano, y después el grupo **R<sub>1</sub>** se puede eliminar opcionalmente por hidrólisis del éster mediante el uso de hidróxido de sodio en un disolvente apropiado o en una mezcla de disolventes, tal como THF, etanol y agua.

La sal del compuesto de fórmula (I) puede ser obtenida mediante la adición del ácido correspondiente.

Realizaciones oartculares para la etapa 7a. opcional

- De acuerdo con una primera realización, los compuestos de fórmula (I) en los que  $R_1$  representa un alquilo, un cicloalquilo o un cicloalquilalquilo, pueden ser obtenidos por transesterificación de un compuesto de fórmula (I) de la forma obtenida en la etapa 6a con el  $R_1$ -OH correspondiente (alcohol, cicloalquilalcohol o cicloalquilalquilalcohol), en presencia de un alcóxido de metal tal como isopropóxido de titanio (IV). Esta reacción se lleva a cabo en general a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción.
- De acuerdo con una segunda realización, los compuestos de fórmula (I) en los que  $R_1$  representa un átomo de H se pueden obtener a partir de un compuesto de fórmula (I) en la que  $R_1$  es alquilo de  $C_1$ - $C_6$ , cicloalquilo o cicloalquilalquilo de la forma obtenida en la etapa 6a por hidrólisis de  $R_1$ .
- En forma más particular, la hidrólisis puede llevarse a cabo en un medio ácido acuoso tal como ácido clorhídrico 1M a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción, tal como 80°C, para proporcionar el ácido carboxílico correspondiente en el que  $R_1$  es hidrógeno.
- De acuerdo con una tercera realización, los compuestos de fórmula (I) en los que  $R_1$  representa un grupo  $Rb-O-Ra$ -,  $Rd-O-C(O)-O-Rc$ - o  $Rf-C(O)-O-Re$ - de la forma definida con anterioridad se pueden obtener a partir de un compuesto de fórmula (I) en el que  $R_1$  es alquilo de  $C_1$ - $C_6$ , cicloalquilo o cicloalquilalquilo de la forma obtenida en la etapa 6a por hidrólisis de  $R_1$  con el fin de obtener el compuesto correspondiente de fórmula (I), siendo  $R_1$  H, hidrólisis que es seguida opcionalmente de una esterificación con el  $R_1$ -Hal correspondiente, en el que Hal es un átomo de halógeno tal como Cl.
- En forma más particular, la hidrólisis puede llevarse a cabo en un medio ácido acuoso tal como ácido clorhídrico 1M a una temperatura comprendida entre 20°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción, tal como 80°C, para proporcionar el ácido carboxílico correspondiente en el que  $R_1$  es hidrógeno. Después, el ácido carboxílico resultante se esterifica haciendo reaccionar el ácido con el compuesto  $Rb-O-Ra$ -Hal,  $Rd-O-C(O)-O-Rc$ -Hal o  $Rf-C(O)-O-Re$ -Hal correspondiente, en el que Hal representa un átomo de halógeno, tal como Cl. El compuesto  $Rb-O-Ra$ -Hal se puede formar *in situ* en presencia de  $Rb-O-Ra-OH$  con halogenuro de tionilo, tal como cloruro de tionilo. Esta reacción de esterificación se puede llevar a cabo en presencia de una base orgánica tal como dietilisopropilamina, o una base inorgánica tal como carbonato de cesio o potasio a temperatura ambiente. Adicionalmente, se podría añadir yoduro de potasio en el medio de reacción para un intercambio de halógeno y para mejorar el proceso de alquilación que lleva a ésteres de fórmula (I) en los que  $R_1$  representa  $Rb-O-Ra$ -,  $Rd-O-C(O)-O-Rc$ -, o  $Rf-C(O)-O-Re$ -, teniendo  $Ra$ ,  $Rb$ ,  $Rc$ ,  $Rd$ ,  $Re$  y  $Rf$  las definiciones anteriores.
- En el Esquema 1, los compuestos de partida y los agentes reaccionantes, cuando no se describe ni cita su método de preparación con anterioridad o posterioridad (por ejemplo, en los ejemplos), están disponibles en el mercado o se describen en la literatura, o también se pueden preparar de acuerdo con métodos que se describen allí o que resultan conocidos para los expertos en la técnica.
- De acuerdo con otro de sus aspectos, otro objeto de la invención consiste en los compuestos de fórmula **A**, **B**, **C**, **D** y **E**. Estos compuestos son de uso como intermedios en la síntesis de los compuestos de fórmula (I).





en los que  $R_1$  es H o un alquilo, un cicloalquilo o un cicloalquilalquilo-,  $R_2$ ,  $R_2'$  y  $R_3$  se definen anteriormente,  $Pg_1$  es un grupo protector de amino,  $X$  es H o  $Pg_2$ , y  $Pg_2$  es un grupo protector de amino.

### Ejemplos

- 5 Los siguientes ejemplos describen la preparación de ciertos compuestos de acuerdo con la invención. Estos ejemplos no son limitativos y sirven solamente para ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos ejemplificados hacen referencia a aquellos dados en la tabla que aparece más abajo, en la que se ilustran las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos de acuerdo con la invención.

En los ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas:

- 10 AcOEt: Acetato de etilo  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: Diclorometano  
 NH<sub>4</sub>OH: hidróxido de amonio  
 NH<sub>4</sub>OAc: acetato de amonio  
 DIEA: Diisopropiletilamina
- 15 DMF: N,N-dimetilformamida.  
 HPLC: Cromatografía de líquidos de altas prestaciones  
 MeOH: Metanol  
 MgSO<sub>4</sub>: Sulfato de magnesio  
 P.f.: Punto de fusión
- 20 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: Sulfato de sodio  
 NaHSO<sub>4</sub>: Hidrogenosulfato de sodio  
 NaN<sub>3</sub>: Azida sódica  
 r.t.: temperatura ambiente  
 Rf: Relación frontal
- 25 TFA: Ácido trifluoroacético  
 THF: Tetrahidrofurano

TOTU: Tetrafluoroborato de O-[(etoxicarbonil)cianometilamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio

UPLC: Cromatografía de líquidos de ultraprestaciones

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN <sup>1</sup>H) se registran a 400 MHz en d6-DMSO. Las siguientes abreviaturas se usan para la interpretación de los espectros:

- 5 s: singlete,
- d: doblete,
- t: triplete,
- q: cuadruplete,
- qui: quintuplete,
- 10 up: pico sin resolver,
- bs: singlete ancho,
- dd: doblete de dobletes,

Algunos de los compuestos de acuerdo con la invención también se analizan mediante acoplamiento de LC/UV/MS (cromatografía de líquidos/detección de UV/espectrometría de masas). Se mide el pico molecular característico (MH<sup>+</sup>, MNa<sup>+</sup>, etc.) y el tiempo de retención (tr) en minutos (min.).

Los compuestos se analizan mediante acoplamiento de HPLC-UV-MS o en forma alternativa UPLC-UV-MS (cromatografía de líquidos-detección de UV y detección de masas).

Las condiciones analíticas son las siguientes:

Condiciones A (HPLC):

20 Se usa una columna: Symmetry C18 (50 x 2,1 mm; 3,5 μm)

Eluyente A: 0,05% de ácido trifluoroacético (TFA) en agua a aproximadamente pH 3,1

Eluyente B: 0,05% de TFA en acetonitrilo.

Gradiente:

Tiempo (min.)	% A	% B
0	100	0
10	10	90
15	10	90
16	100	0
20	100	0

25 Temperatura de la columna: 30°C; caudal: 0,4 ml/minuto.

Detección: λ = 210 nm - 220 nm

Condiciones B (HPLC):

Se hace uso de una columna XTerra MS C18 (50 x 2,1 mm; 3,5 μm)

Eluyente A: NH<sub>4</sub>OAc 5 mM a aproximadamente pH 7

30 Eluyente B: acetonitrilo

Gradiente:

## ES 2 559 854 T3

Tiempo (min.)	% A	% B
0	100	0
10	10	90
15	10	90
16	100	0
20	100	0

Temperatura de la columna: 30°C; caudal: 0.4 ml/minuto.

Detección:  $\lambda = 220$  nm

5 Condiciones C (UPLC):

Se hace uso de una columna Acquity BEH C18 (50 x 2,1 mm; 1,7  $\mu$ m)

Eluyente A: 0,05% de TFA en agua a aproximadamente pH 3,1/acetonitrilo (97/3)

Eluyente B: 0,035% de TFA en acetonitrilo.

Gradiente:

Tiempo (min.)	% A	% B
0	100	0
2,3	5	95
2,9	5	95
3	100	0
3,5	100	0

10

Temperatura de la columna: 40°C; caudal: 1 ml/minuto.

Detección:  $\lambda = 220$  nm

Condiciones D (UPLC):

Se hace uso de una columna Jsphere C18 (33 x 2 mm; 4  $\mu$ m)

15 Eluyente A: 0,05% de TFA en agua

Eluyente B: 0,05% de TFA en acetonitrilo.

Gradiente:

Tiempo (min.)	% A	% B
0	95	5
2,5	5	95
2,9	5	95
3	95	5
3,2	95	5



## ES 2 559 854 T3

Temperatura de la columna: 40°C; caudal: 1 ml/minuto.

Detección:  $\lambda = 220, 254 \text{ nm}$

Condiciones E (UPLC):

Se hace uso de una columna Jsphere C18 (33 x 2 mm; 4  $\mu\text{m}$ )

5 Eluyente A: 0,1 % de ácido fórmico en agua

Eluyente B: 0,08% de ácido fórmico en acetonitrilo.

Gradiente:

Tiempo (min.)	% A	% B
0	95	5
2,5	5	95
2,9	5	95
3	95	5
3,2	95	5

Temperatura de la columna: 40°C; caudal: 1 ml/minuto.

10 Detección:  $\lambda = 220, 254 \text{ nm}$

Condiciones F (UPLC):

Se hace uso de una columna Waters XBridge C18 (50 x 4,6 mm; 2,5  $\mu\text{m}$ )

Eluyente A: 0.05% de TFA en agua

Eluyente B: 0.05% de TFA en acetonitrilo.

15 Gradiente:

Tiempo (min.)	% A	% B
0	95	5
3,5	5	95
4	95	5

Temperatura de la columna: 40°C; caudal: 1 ml/minuto.

Detección:  $\lambda = 220, 254 \text{ nm}$

Condiciones G (UPLC):

20 Se hace uso de una columna Jsphere C18 (33 x 2 mm; 4  $\mu\text{m}$ )

Eluyente A: 0,05% de TFA en agua

Eluyente B: 0,05% de TFA en acetonitrilo.

Gradiente:

Tiempo (min.)	%A	% B
0	98	2

1	98	2
5	5	95
6,25	95	5

Temperatura de la columna: 40°C; caudal: 1 ml/minuto.

Detección:  $\lambda = 220, 254 \text{ nm}$

Condiciones H

- 5 Se hace uso de una columna Symmetry C18 3,5  $\mu\text{m}$  (2,1 x 50 mm) (Waters)

Eluyentes:

A: H<sub>2</sub>O + 0,005 % TFA

B: CH<sub>3</sub>CN + 0,005 % TFA

Caudal: 0,4 ml/min.

- 10 Gradiente:

Temps (min.)	% B
0	0
30	100
35	100

Temp. de la columna: 25°C

Post recorrido: 5 min.

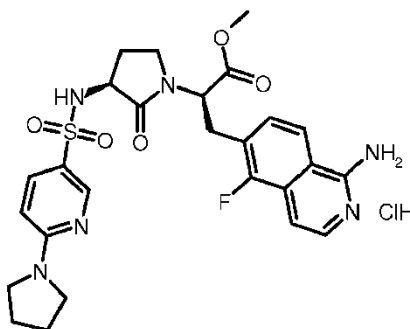
detección de UV:  $\lambda = 220 \text{ nm}$

- 15 Volumen de inyección: 2  $\mu\text{l}$  de una disolución a 0,5 mg/ml

Condiciones de la espectrometría de masas:

Los espectros de masas se registran en un modo de electropulverización positiva (ESI) a fin de observar los iones derivados de la protonación de los compuestos analizados ( $\text{MH}^+$ ), o de la formación de aductos con otros cationes, como  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , etcétera.

- 20 **Ejemplo 1: Hidrocloruro del éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-5-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico (compuesto n° 2).**



1.1: 3-Bromo-2-fluorobenzaldehído

- 25 Se introducen en un matraz de tres bocas de 500 ml 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (30 g, 212  $\mu\text{moles}$ ) y 150 ml de THF anhidro. El medio se enfría hasta 0°C en argón, y se añade gota a gota una disolución 1,6M de n-butil-litio en hexano

(131 ml, 210 mmoles). Tras agitar a 0°C durante 30 min., el medio se enfría hasta -78°C, y se añade gota a gota una disolución de 1-bromo-2-fluorobenceno (35 g, 200 mmoles) en 150 ml de THF. Tras agitar a -78°C durante 1 hora, se añaden 32 ml de DMF anhidra (412 mmoles). El medio se agita a -78°C durante 30 min. Se traspasa a una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 ml) y se extrae con 3 x 200 ml de éter. Las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre MgSO<sub>4</sub>. La suspensión se filtra, y el filtrado se concentra. Se obtienen 34 g de un aceite. Rf = 0,4 (ciclohexano/acetato de etilo; 90:10).

#### 1.2: Ácido 3-(3-bromo-2-fluorofenil)acrílico

Se introducen en un matraz de tres bocas de 500 ml 3-bromo-2-fluorobenzaldehído (33 g, 163 mmoles), dietilfosfonoacetato de etilo (37 g, 167 mmoles) y 150 ml de THF anhidro. El medio se enfría hasta 0°C en argón, y se añade gota a gota una disolución de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (25 ml, 163 mmoles) en 100 ml de THF. Tras agitar a 20°C durante 1 hora, el THF se elimina a vacío, y el medio se traspasa a 200 ml de una disolución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. El producto se extrae con 3 x 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre MgSO<sub>4</sub>. La suspensión se filtra, y el filtrado se concentra. El residuo (42 g, 100% bruto) se recoge en 200 ml de THF y se enfría hasta 0°C. Se añaden 200 ml de una disolución acuosa 1M de hidróxido de sodio, y el medio se agita a 20°C durante 18 h. Se añaden 200 ml de una disolución acuosa 1M de ácido clorhídrico, y el medio se concentra a fin de eliminar el THF. Se obtiene una suspensión y se filtra, y el sólido se lava con agua y se seca sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Se obtienen 36 g de sólido beige. Rf = 0,2 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; 95:5).

#### 1.3: 6-Bromo-5-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona

Se suspende ácido 3-(3-bromo-2-fluorofenil)acrílico (30 g, 123 mmoles) en 250 ml de tolueno. Se añaden 10 ml (135 mmoles) de cloruro de tionilo, y el medio se lleva a reflujo durante 6 h. Se concentra hasta sequedad y se obtiene un sólido.

El cloruro de ácido así obtenido se disuelve en 120 ml de dioxano, y se añade a 0°C a una disolución de azida sódica (12 g, 185 mmoles) en 100 ml de una mezcla 50:50 de dioxano y agua. El medio se agita durante 1 h y se extrae con 3 x 200 ml de éter. Las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre MgSO<sub>4</sub>. La suspensión se filtra, se añaden 100 ml de éter difenílico, y el medio se concentra a una temperatura menor que 40°C detrás de una pantalla protectora. El residuo que comprende la azida acílica se añade durante 1 hora a 100 ml de éter difenílico a 250°C. El medio se mantiene a 250°C durante 3 h tras la adición. Después de enfriar, el medio se traspasa a 1 litro de una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (90:10). La mezcla se deja reposar durante 18 h y se filtra. El sólido se lava con ciclohexano y después se seca sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Se obtienen 12 g de sólido beige. Rf = 0,33 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; 95:5).

#### 1.4: 6-Bromo-1-cloro-5-fluoroisoquinolina

Se suspende 6-bromo-5-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (12 g, 49,5 mmoles) en 50 ml de cloruro de fosforilo. El medio se lleva hasta 110°C durante 2 h. Se concentra hasta sequedad y después se traspasa a 200 ml de hielo. Se añaden 200 ml de diclorometano, y la neutralización se lleva a cabo con bicarbonato de sodio sólido. La extracción se lleva a cabo con 3 x 200 ml de diclorometano, y las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre MgSO<sub>4</sub>. La suspensión se filtra, y el filtrado se concentra.

Se obtienen 12 g de sólido beige. Rf = 0,5 (ciclohexano/acetato de etilo; 80:20).

#### 1.5: 6-Bromo-5-fluoro-1-fenoxiisoquinolina

Se introducen 32 g de fenol (345 mmoles) y 4,5 g (80,5 mmoles) de hidróxido de potasio en un matraz de fondo redondo de 100 ml. El medio se lleva hasta 50°C, hasta que se obtiene una disolución homogénea, y se añade 6-bromo-1-cloro-5-fluoroisoquinolina (12 g, 46 mmoles). El medio se lleva hasta 160°C durante 2 h. Después de enfriar, se traspasa a una mezcla de hielo (150 ml) e hidróxido de sodio 10N (50 mmoles). La extracción se lleva a cabo con 3 x 200 ml de diclorometano, y las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre MgSO<sub>4</sub>. La suspensión se filtra, y el filtrado se concentra.

Se obtienen 14 g de un sólido marrón. Rf = 0,45 (ciclohexano/acetato de etilo 80:20).

#### 1.6: 6-Bromo-5-fluoroisoquinolin-1-ilamina

Se introducen 66 g de acetato de amonio (850 mmoles) y 6-bromo-5-fluoro-1-fenoxiisoquinolina (13,8 g, 43 mmoles) en un matraz de fondo redondo de 100 ml. El medio se lleva hasta 160°C durante 6 h. Después de enfriar, se traspasa a una mezcla de hielo (150 ml) e hidróxido de sodio 10N (50 mmoles). La mezcla se agita vigorosamente y se lleva hasta pH = 14 con hidróxido de sodio 10N. El precipitado se separa por filtración y se lava con agua fría. El sólido amarillo se seca sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Se obtienen 9 g de un sólido amarillo. Rf = 0,25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; 95:5).

**1.7:** (6-Bromo-5-fluoroisoquinolin-1-il)tritolamina

5 Se introducen 6-bromo-5-fluoroisoquinolin-1-ilamina (8,5 g, 35 mmoles) y 50 ml de DMF anhidra en un matraz de fondo redondo de 25 ml. Se añaden 5,9 ml de trietilamina (42 mmoles) y después cloruro de tritilo (10 g, 36 mmoles). El medio se lleva hasta 50°C durante 16 h. Se concentra hasta sequedad, y el residuo se recoge en 100 ml de agua. El precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se seca sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. El sólido se filtra a través de 300 g de sílice con diclorometano puro como eluyente.

Se obtienen 14,8 g de un sólido blancuzco. Rf = 0,85 (ciclohexano/acetato de etilo; 60:40).

**1.8:** (S)-2-(3-Benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)acrilato de metilo

10 Se suspenden 4,68 g (20 mmoles) de (S)-(2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de bencilo (J.W. Skiles et al., Bioorg. and Med. Chem., 1993, 3(4), 773) y 524 mg (2 mmoles) de trifetilfosfina en 40 ml de diclorometano. Se añade una disolución de propiolato de metilo (2 g, 24 mmoles) en 10 ml de diclorometano durante 5 min. El medio se agita a 20°C durante 2 h y después se concentra parcialmente. El producto se purifica mediante cromatografía sobre una columna de sílice (200 g), llevándose a cabo la elución con una mezcla de acetato de etilo/ciclohexano (40:60).

15 Se obtienen 4,16 g de un sólido. Rf = 0,4 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 5:95).

**1.9:** Z-(S)-2-(3-Benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(5-fluoro-1-(tritolamino)isoquinolin-6-il)acrilato de metilo

20 Se suspenden en 7,5 ml de DMF anhidra, en un matraz de fondo redondo de 50 ml coronado con un condensador de reflujo, 1,8 g (3,72 mmoles) de (6-bromo-5-fluoroisoquinolin-1-il)tritolamina obtenida en 1.7, 0,46 g (3,72 mmoles) de cloruro tetraetilamonio hidratado y 0,94 g (11,2 mmoles) de hidrogenocarbonato de sodio. La disolución se desgasifica rociando con argón, y se añaden 1,18 g (3,72 mmoles) de (S)-2-(3-benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)acrilato de metilo obtenido en 1.8, seguido de 25 mg de acetato de paladio (0,11 mmoles). El medio se lleva hasta 90°C durante 16 h. Después de enfriar, el medio se vierte sobre hielo (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío.

25 Tras cromatografiar sobre gel de sílice (120 g, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo; 60:40), se obtienen 2,4 g de un sólido amarillo. Rf = 0,27 (ciclohexano/acetato de etilo; 60:40).

**1.10:** (2R)-2-[(3S)-3-Benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il]-3-(5-fluoro-1-(tritolamino)isoquinolin-6-il)propanoato de metilo

30 Se suspenden 2,4 g (3,3 mmoles) de Z-(S)-2-(3-benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-(5-fluoro-1-(tritolamino)isoquinolin-6-il)acrilato de metilo, obtenido en 1.9, 2,4 g (3,3 mmoles) en 20 ml de metanol en una botella Parr de 250 ml. El medio se desgasifica rociando con nitrógeno (30 min.), y se añaden 155 mg (0,23 mmoles) de triflato de (R,R)-(DuPhos)Rh(COD) (Strem Chemicals Inc.). El medio se coloca bajo 50 psi de H<sub>2</sub> y se agita a 20°C durante 48 h. El medio se concentra, y el producto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (40 g, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo; 60:40), se obtienen 2 g (71%) de un sólido amorfo.

35 Rf = 0,18 (ciclohexano/acetato de etilo; 60:40).

**1.11:** (2R)-2-[(3S)-3-Amino-2-oxopirrolidin-1-il]-3-(5-fluoro-1-(tritolamino)isoquinolin-6-il)propanoato de metilo

Se disuelve (2R)-2-[(3S)-3-benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il]-3-(5-fluoro-1-(tritolamino)isoquinolin-6-il)propanoato de metilo (2 g, 2,77 mmoles) en 50 ml de metanol. Se añaden 200 mg de paladio al 10% sobre carbón, y el medio se coloca bajo 3 atmósferas de hidrógeno durante 6 h. Se filtra y después se concentra.

40 Se obtienen 1,5 g de un sólido amorfo. Rf = 0,2 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; 95:5).

**1.12:** (2R)-2-[(3S)-2-Oxo-3-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ilsulfonilamino)pirrolidin-1-il]-3-(5-fluoro-1-(tritolamino)isoquinolin-6-il)propanoato de metilo

45 Se disuelve (2R)-2-[(3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]-3-(5-fluoro-1-(tritolamino)isoquinolin-6-il)propanoato de metilo (0,75 g, 1,27 mmoles) en 5 ml de diclorometano en un matraz de fondo redondo de 25 ml. El medio se enfría hasta 0°C, y se añaden 0,45 ml de trietilamina (3,19 mmoles) y después una disolución de cloruro de 6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-sulfonilo (0,37 g, 1,53 mmoles) en 3 ml de diclorometano. El medio se agita a 20°C durante 18 h. Se diluye con 50 ml de acetato de etilo, después se lava con 20 ml de agua y se seca sobre sulfato de magnesio. La suspensión se filtra, y el filtrado se concentra. El residuo se purifica sobre una columna de sílice (40 g, gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt; 90:10 hasta 80:20).

50 Se obtienen 0,7 g de un sólido amorfo. Rf = 0,3 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt; 80:20).

**1.13:** Hidrocloruro del éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-5-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(6-pirrolidin-1-il)-piridin-3-sulfonilamino]-pirrolidin-1-il]-propiónico

El (2R)-2-[(3S)-2-oxo-3-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ilsulfonilamino)pirrolidin-1-il]-3-(5-fluoro-1-(tritolamino)isoquinolin-6-il)propanoato de metilo obtenido anteriormente (0,7 g, 0,88 mmoles) se disuelve en 5 ml de diclorometano. El medio se enfría hasta 0°C y se añaden 2 ml de una disolución 4N de ácido clorhídrico en dioxano. El medio se agita a 20°C durante 18 h. Se concentra hasta sequedad, y el residuo se tritura en éter y se separa por filtración. Se purifica sobre una columna de sílice (40 g, gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH; 100:0 hasta 90:10:0,5). El producto así obtenido (300 mg, 76%) se disuelve en 5 ml de diclorometano y se salifica con 0,5 ml de una disolución 4N de ácido clorhídrico en dioxano. El medio se concentra, y el residuo se tritura en éter y se seca sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

10 Se obtienen 318 mg de un sólido. Rf = 0,33 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH; 90:10:0,5)

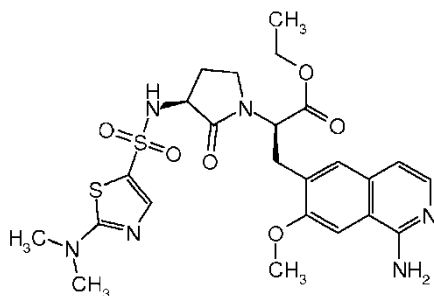
P.f. = 115°C.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -20° (c = 0,15; MeOH).

MH<sup>+</sup> = 557,

15 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO, 200 MHz, δ ppm): 9,2 (b, 2H); 8,35 (m, 2H); 7,8 (m, 4H); 7,2 (d, 8,4 Hz, 1 H); 6,55 (d, 8,4 Hz, 1 H); 5,0 (dd, 10 y 4,2 Hz, 1 H); 3,8 (m, 1 H); 3,7 (s, 3H); 3,7-3,4 (m, 7H); 3,1 (m, 1 H); 2,2 (m, 1 H); 2,1 (m, 4H); 1,4 (m, 1 H).

**Ejemplo 2:** Hidrocloruro del éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico (compuesto n° 13)



20 **2.1:** Ácido 3-(3-bromo-4-metoxifenil)acrílico

Se introducen 3-bromo-4-metoxibenzaldehído (50 g, 232 mmoles), ácido malónico (36,3 g, 348 mmoles) y 250 ml de piridina anhidra en un matraz de fondo redondo de 500 ml. Se añade piperidina (11,4 ml, 116 mmoles), y el medio se lleva a reflujo durante 3 h. La piridina se elimina a vacío, y el medio se traspara a 500 ml de una disolución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. El sólido se separa por filtración, se lava con agua y se seca sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Se obtienen 60 g de un sólido blanco.

**2.2:** 6-Bromo-7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona

Se suspende ácido 3-(3-bromo-4-metoxifenil)acrílico (59 g, 229 mmoles) en 100 ml de tolueno. Se añaden 27,3 ml (344 mmoles) cloruro de tionilo, y el medio se lleva a reflujo durante 6 h. Se concentra hasta sequedad y se obtiene un sólido.

30 El cloruro de ácido así obtenido se disuelve en 200 ml de dioxano y se añade, a 0°C, a una disolución de azida sódica (28 g, 435 mmoles) en 400 ml de una mezcla 50:50 de dioxano y agua. El medio se agita durante 2 h, se diluye con 500 ml de agua y se extrae con 3 x 400 ml de éter. Las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre MgSO<sub>4</sub>. La suspensión se filtra, y el filtrado se concentra hasta un volumen de 100 ml a una temperatura menor que 40°C detrás de una pantalla protectora. El residuo que comprende la azida acílica se añade durante 1 hora a una disolución de tri(n-butil)amina (52 ml, 217 mmoles) en 750 ml de éter difenílico a 250°C. El medio se mantiene a 250°C durante 1 h tras la adición. Después de enfriar, se traspara a 1 litro de una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo (90:10). La mezcla se deja reposar durante 18 h y se filtra. El sólido se lava con ciclohexano y después se seca sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

40 Se obtienen 44 g de un sólido beige. Rf = 0,35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; 95:5).

**2.3:** 6-Bromo-1-cloro-7-metoxiisoquinolina

Se suspende 6-bromo-7-metoxi-2H-isoquinolin-1-ona (44 g, 173 mmoles) en 50 ml de tolueno, y se añade cloruro de fosforilo (70 ml, 692 mmoles, 4 eq.). El medio se lleva hasta 110°C durante 6 h. Se concentra hasta sequedad y se

traspasa a 400 ml de hielo. Se añaden 400 ml de diclorometano, y la neutralización se lleva a cabo con bicarbonato de sodio sólido. La extracción se lleva a cabo con 3 x 400 ml de diclorometano, y las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre MgSO<sub>4</sub>. La suspensión se filtra, y el filtrado se concentra. El producto se decolora con carbón animal en una mezcla de acetato de etilo/tolueno (1:1).

5 Se obtienen 31 g de un sólido beige. Rf = 0,46 (ciclohexano/acetato de etilo; 80:20).

**2.4:** 1-Amino-6-bromo-7-metoxiisoquinolina

10 Se introducen 12 g de 6-bromo-1-cloro-7-metoxiisoquinolina (44 mmoles), 40 g (660 mmoles, 15 eq.) de acetato de amonio y 62 g de fenol (660 mmoles, 15 eq.) en un matraz de fondo redondo de 250 ml. El medio se lleva hasta 150°C durante 16 horas. Después de enfriar, se traspasa a hidróxido de sodio 10N (200 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 400 ml). Las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La suspensión se filtra, y el filtrado se concentra. El producto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (300 g, metanol/diclorometano; 3:97 hasta 5:95).

Se obtienen 9 g de un sólido. Rf = 0,13 (metanol/diclorometano; 5:95).

**2.5:** (6-Bromo-7-metoxiisoquinolin-1-il)tritolamina

15 Se introducen 1-amino-6-bromo-7-metoxiisoquinolina (9 g, 35,5 mmoles) y 35 ml de DMF anhidra en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Se añaden 6 ml de trietilamina (43 mmoles) y después cloruro de tritilo (10,9 g, 39 mmoles). El medio se lleva hasta 50°C durante 16 h. Después de enfriar, se traspasa a una mezcla de agua y acetato de etilo (200 ml) y se extrae con 3 x 150 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre MgSO<sub>4</sub>. La suspensión se filtra, y el filtrado se concentra. El producto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (300 g, acetato de etilo/ciclohexano; 10:90).

Se obtienen 15 g de un sólido. Rf = 0,7 (ciclohexano/acetato de etilo; 90:10).

**2.6:** (S)-2-(3-Benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)acrilato de etilo

25 Se suspenden 18 g (77 mmoles) de (S)-(2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de bencilo (J.W. Skiles et al., Bioorg. y Med. Chem., 1993, 3(4), 773) y 4 g (15 mmoles) de trifetilfosfina en 50 ml de diclorometano. Se añade una disolución de propiolato de etilo (8,3 g, 84 mmoles) en 50 ml de diclorometano durante 15 min. El medio se agita a 20°C durante 4 h y después se concentra parcialmente. El producto se purifica mediante cromatografía sobre una columna de sílice (400 g) con un gradiente de una mezcla de acetato de etilo/diclorometano (desde 10:90 hasta 20:80).

Se obtienen 18 g de un aceite. Rf = 0,4 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 5:95).

30 **2.7:** Z-(S)-2-(3-Benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-[7-metoxi-1-((trifenilmetil)amino)isoquinolin-6-il]acrilato de etilo

35 Se hacen reaccionar 12,6 g (38 mmoles) de (S)-2-(3-benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)acrilato de etilo, obtenido en **2.6**, con 19 g (38 mmoles) de (6-bromo-7-metoxiisoquinolin-1-il)tritolamina, obtenida en **2.5**, según un procedimiento idéntico al descrito en **1.9**. Tras cromatografiar sobre gel de sílice (400 g, eluyente: tolueno/AcOEt; 90:10), se obtienen 18 g de un sólido amarillo. Rf = 0,39 (AcOEt/diclorometano; 20:80).

**2.8:** (2R)-2-((3S)-3-Benciloxicarbonilamino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-[7-metoxi-1-((trifenilmetil)amino)isoquinolin-6-il]propanoato de etilo

40 El compuesto obtenido en **2.7** (18 g, 24 mmoles) se suspende en 80 ml de acetato de etilo y 80 ml de etanol en una botella Parr de 500 ml. El medio se desgasifica rociando con nitrógeno (30 min.), y se añaden 800 mg (1,2 mmoles) de triflato de (R,R)-(DuPhos)Rh(COD) (Strem Chemicals Inc.). El medio se coloca bajo 50 psi de H<sub>2</sub> y se agita a 20°C durante 48 h. El medio se filtra y después se concentra, y el producto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (400 g, gradiente: tolueno/AcOEt; 90:10 hasta 80:20).

Se obtienen 14 g del producto deseado. Rf = 0,39 (AcOEt/diclorometano; 20:80).

**2.9:** (2R)-2-((3S)-3-Amino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-[7-metoxi-1-((trifenilmetil)amino)isoquinolin-6-il]propanoato de etilo

45 El producto obtenido anteriormente en **2.8** (2 g, 2,6 mmoles) se disuelve en 15 ml de etanol. Se añaden 200 mg de Pd al 10%/C en N<sub>2</sub>. El medio se coloca bajo 3 atm. de hidrógeno en un dispositivo Parr y se agita a 20°C durante 3 h. Se filtra a través de celita y se concentra hasta sequedad.

Se obtienen 1,49 g de una espuma. Rf = 0,2 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; 95:5)

**2.10:** 2R)-2-[(3S)-3-(2-(Dimetilamino)tiazol-5-ilsulfonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il]-3-(7-metoxi-1-(tritolamino)isoquinolin-6-il]propanoato de etilo

Se disuelve (2R)-2-((3S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-3-[7-metoxi-1-((trifenilmetil)amino)-isoquinolin-6-il]propanoato de etilo (0,7 g, 1,14 mmoles) en 5 ml de diclorometano en un matraz de fondo redondo de 25 ml. El medio se enfría hasta 0°C, y se añaden 0,3 ml de diisopropiletilamina (1,7 mmoles) y después una disolución de cloruro de 2-((dimetilamino)tiazol-5-sulfonilo) (0,26 g, 1,14 mmoles en 3 ml de diclorometano. El medio se agita a 20°C durante 18 h. Se diluye con 50 ml de acetato de etilo, después se lava con 20 ml de agua y se seca sobre sulfato de magnesio. La suspensión se filtra, y el filtrado se concentra. El residuo se purifica sobre una columna de sílice (40 g, gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt; 90:10 hasta 80:20).

Se obtienen 0,5 g de un sólido. Rf = 0,59 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; 90:10)

**2.11:** Hidrocloruro del éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico

El (2R)-2-[(3S)-3-(2-(dimetilamino)tiazol-5-ilsulfonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il]-3-(7-metoxi-1-(trifilamino)isoquinolin-6-il)propanoato de etilo obtenido anteriormente (0,35 g, 0,44 mmoles) se disuelve en 5 ml de diclorometano. El medio se enfría hasta 0°C, y se añaden 0,5 ml de una disolución 4N de ácido clorhídrico en dioxano. El medio se agita a 20°C durante 18 h. Se concentra hasta sequedad, y el residuo se tritura en éter y se separa por filtración. Se purifica sobre una columna de sílice (40 g, gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH; 100:0 hasta 90:10:0,5). El producto así obtenido se disuelve en 5 ml de diclorometano y se salifica con 0,5 ml de una disolución 4N de ácido clorhídrico en dioxano. El medio se concentra, y el residuo se tritura en éter y se seca sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Se obtienen 230 mg de un sólido.

Rf = 0,23 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; 95:5)

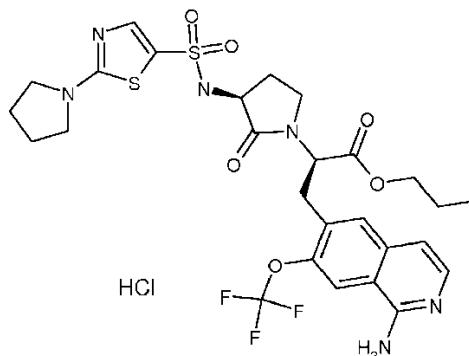
P.f. = 175°C.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +43° (c = 0,1; MeOH).

MH<sup>+</sup> = 563.

RMN <sup>1</sup>H ((d<sub>6</sub>-DMSO, 200 MHz, δ ppm): 8,9 (b, 2H); 8,1 (m, 2H); 7,8 (s, 1 H); 7,55 (m, 2H); 7,1 (d, 8,3 Hz, 1 H); 5,1 (dd, 10 y 4,2 Hz, 1 H); 4,1 (q, 7,9 Hz, 2H); 3,9 (s, 3H); 3,8 (m, 1 H); 3,7-3,4 (m, 3H); 3,1 (m, 1 H); 3,0 (s, 6H); 2,1 (m, 1 H); 1,4 (m, 1 H); 1,1 (t, 7,9 Hz, 3H).

**Ejemplo 3: Hidrocloruro del éster propílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico (compuesto n° 98)**



**3.1:** 3-Bromo-4-trifluorometoxi-benzaldehído

A 68 g (0,36 moles) de 4-trifluorometoxibenzaldehído disuelto en una mezcla de 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 100 ml de TFA y 50 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. se añaden en 7 h 130 g (0,72 moles) de N-bromo-succinimida en porciones pequeñas con agitación a temperatura ambiente (r.t.). La mezcla de reacción se agita durante 2 días a r.t.

La mezcla de reacción se vierte en 1,2 l de una mezcla de hielo/agua. La suspensión resultante se extrae tres veces con 500 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y las fases orgánicas combinadas se neutralizan con 500 ml de disolución acuosa sat. de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se seca entonces con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras filtrar el agente de secado, el disolvente orgánico se elimina en un evaporador giratorio a presión reducida. Tras añadir 500 ml de una mezcla 1:1 de n-pentano/éter, la succinimida precipitada se elimina mediante filtración. El disolvente orgánico se elimina a presión reducida y el residuo que queda se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (250 g, 0,04 - 0,063 mm, Merck), usando acetato de etilo/n-heptano = 1/4 como fase móvil.

Se obtienen 14 g de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO, 600 MHz, δ ppm): 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,05 (dd, J = 8,1 Hz, 1,7 Hz, 1 H), 8,34 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 10,01 (br s, 1 H)

**3.2: Ácido (E)-3-(3-bromo-4-trifluorometoxi-fenil)-acrílico**

A una disolución de 14 g (52 mmoles) del aldehído preparado anteriormente en 50 ml de piridina abs. se añaden 7,0 g (67,6 mmoles) de ácido malónico y 2,6 ml de piperidina a r.t. con agitación subsiguiente. La mezcla de reacción se agita durante 2 h a 100°C.

- 5 Tras eliminar el disolvente a presión reducida se añaden 100 ml de agua, y la disolución se acidifica mediante adición de HCl ac. 2 N. El producto de la reacción se aísla mediante filtración y se seca en una vitrina de secado a presión reducida a 50°C.

Se obtienen 14,6 g de un sólido.

- 10 RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO, 500 MHz, δ ppm): = 6,66 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 7,56 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,59 (d, 1 H, 16,1 Hz), 7,85 (dd, 1 H, J = 8,6 Hz, 2,2 Hz), 8,22 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 12,5 (br s, 1 H)

**3.3: 6-Bromo-7-trifluorometoxi-2H-isoquinolin-1-ona**

A 14 g (47 mmoles) de ácido (E)-3-(3-bromo-4-trifluorometoxi-fenil)-acrílico, disuelto en 125 ml de acetona abs., se añaden subsiguientemente a 0°C con agitación mecánica 7,8 ml (1,2 eq) de N(Et)<sub>3</sub> en 8 ml de acetona y 5,9 ml (1,3 eq) de formiato de cloroetilo en 6 ml de acetona.

- 15 Tras agitar el medio durante 1 h a 0°C, se añaden a esta temperatura 4,6 g (1,5 eq.) de NaN<sub>3</sub> disuelto en 20 ml de agua. Tras agitar durante una hora adicional, la suspensión se vierte en 200 ml de agua enfriada con hielo y se extrae tres veces con 150 ml de éter dietílico. Tras secar las fases orgánicas combinadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se añaden 80 ml de tolueno, y el éter dietílico se elimina cuidadosamente en un evaporador giratorio a presión reducida.

- 20 La disolución resultante se añade entonces gota a gota en una atmósfera de argón a una disolución de 11,2 ml (47 mmoles) de tri-n-butilamina en 100 ml de éter difenílico, y se calienta hasta 250°C mientras el tolueno se separa por destilación de forma continua. Tras terminar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional a esta temperatura.

- 25 Tras terminar la reacción, el disolvente se elimina mediante destilación a presión reducida, y el residuo que queda se vierte en 200 ml de éter dietílico. Esta disolución se extrae dos veces con 100 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y, tras filtrar, la suspensión se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (40 - 63 μ) usando acetato de etilo/heptano = 2/1 como fase móvil, dando como resultado 3,5 g de 6-bromo-7-trifluorometoxi-2H-isoquinolin-1-ona.

RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO, 500 Mhz, δ ppm): 6,60 (d, 1 H, J = 7,40 Hz), 7,31 (br d, 1 H, J = 7,40 Hz), 8,10 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 11,62 (br s, 1 H)

- 30 **3.4: 6-Bromo-1-cloro-7-trifluorometoxi-2H-isoquinolina**

A 3,5 g (11,4 mmoles) de 6-bromo-7-trifluorometoxi-2H-isoquinolin-1-ona en 50 ml de tolueno abs. se añaden 3,2 ml (34,2 mmoles, 3 eq) de POC<sub>3</sub> con agitación a r.t.

La mezcla se calienta durante 1 h a reflujo. La mezcla de reacción se evapora a presión reducida, y el residuo que queda se vierte en agua enfriada con hielo (300 ml).

- 35 Tras neutralizar con disolución ac. saturada de NaHCO<sub>3</sub>, la fase acuosa se extrae tres veces con 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Tras filtrar el agente de secado, la fase orgánica se evapora a presión reducida. Se obtienen 4 g del compuesto esperado.

MH<sup>+</sup> : 327, 329

**3.5: 6-Bromo-7-trifluorometoxi-isoquinolin-1-il-amina**

- 40 Se entremezclan 4 g (12 mmoles) de 6-bromo-1-cloro-7-trifluorometoxi-2H-isoquinolina con 14 g de acetamida (14 eq.) y 5 g (3 eq.) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Esta mezcla se calienta durante 1 h a 180°C con agitación. La mezcla de reacción se agita en acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separa, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el disolvente se elimina a presión reducida tras filtrar el agente de secado. Para purificar, se lleva a cabo una cromatografía sobre gel de sílice (40 – 63 μ, Merck) con acetato de etilo como fase móvil. Se obtienen 890 mg de un sólido.

- 45 MH<sup>+</sup> : 238, 240

**3.6: (6-Bromo-7-trifluorometoxi-isoquinolin-1-il)-tritolamina**

A 890 mg (2,9 mmoles) de 6-bromo-7-trifluorometoxi-isoquinolin-1-il-amina, disuelta en 15 ml de DMF abs., se añaden subsiguientemente con agitación 1,21 g (1,5 eq) de cloruro tritilo y 803 μl (2 eq.) de trietilamina.



La mezcla de reacción se calienta hasta 50°C durante 15 h. Tras eliminar el disolvente (vacío con bomba de aceite) en un evaporador giratorio, el residuo que queda se disuelve con 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la fase orgánica se extrae dos veces con 20 ml de agua. Tras secar con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrar el agente de secado y eliminar el disolvente a presión reducida, el material bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (40 - 63 μ) y n-heptano/acetato de etilo = 10/1 como fase móvil. Se obtienen 1,42 g del compuesto esperado.

MH<sup>+</sup> : 549, 551

**3.7:** Éster metílico del ácido (E)-2-((S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-[7-trifluorometoxi-1-(tritol-amino)-isoquinolin-6-il]-acrílico

Se disuelven 1,42 g (2,6 mmoles) de 6-bromo-7-trifluorometoxi-isoquinolin-1-il)-tritolamina en 30 ml de DMF abs. Con agitación, se añaden 431 mg (2,6 mmoles) de cloruro de tetraetil-amonio, 655 mg (3 eq.) de NaHCO<sub>3</sub>, 30 mg (0,05 eq.) de acetato de Pd(II) y 812 mg (1,1 eq.) del agente de acoplamiento éster metílico del ácido 2-((S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-oxo-pirrolidin-1-il)-acrílico a r.t. La disolución se calienta con agitación hasta 95°C durante 2 h.

Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo que queda se disuelve con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se extrae dos veces con agua, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (40 - 63 μ), n-heptano/acetato de etilo = 1/1 como fase móvil. Se obtienen 1,35 g del compuesto del título (aceite).

MH<sup>+</sup> : 753,2

**3.8:** Éster metílico del ácido (R)-2-((S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-[7-trifluorometoxi-1-(tritol-amino)-isoquinolin-6-il]-propiónico

Se disuelven 1,35 g (1,8 mmoles) de éster metílico del ácido (E)-2-((S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-[7-trifluorometoxi-1-(tritol-amino)-isoquinolin-6-il]-acrílico en 50 ml metanol abs.

En atmósfera de argón, se añaden 120 mg de catalizador R,R-Metil-Duphos ((-)-1,2-bis(2R,5R)-2,5-dimetilfosfolano)benzeno (ciclooctadieno) rodio (I)}. La mezcla de reacción se mantiene en un autoclave a 5 bares de H<sub>2</sub> durante 15 h a r.t.

El disolvente se elimina a presión reducida, y el producto de la reacción se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (40-63 μ) usando n-heptano/acetato de etilo = 1/1 como fase móvil.

Se aíslan 1,09 g del producto como un sólido.

MH<sup>+</sup> : 755,1

**3.9:** Bishidrocloruro del éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-propiónico

A 1,09 g (1,45 mmoles) de éster metílico del ácido (R)-2-((S)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-[7-trifluorometoxi-1-(tritol-amino)-isoquinolin-6-il]-propiónico, disuelto en 6 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> abs., se añaden a 0°C 1,7 ml (6 eq.) de disolución etérea de HCl. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a esta temperatura. Tras calentar hasta r.t., el producto sólido se aísla mediante filtración: se obtienen 588 mg.

MH<sup>+</sup> : 413,1

**3.10:** Éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico

A una suspensión de 485 mg (1 mmol) de bishidrocloruro del éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-((S)-3-amino-2-oxo-pirrolidin-1-il)-propiónico en 6 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añaden subsiguientemente a 0°C con agitación 873 μl (5 mmoles) de diisopropiletilamina y 379 mg (1,5 mmoles) de 2-cloruro de pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilo, disuelto en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

La mezcla de reacción se agita 12 h a r.t. Durante el tratamiento, la mezcla de reacción se diluye con 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la fase orgánica se extrae tres veces con agua.

Tras secar la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrar el agente de secado y eliminar el disolvente a presión reducida, el material bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (40 - 63 μ) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol = 20/1 como fase móvil.

El aceite resultante se cristalizó en 20 ml de pentano/éter dietílico (1:1): se obtienen 330 mg.

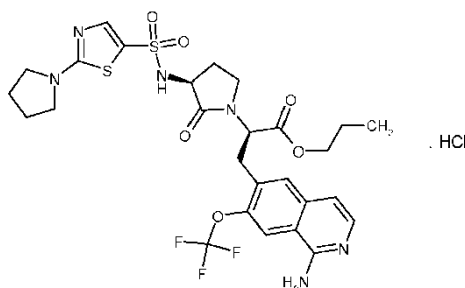
MH<sup>+</sup> : 603,3

**3.11:** Éster propílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico

5 A 57 mg (91  $\mu$ moles) de éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico en 2 ml de 1-propanol, se añaden 64,4 mg (227  $\mu$ moles, 2,5 eq.) de isopropóxido de titanio(IV).

La mezcla de reacción se calienta durante 2 h a reflujo. La mezcla de reacción se evapora entonces a presión reducida, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (40 - 63  $\mu$ ) usando acetato de etilo/metanol = 20/1 como fase móvil: se obtienen 55,8 mg.

10 **3.12:** Hidrocloruro del éster propílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico

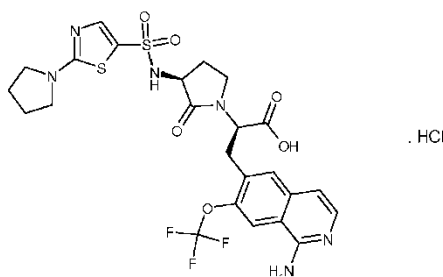


Tras añadir 84  $\mu$ l de una disolución ac. 1 N de HCl (1 equivalente) a 55 mg (84  $\mu$ moles) del compuesto de **3.11** suspendido en una mezcla 1:1 de 3 ml de acetonitrilo/agua, esta suspensión se liofiliza dando como resultado 49 mg del hidrocloruro como una espuma incolora.

15  $MH^+$ : 657,2

RMN  $^1H$  (d6-DMSO, 500 MHz,  $\delta$  ppm): 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,99 (m, 4H), 2,21 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,39 (m, 4H), 3,46 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,28 (brs, 2H), 13,51 (brs, 1H)

20 **Ejemplo 4:** Hidrocloruro del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico (compuesto nº 96)

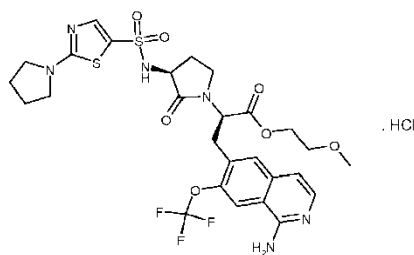


25 Una disolución de 600 mg (0,82 mmoles) de hidrocloruro del éster propílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico (**compuesto del ejemplo 3**) en 20 ml de ácido clorhídrico 1 N se calienta a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad. El material bruto se recoge en acetona, y el precipitado formado se filtra, se lava con acetona y se seca a vacío. Se recogen 510 mg de un polvo blanco que contiene 1,7 moles de HCl y 2 moles de H<sub>2</sub>O (90% de rendimiento)

P.f. = 256°C

30 RMN  $^1H$  (d6-DMSO, 400 MHz,  $\delta$  ppm): 1,52 (m, 1H), 2,00 (m, 4H), 2,21 (m, 1H), 3,20-3,30 (brm, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,30 (brs, 2H), 13,55 (brs, 1H)

**Ejemplo 5:** Hidrocloruro de (2R)-3-[1-amino-7-(trifluorometoxi)isoquinolin-6-il]-2-[(3S)-2-oxo-3-[[2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-il]sulfonil]amino]pirrolidin-1-il]propanoato de 2-metoxietilo (Compuesto nº 106)



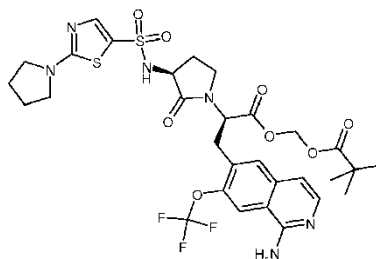
A 100 mg (0,15 mmoles) de ácido (2*R*)-3-[1-amino-7-(trifluorometoxi)isoquinolin-6-il]-2-[(3*S*)-2-oxo-3-({[2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-il]sulfonil}amino)pirrolidin-1-il]propanoico (**compuesto del ejemplo 4**) disuelto en 3 ml de 2-metoxietanol, se añaden 32  $\mu$ l (0,45 mmoles) de cloruro de tionilo a temperatura ambiente.

- 5 La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h, se calienta a 60°C durante 1 h y se evapora hasta sequedad. El material bruto se recoge en una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se deja sedimentar, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora hasta sequedad. La espuma blanca obtenida se recoge en acetato de etilo, y la disolución resultante se trata con 2 equivalentes de ácido clorhídrico 1 N en éter. Se añade éter de nuevo, y el precipitado formado se filtra, se lava con éter y se seca a vacío. Se recogen 75 mg (69% de rendimiento) de un polvo blanco que contiene 2 moles de HCl y 1 mol de agua.

P.f. = 154°C

- 15 RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO, 400 MHz,  $\delta$  ppm): 1,60 (m, 1 H), 2,00 (m, 4H), 2,21 (m, 1H), 3,15-3,30 (brm, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,40 (m, 4H), 3,42-3,55 (m, 4H), 3,80 (m, 1 H), 4,2 (m, 2H), 5,00 (m, 1 H), 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 9,30 (brs, 2 H), 13,55 (brs, 1 H)

**Ejemplo 6: Éster 2,2-dimetil-propioniloximetílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico (Compuesto nº 107)**



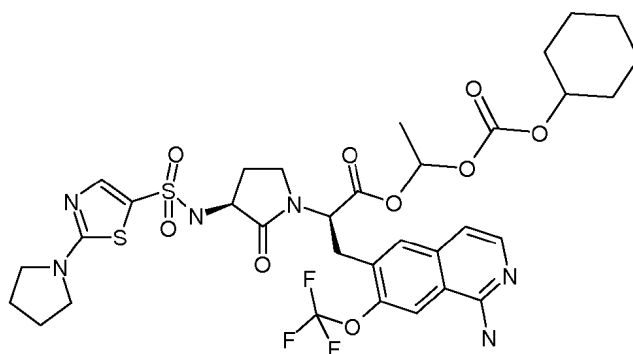
- 20 Se activan 0,2 g de tamices moleculares de 4 Angstroms durante 1 h a 180°C a presión reducida. Después de enfriar, se añaden 0,5 ml de una disolución acetonitrílica de 103 mg (0,15 mmoles) de hidrocloreto del ácido (2*R*)-3-[1-amino-7-(trifluorometoxi)isoquinolin-6-il]-2-[(3*S*)-2-oxo-3-({[2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-il]sulfonil}amino)pirrolidin-1-il]propanoico (**compuesto del ejemplo 4**) y 58 mg (0,45 mmoles) de diisopropiltilamina.

La disolución se agita durante 1 h a temperatura ambiente y se enfría hasta 0°C. Se añaden 37 mg (0,17 mmoles) de 2,2-dimetilpropanoato de clorometilo, y la mezcla de reacción se agita a 45°C durante 7 h.

- 25 Tras diluir con 25 ml de acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua, con disolución salina, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora hasta sequedad. El sólido bruto se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetona como eluyente. El polvo resultante obtenido tras evaporar las fracciones recogidas se recoge en una cantidad mínima de acetona (1 ml) y precipita mediante adición de éter diisopropílico (10 ml). El precipitado se filtra, y se seca a vacío. Se obtienen 40 mg de un polvo blanco.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO, 400 MHz,  $\delta$  ppm) : 1,11 (9H, s) ; 1,55 (1 H, m) ; 1,99 (4H, m) ; 2,17 (1 H, m) ; 3,06-3,49 (8H, m) ; 3,79 (1 H, m) ; 5,02 (1 H, m) ; 5,73 (1 H, d) ; 5,77 (1 H, d) ; 6,88 (1H, d) ; 6,96 (2H, br) ; 7,56 (1H, s) ; 7,71 (1H, s) ; 7,83 (1H, d) ; 8,08 (1H, d) ; 8,20 (1 H, br)

**Ejemplo 7: Éster 1-ciclohexiloxicarboniloxi-etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico (Compuesto nº 108)**



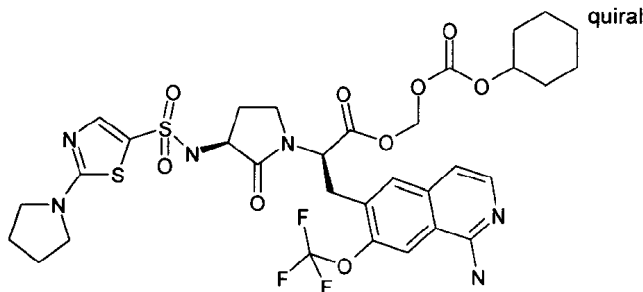
quiral

A una disolución de hidrócloro del ácido (2R)-3-[1-amino-7-(trifluorometoxi)isoquinolin-6-il]-2-[(3S)-2-oxo-3-({[2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-il]sulfonil}amino)pirrolidin-1-il]propanoico (**compuesto del ejemplo 4**) (0,13 g, 0,19 mmoles) en dimetilformamida anhidra (1 ml) se añadieron diisopropilamina (0,11 ml, 0,61 mmoles) y éster ciclohexílico éster 1-cloro-etílico del ácido carbónico (0,04 ml, 0,21 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 18 días, después se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (acetona/cloruro de metileno) para producir el compuesto del título (0,021 g, 14%) como un sólido blanco.

P.f. : 147°C.

10 RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO, 400 MHz, δ ppm) : 1,1-1,7 (13 H, m), 1,75-1,89 (2 H, m), 1,92-2,05 (4 H, m), 2,1-2,25 (1 H, m), 3,05-3,25 (2 H, m), 3,4 (4 H, s), 3,42-3,55 (1 H, m), 3,7-3,9 (1 H, m), 4,55 (1 H, m), 4,9-5,1 (1 H, m), 6,63 (1 H, m), 6,87 (1 H, d, J=5,6 Hz), 6,94 (2 H, s), 7,56 (1 H, d, J=8Hz), 7,7 (1 H, s), 7,83 (1 H, d, J=6 Hz), 8,1 (1 H, s), 8,2 (1 H, s).

15 **Ejemplo 8: (2R)-3-[1-Amino-7-(trifluorometoxi)isoquinolin-6-il]-2-[(3S)-2-oxo-3-({[2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-il]sulfonil}amino)pirrolidin-1-il]propanoato de {(ciclohexiloxi)carbonil}oxi}metilo (Compuesto n° 109)**

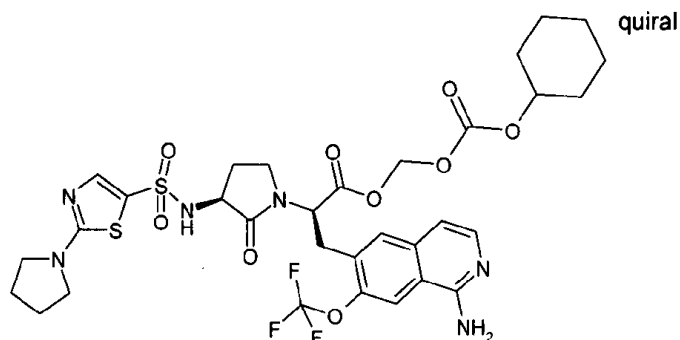


### 8.1 Carbonato de clorometilo y ciclohexilo

20 A -78°C en nitrógeno, a una disolución de ciclohexenol (1 g, 10 mmoles) en diclorometano (20 ml), se añadió piridina (0,82 ml, 10 mmoles) y cloroformiato de clorometilo (1,3 g, 10 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 7 horas a 0°C y a temperatura ambiente toda la noche, y después se vertió en diclorometano y se lavó con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar (1,6 g, 83%) del compuesto del título como un aceite incoloro, que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO, 300MHz, δ ppm): 5,75 (2H, s); 4,75 (1 H, m); 1,95 (2H, m); 1,80 (2H, m); 1,63-1,28 (6H, m).

25 **8.2.** (2R)-3-[1-Amino-7-(trifluorometoxi)isoquinolin-6-il]-2-[(3S)-2-oxo-3-({[2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-il]sulfonil}amino)pirrolidin-1-il]propanoato de {(ciclohexiloxi)carbonil}oxi}metilo



5 A una disolución de hidrocloreto del ácido (2*R*)-3-[1-amino-7-(trifluorometoxi)isoquinolin-6-il]-2-[(3*S*)-2-oxo-3-({[2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-il]sulfonil}amino)pirrolidin-1-il]propanoico (**compuesto del ejemplo 4**) (0,5 g, 0,73 mmoles) en DMF anhidra (3 ml) se añadieron carbonato de potasio (0,3 g, 2,2 mmoles) y carbonato de clorometilo y ciclohexilo (0,21 g, 1,1 mmoles), seguido de yoduro de potasio (12 mg, 0,07 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 12 horas, y después se vertió en agua fría, el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó en P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

El producto bruto se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (acetona/cloruro de metileno) para producir el compuesto del título (0,277 g, 49 %) como un sólido blanco.

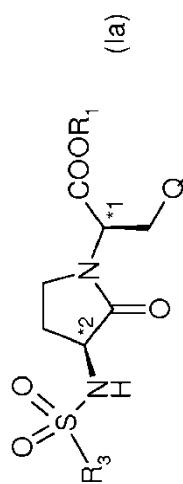
10 MH<sup>+</sup> :771

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO, 400MHz, δ ppm): 8,19 (1 H, s); 8,08 (1 H, d, 6,7Hz); 7,83 (1 H, d, 5,6Hz); 7,71 (1 H, s); 7,56 (1 H, s); 6,94 (2H, s); 6,87 (1 H, d, 5,8Hz); 5,72 (2H, m); 5,03 (1 H, m); 4,57 (1 H, m); 3,88 (1 H, m); 3,49-3,28 (6H, m); 3,22 (1 H, m); 3,07 (1 H, m); 2,16 (1 H, m); 1,99 (4H, m); 1,82 (2H, m); 1,64 (2H, m); 1,59-1,17 (7H, m).

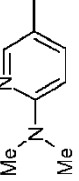
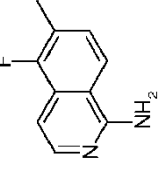
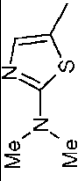
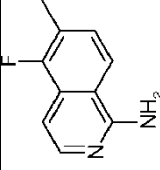
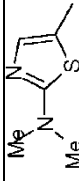
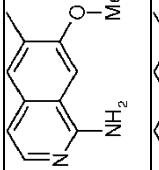
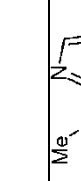
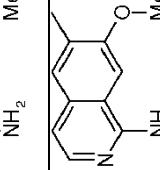
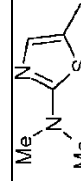
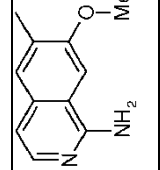
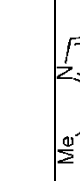
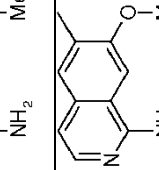
15 En la siguiente tabla se ilustran las estructuras químicas y las propiedades físicas de unos pocos ejemplos de compuestos de acuerdo con la invención correspondientes a la fórmula (I), en los que la estereoquímica del carbono identificado con \*1 es (R) y la del carbono identificado con \*2 es (S).

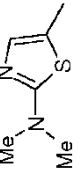
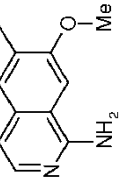
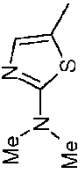
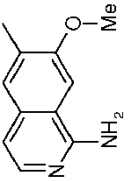
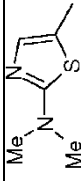
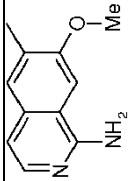
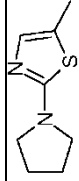
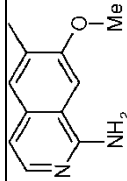
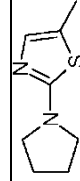
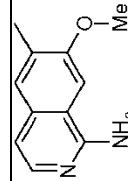
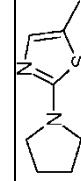
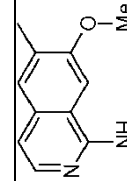
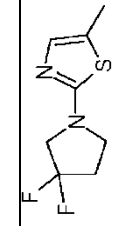
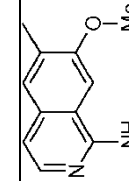
20 En esta tabla, "Me", "Et", "n-Pr", "i-Pr", "n-Bu", "i-Bu", "c-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>", "c-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>" y "c-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>", respectivamente, representan grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo, y en la columna de "Sal", HCl representa un compuesto en forma de hidrocloreto y CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H representa un compuesto en forma de trifluoroacetato.

Tabla

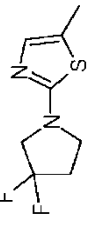
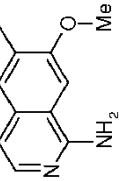
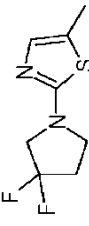
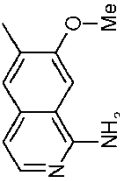
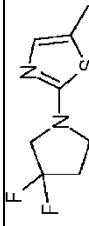
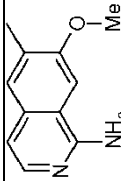
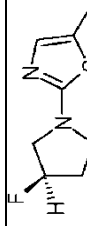
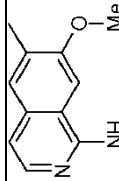
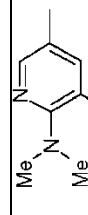
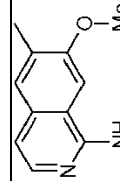
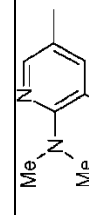
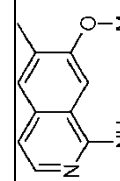
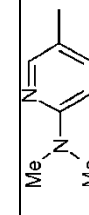
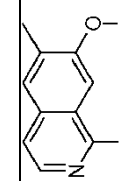


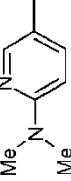
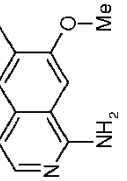
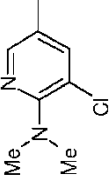
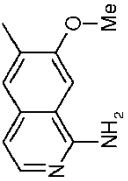
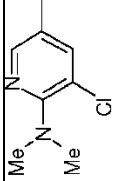
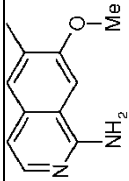
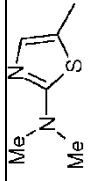
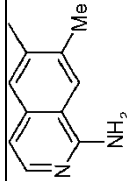
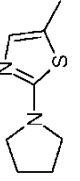
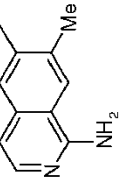
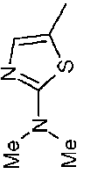
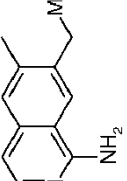
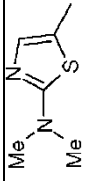
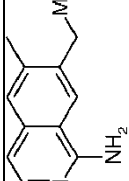
Nº	R <sub>3</sub>	Sal	COOR <sub>1</sub>	Q	Punto de fusión (°C)	Método LC/MS; tiempo de ret. (min.) MH <sup>+</sup> Obs.	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°) (c, disolvente)
1		HCl	COOH		224	B ; 4,1 543	-81 (0,35, MeOH)
2		HCl	COOMe		115	B ; 6,46 557	-20 (0,125, MeOH)
3		HCl	COOEt		134	A; 5,6 571	+4 (0,1, MeOH)
4		HCl	COOH		>250	B ; 3,7 517	-42 (0,165, MeOH)

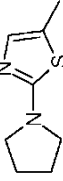
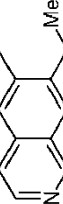
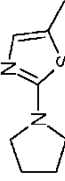
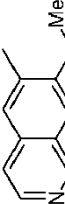
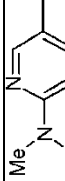
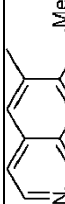
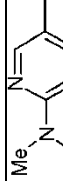
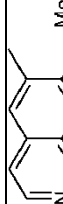
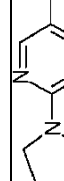
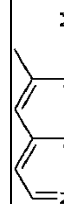
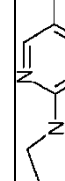
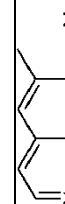
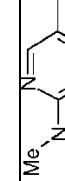
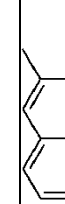
Nº	R <sub>3</sub>	Sal	COOR <sub>1</sub>	Q	Punto de fusión (°C)	Método LC/MS; tiempo de ret. (min.) MH <sup>+</sup> Obs.	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (c, disolvente)
5		HCl	COOMe		217	B; 6,04 531	-7,6 (0,145, MeOH)
6		HCl	COOH		260	A; 4,9 523	+12 (0,28, MeOH)
7		HCl	COOH		253	A; 5,1 535	+35 (0,1, MeOH)
8		HCl	COO <i>i</i> -Bu		212	A; 7,0 591	+25 (0,1, MeOH)
9		HCl	COOC <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>		214	B; 7,1 589	+59 (0,1, MeOH)
10		HCl	COOC <sub>2</sub> -C <sub>4</sub> H <sub>7</sub>		106	A; 5,4 603	+38 (0,1, MeOH)

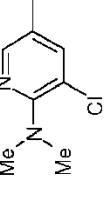
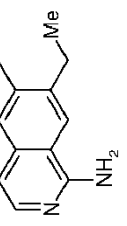
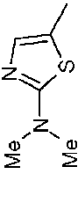
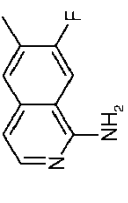
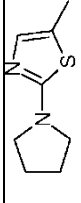
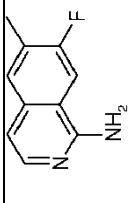
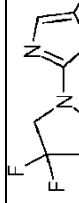
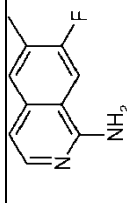
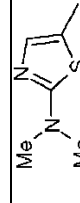
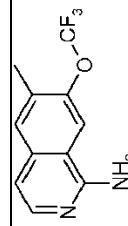
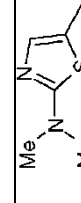
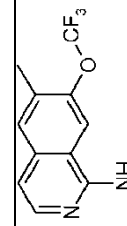
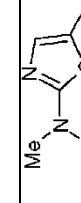
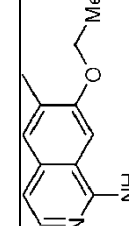
N°	R <sub>3</sub>	Sal	COOR <sub>1</sub>	Q	Punto de fusión (°C)	Método LC/MS; tiempo de ret. (min.) MH <sup>+</sup> Obs.	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°) (c, disolvente)
11		HCl	COO <i>i</i> -Pr		205 (desc.)	B ; 7,2 577	+ 34 (0,1, MeOH)
12		HCl	COO <i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>6</sub>		120	A; 5,9 603	+8 (0,1, MeOH)
13		HCl	COOEt		175	B ; 6,2 563	+ 43 (0,1, MeOH)
14		HCl	COOH		278	A; 5,4 561	+18 (0,1, MeOH)
15		HCl	COOC <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>		186	A; 6,7 615	+ 51 (0,1, MeOH)
16		HCl	COOEt		170	A; 6,3 589	+19 (0,1, MeOH)
17		HCl	COOH		218	A; 5,7 597	+ 27 (0,1, MeOH)

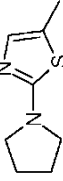
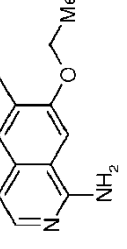
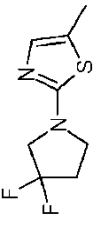
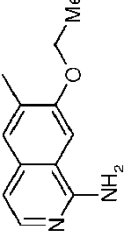
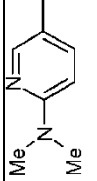
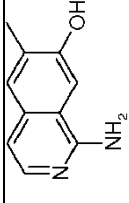
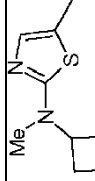
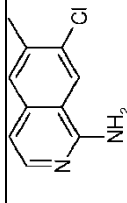
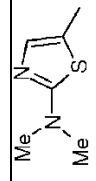
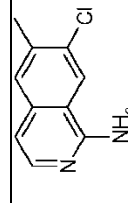
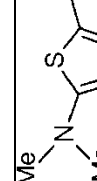
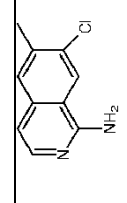
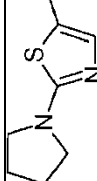
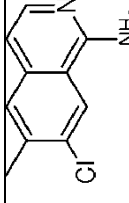


N°	R <sub>3</sub>	Sal	COOR <sub>1</sub>	Q	Punto de fusión (°C)	Método LC/MS; tiempo de ret. (min.) MH <sup>+</sup> Obs.	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°) (C, disolvente)
18		HCl	COOEt		215	B ; 7,4 625	+ 40 (0,1, MeOH)
19		HCl	COOC <sub>2</sub> -cC <sub>3</sub> H <sub>5</sub>		190	B ; 8,0 651	+ 40 (0,2, MeOH)
20		HCl	COO <i>i</i> -Pr		185 (desc.)	B ; 8,0 639	+ 36 (0,1, MeOH)
21		HCl	COOH		250	A; 5,3 579	+ 24 (0,1, MeOH)
22		HCl	COOH		195 (desc.)	A; 8,5 543	-8 (0,1, MeOH)
23		HCl	COOEt		123 (desc.)	C ; 0,98 571	-13 (0,1, MeOH)
24		HCl	COOH		245 (desc.)	B ; 4,3 529	-20 (0,1, MeOH)

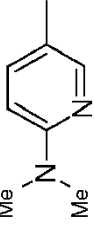
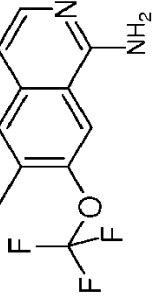
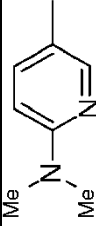
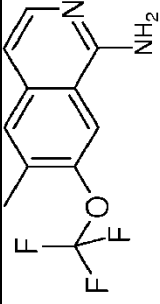
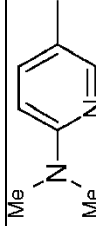
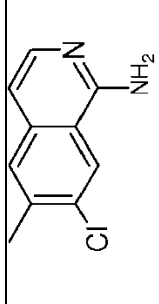
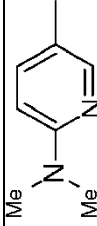
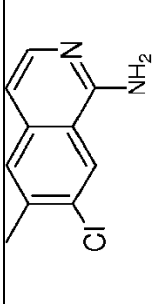
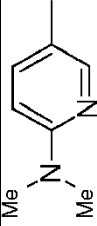
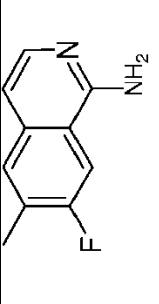
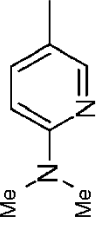
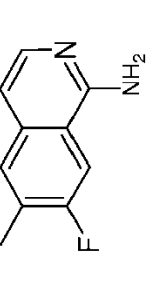
N°	R <sub>3</sub>	Sal	COOR <sub>1</sub>	Q	Punto de fusión (°C)	Método LC/MS; tiempo de ret. (min.) MH <sup>+</sup> Obs.	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (c, disolvente)
25		HCl	COOEt		118 (desc.)	A; 6,3 557	-4 (0,1, MeOH)
26		HCl	COOH		245(desc.)	A;5 563	-20 (0,1, MeOH)
27		HCl	COOEt		225(desc.)	B;- 591	-11 (0,1, MeOH)
28		HCl	COOH		195	B; 3,7 519	+ 38 (0,1, MeOH)
29		HCl	COOH		179	A; 5,2 545	+ 28 (0,1, MeOH)
30		HCl	COOH		178	A; 4,9 533	+ 29 (0,1, MeOH)
31		HCl	COOEt		187	A; 6,2 561	+ 30 (0,1, MeOH)

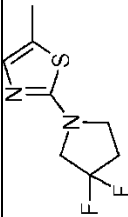
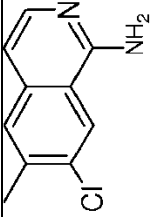
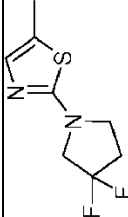
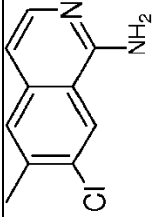
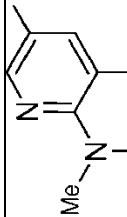
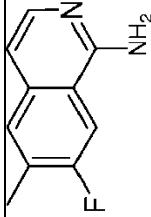
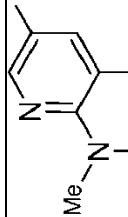
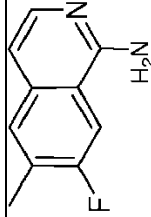
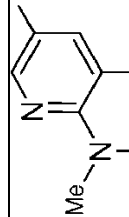
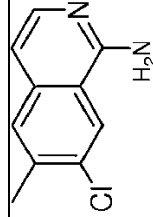
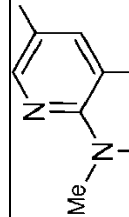
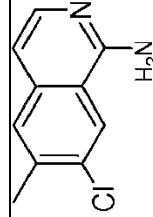
N°	R <sub>3</sub>	Sal	COOR <sub>1</sub>	Q	Punto de fusión (°C)	Método LC/MS; tiempo de ret. (min.) MH <sup>+</sup> Obs.	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (c, disolvente)
32		HCl	COOH		254 (desc.)	A; 4,9 559	+17 (0,1, MeOH)
33		HCl	COOEt		183	A; 6,5 587	+17 (0,1, MeOH)
34		HCl	COOH		195	A; 4,6 527	+36 (0,1, MeOH)
35		HCl	COOEt		187	A; 5,6 555	+8 (0,1, MeOH)
36		HCl	COOH		165 (desc.)	A; 4,7 553	+42 (0,1, MeOH)
37		HCl	COOEt		217	A; 5,6 581	+43 (0,1, MeOH)
38		HCl	COOH		223	A; 5,3 561	- (0,1, MeOH)

N°	R <sub>3</sub>	Sal	COOR <sub>1</sub>	Q	Punto de fusión (°C)	Método LC/MS; tiempo de ret. (min.) MH <sup>+</sup> Obs.	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (c, disolvente)
39		HCl	COOEt		155	B; - 589	- (0,1, MeOH)
40		HCl	COOH		270	A; 4,8 523	+38 (0,1, MeOH)
41		HCl	COOH		268	A; 5,1 549	+14 (0,1, MeOH)
42		HCl	COOH		190	B; 4,2 585	+15 (0,1, MeOH)
43		HCl	COOMe		140	A; 4,7 603	+42 (0,1, MeOH)
44		HCl	COOH		262	B; 4,8 589	+17 (0,1, MeOH)
45		HCl	COOH		240	A; 4,0 549	+19 (0,1, MeOH)

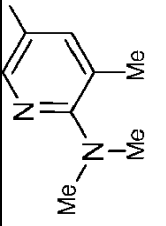
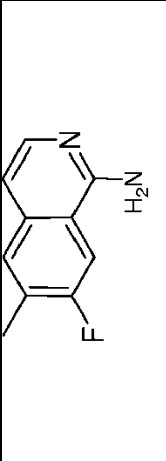
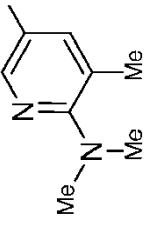
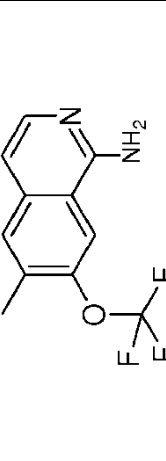
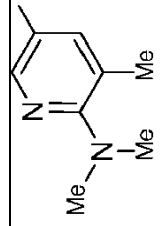
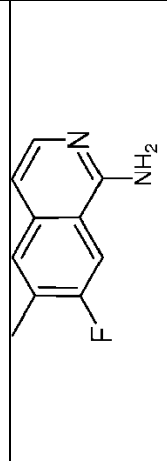
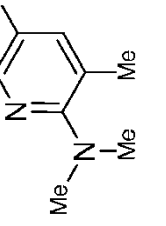
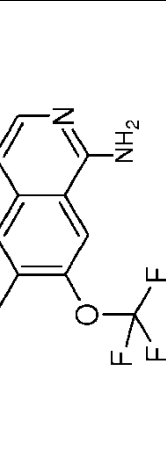
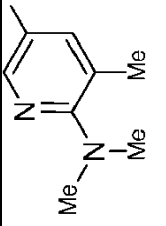
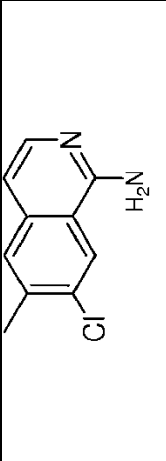
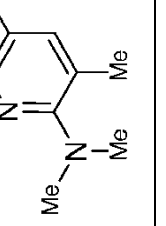
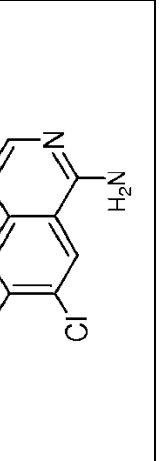
N°	R <sub>3</sub>	Sal	COOR <sub>1</sub>	Q	Punto de fusión (°C)	Método LC/MS; tiempo de ret. (min.) MH <sup>+</sup> Obs.	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°) (C, disolvente)
46		HCl	COOH		261	B ; 4,4 575	+40 (0,1, MeOH)
47		HCl	COOH		267	A; 4,6 611	+45 (0,1, MeOH)
48		HCl	COOH		212	B ; 4,9 515	- 57 (0,28, MeOH)
49		HCl	COOH		Amorfo	D ; 1,17 579	-
50		HCl	COOH		250 (desc.)	E ; 1,19 599	-
51		HCl	COOMe		Amorfo	D ; 1,15 553	-
52		HCl	COOMe		Amorfo	D ; 1,19 579	-

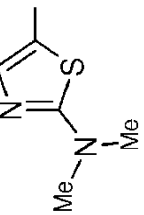
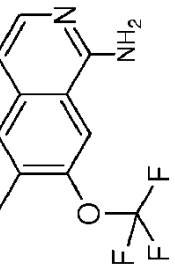
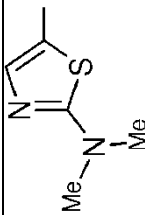
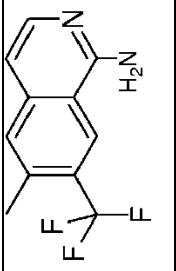
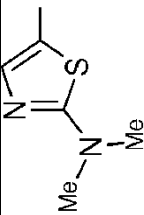
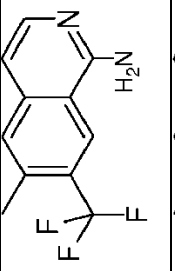
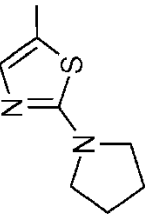
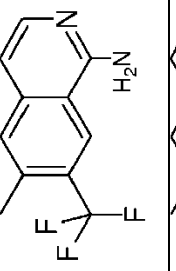
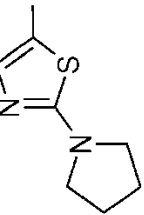
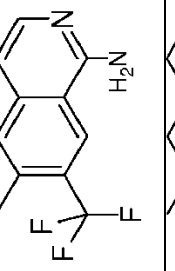
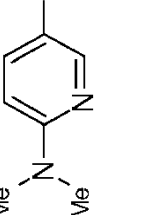
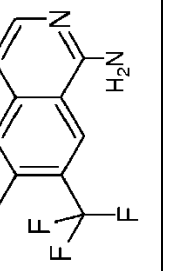
N°	R <sub>3</sub>	Sal	COOR <sub>1</sub>	Q	Punto de fusión (°C)	Método LC/MS; tiempo de ret. (min.) MH <sup>+</sup> Obs.	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°) (c, disolvente)
53		HCl	COOH		Amorfo	D ; 1,01 565	-
54		HCl	COOMe		Amorfo	D ; 1,25 629	-
55		HCl	COOMe		Amorfo	E ; 1,33 665	-
56		HCl	COOH		Amorfo	E ; 1,25 651	-
57		HCl	COOMe		Amorfo	E ; 1,23 615	-
58		HCl	COOH		Amorfo	E ; 1,09 601	-

N°	R <sub>3</sub>	Sal	COOR <sub>1</sub>	Q	Punto de fusión (°C)	Método LC/MS; tiempo de ret. (min.) MH <sup>+</sup> Obs.	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°) (c, disolvente)
59		HCl	COOMe		Amorfo	E ; 1,09 597	-
60		HCl	COOH		Amorfo	E ; 1,0 583	-
61		HCl	COOMe		Amorfo	E ; 1,01 547	-
62		HCl	COOH		Amorfo	E ; 0,86 533	-
63		HCl	COOH		ND	E ; 0,79 517	-
64		HCl	COOMe		ND	D ; 0,97 531	-

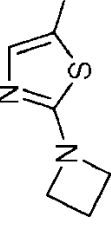
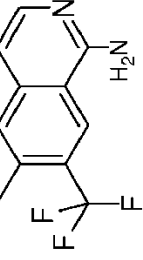
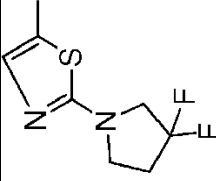
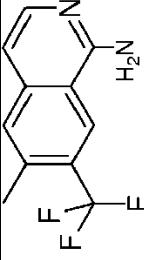
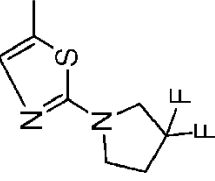
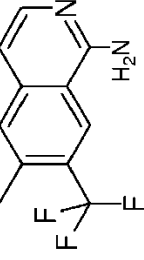
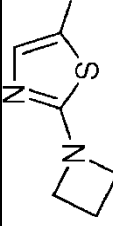
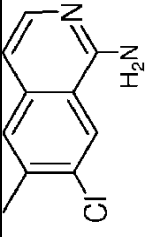
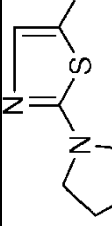
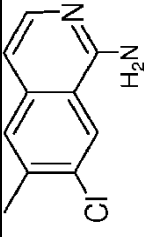
N°	R <sub>3</sub>	Sal	COOR <sub>1</sub>	Q	Punto de fusión (°C)	Método LC/MS; tiempo de ret. (min.) MH <sup>+</sup> Obs.	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°) (c, disolvente)
65		HCl	COOMe		ND	E ; 1,23 615	-
66		HCl	COOH		250 (desc.)	D ; 1,17 601	-
67		HCl	COOMe		ND	D ; 1,39 565	-
68		HCl	COOH		ND	D ; 1,18 551	-
69		HCl	COOMe		Amorfo	E ; 1,29 581	-
70		HCl	COOH		250 (desc.)	E ; 1,16 567	-

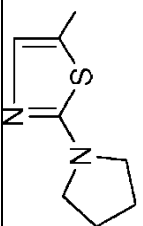
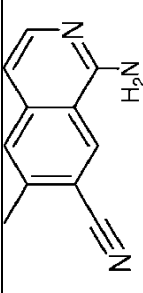
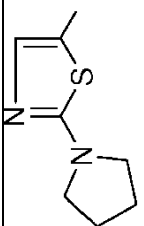
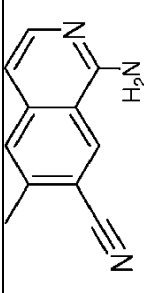
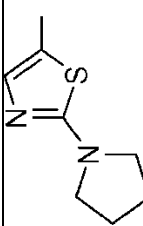
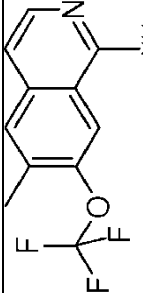
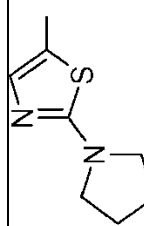
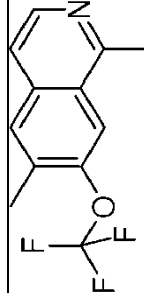
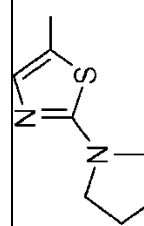
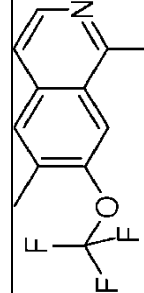


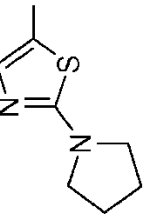
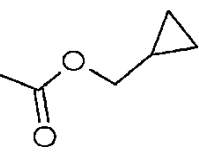
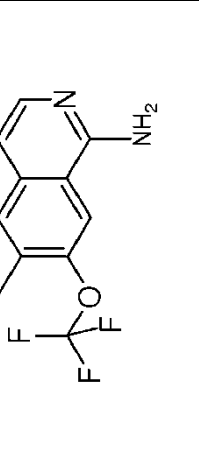
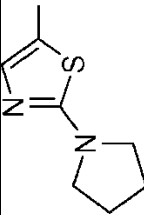
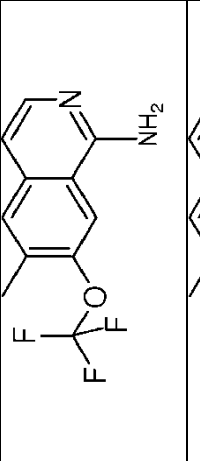
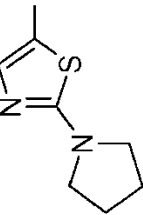
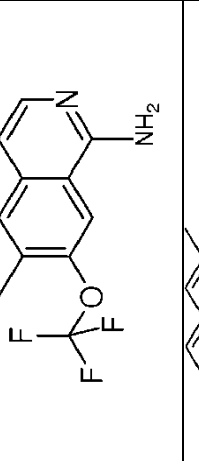
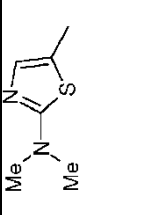
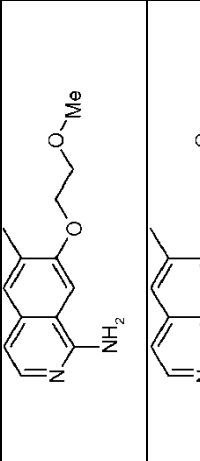
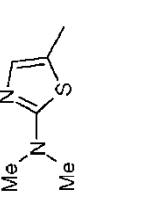
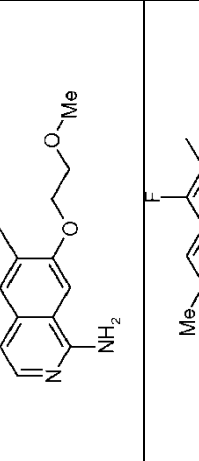
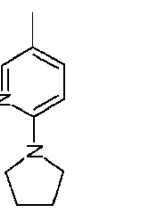
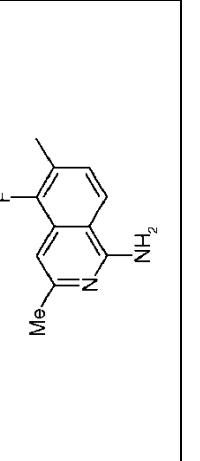
Nº	R <sub>3</sub>	Sal	COOR <sub>1</sub>	Q	Punto de fusión (°C)	Método LC/MS; tiempo de ret. (min.) MH <sup>+</sup> Obs.	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°) (c, disolvente)
71		HCl	COOMe		ND	E ; 1,05 545	-
72		HCl	COOMe		Amorfo	E ; 1,12 611	-
73		HCl	COOH		ND	E ; 0,82 531	-
74		HCl	COOH		230 (desc.)	E ; 0,99 597	-
75		HCl	COOMe		ND	E ; 1,12 561	-
76		HCl	COOH		ND	D ; 2,1 547	-

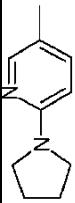
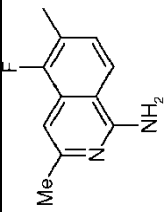
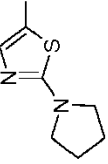
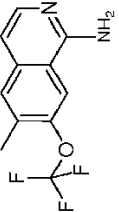
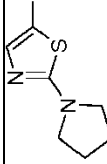
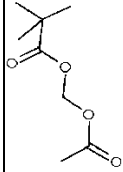
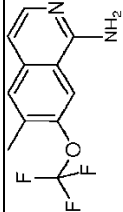
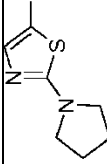
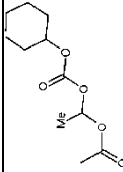
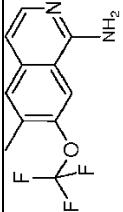
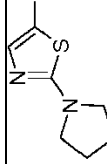
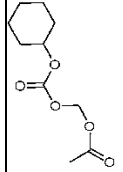
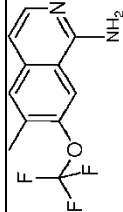
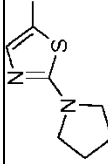
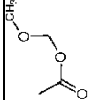
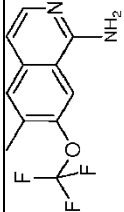
N°	R <sub>3</sub>	Sal	COOR <sub>1</sub>	Q	Punto de fusión (°C)	Método LC/MS; tiempo de ret. (min.) MH <sup>+</sup> Obs.	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (c, disolvente)
77		HCl	COOMe		200 (desc.)	D ; 1,18 603	-
78		HCl	COOMe		ND	E ; 1,16 587	-
79		HCl	COOH		ND	E ; 1,01 573	-
80		HCl	COOMe		ND	F ; 2,44 613	-
81		HCl	COOH		ND	G ; 2,35 599	-
82		HCl	COOMe		ND	F ; 2,19 581	-

N°	R <sub>3</sub>	Sal	COOR <sub>1</sub>	Q	Punto de fusión (°C)	Método LC/MS; tiempo de ret. (min.) MH <sup>+</sup> Obs.	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°) (c, disolvente)
83		HCl	COOH		ND	F ; 1,96 567	-
84		HCl	COOEt		ND	F ; 2,45 593	-
85		HCl	COOMe		ND	F ; 2,26 565	-
86		HCl	COOMe		ND	G ; 2,84 631	-
87		HCl	COOH		ND	G ; 2,67 617	-
88		HCl	COOMe		ND	G ; 2,6 599	-

N°	R <sub>3</sub>	Sal	COOR <sub>1</sub>	Q	Punto de fusión (°C)	Método LC/MS; tiempo de ret. (min.) MH <sup>+</sup> Obs.	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°) (c, disolvente)
89		HCl	COOH		ND	F ; 2,09 585	-
90		HCl	COOMe		ND	F ; 2,6 649	-
91		HCl	COOH		ND	G ; 2,5 634	-
92		HCl	COOH		ND	G ; 2,2 551	-
93		HCl	COO <sup>n</sup> -Bu		ND	F ; 3,17 621	-

N°	R <sub>3</sub>	Sal	COOR <sub>1</sub>	Q	Punto de fusión (°C)	Método LC/MS; tiempo de ret. (min.) MH <sup>+</sup> Obs.	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°) (c, disolvente)
94		HCl	COOMe		ND	F ; 2,34 570	-
95		HCl	COOH		ND	F ; 2,15 556	-
96		HCl	COOH		256	D ; 1,11 615	-
97		HCl	COOEt		ND	F ; 2,65 643	-
98		HCl	COOn-Pr		ND	F ; 2,93 657	-

Nº	R <sub>3</sub>	Sal	COOR <sub>1</sub>	Q	Punto de fusión (°C)	Método LC/MS; tiempo de ret. (min.) MH <sup>+</sup> Obs.	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (c, disolvente)
99		HCl			ND	F; 2,97 669	-
100		HCl	COO <i>n</i> -Bu		ND	F; 2,67 671	
101		HCl	COO <i>i</i> -Pr		ND	F; 1,97 657	
102		HCl	COOEt		108	A; 5,4 657	+6 (0,13, MeOH)
103		HCl	COOH		180	A; 4,7 579	+3 (0,1, MeOH)
104		HCl	COOH		217	B; 4,4 557	-50 (0,3, MeOH)

N°	R <sub>3</sub>	Sal	COOR <sub>1</sub>	Q	Punto de fusión (°C)	Método LC/MS; tiempo de ret. (min.) MH <sup>+</sup> Obs.	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°) (c, disolvente)
105		HCl	COOMe		205	B ; 6,5 571	-68 (0,35, MeOH)
106			COO(C <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe		154	B ; 5,78 673	-
107						B ; 6,7 729	
108					147	B ; 7,2 785	
109						B ; 7,03 571	
110						H ; 13,48 659	

Los compuestos según la invención constituyen el objeto de ensayos farmacológicos que posibilitan la determinación de sus actividades anticoagulantes y antitrombóticas.

#### Determinación de la IC<sub>50</sub> con respecto al Factor IXa (*in vitro*)

5 Los compuestos según la invención son sometidos a prueba en un intervalo de concentraciones (de 4,9 nM a 5 μM final) y son depositados en una proporción de 25 μl por pocillo. Después de la deposición de 50 μl de sustrato Spectrozyme 229 (de American Diagnostica), a la concentración final de 625 μM, la reacción se inicia mediante la adición de 25 μl de FIXa (factor IXa humano suministrado por Enzyme Research Laboratories (ERL)), a la concentración final de 2,5 U/ml. Se llevó a cabo una lectura a 405 nm durante 15 minutos a 37°C. El porcentaje de inhibición de la actividad enzimática (expresada como velocidad máxima de escisión del sustrato) se calcula  
10 respecto de la actividad enzimática en ausencia de inhibidor. La curva de inhibición como función de las concentraciones posibilita la determinación de la IC<sub>50</sub> de cada compuesto (es decir, la concentración necesaria a fin de obtener una inhibición del 50% de la actividad enzimática) o el porcentaje de inhibición a la concentración máxima ensayada (5 μM).

#### Determinación de la IC<sub>50</sub> con respecto del Factor Xa (*in vitro*)

15 Los compuestos según la invención se ensayan en un intervalo de concentraciones (10 pM a 10 μM final) en tampón de ensayo (50 mM de TRIS, 100 mM de NaCl, 0,1% de BSA, pH 7,5) con 0,1% de concentración final máxima de DMSO, y se depositaron en una proporción de 25 μl por pocillo, sobre 25 μl de enzima (factor de coagulación Xa humano: Enzyme Research Laboratories HFXa, concentración final 0,003 UI/ml). Los reactivos se mezclaron, se centrifugaron y se incubaron 10 minutos a 37°C en una placa de microtitulación de 96 pocillos. La reacción  
20 enzimática se inició con 50 μl de sustrato (S-2765, referencia de Biogenic 821413 en una concentración final de 62,5 μM final). El transcurso del tiempo de la reacción se monitorizó a 405 nm en un lector de placas de microtitulación (Tecan M200) durante 20 minutos a 37°C. El porcentaje de inhibición de la actividad enzimática (expresada como velocidad máxima de escisión del sustrato) se calcula con respecto a la actividad enzimática en ausencia de inhibidor. La curva de inhibición como función de las concentraciones posibilita la determinación de la IC<sub>50</sub> de cada  
25 compuesto (esto es, la concentración necesaria a fin de obtener una inhibición del 50% de la actividad enzimática) o el porcentaje de inhibición a la concentración máxima ensayada (10 μM).

Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención inhiben el factor IXa y/o el factor Xa, con valores de IC<sub>50</sub> de entre 1 nM y 10 μM, preferiblemente, menor que 1 μM. En la tabla I se dan ejemplos de IC<sub>50</sub>.

#### Determinación de la inhibición de la cinética de la generación de trombina

30 Se lleva a cabo un ensayo de generación de trombina (TGT) en plasma pobre en plaquetas (PPP) y plasma rico en plaquetas (PRP), comprendiendo dichos plasmas todos los factores de la cascada de coagulación. La sangre se extrae de la aorta abdominal de rata sobre citrato de sodio (3,8%, pH 7,4). PRP se obtiene tras centrifugar la sangre (150 x g, 10 min.) y PPP centrifugando adicionalmente el pelete (1100 x g, 15 min.). PRP se diluye con PPP a fin de  
35 ajustar el número de plaquetas (300.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>). El ensayo de generación de trombina en PPP y en PRP se lleva a cabo según el método descrito como "Calibrated Automated Measurement of Thrombin Generation (CAT)" por H.C. Hemker et al. (Pathophysiol Haemost Thromb 33 (2003), p. 4-15). Según este método, la generación de trombina se midió en un fluorómetro Fluoroscan Ascent® (Thermolab systems OY, Helsinki, Finlandia) equipado con un dispensador. La intensidad de la fluorescencia se detectó a longitudes de onda de 390 nm (filtro de excitación) y  
40 460 nm (filtro de emisión). De forma breve, se dispensaron 80 μl de PPP en los pocillos de placas de microtitulación de 96 pocillos de fondo redondo. A la muestra de plasma se añadieron 20 μl de una mezcla que contiene factor tisular y fosfolípidos. El reactivo de partida contiene sustrato fluorogénico y CaCl<sub>2</sub>, y se dispensó automáticamente (20 μl por pocillo). Un programa de software específico, Thrombinoscope® (Thrombinoscope bv, Maastricht, Países Bajos), permite el cálculo de la actividad de trombina frente al calibrador (Biodis), y presenta la actividad de trombina frente al tiempo.

45 El factor tisular (TF) humano recombinante Innovin® se obtuvo de Dade Behring (B4212-50), y se usó a una dilución final de 1/200 o 1/1000, respectivamente, para la evaluación del TGT en PPP de rata o en PRP de rata.

Las vesículas de fosfolípido usadas (en el ensayo de generación de trombina en PPP) a una concentración final de 1 μM se obtuvieron en nuestro laboratorio y consistieron en 22% en moles de fosfatidilserina (PS) y 78% en moles de fosfatidilcolina (PC). La disolución salina tamponada con Hepes contenía 20 mM de Hepes (Sigma Aldrich, Poole, UK), 150 mM de NaCl y 5 mg/ml de seroalbúmina bovina (BSA) (Sigma Aldrich, Poole, UK), pH 7,35. Este tampón se almacenó a -20°C hasta el uso. Antes de comenzar cada experimento se preparó una mezcla reciente de sustrato fluorogénico y CaCl<sub>2</sub>. El sustrato fluorogénico, Z-Gly-Gly-Arg-AMC, se obtuvo de Bachem (Bubendorf, Suiza). La mezcla de 2,5 mM de sustrato fluorogénico y 0,1 M de CaCl<sub>2</sub> se preparó usando tampón que contiene 20 mM de HEPES y 60 mg/ml de BSA, pH 7,35. El calibrador con la actividad de 600 nM de trombina humana se obtuvo de Biodis. Se usaron placas de microtitulación Greiner de fondo redondo de polipropileno, disponibles en todos los  
55 centros. Los resultados del potencial de trombina endógena (ETP) se usaron para calcular el efecto inhibidor de los compuestos debido a la importancia clínica de este parámetro dado a conocer en la bibliografía.



## ES 2 559 854 T3

En este ensayo, los compuestos de fórmula (I) según la presente invención inhiben o ralentizan la generación de trombina, a concentraciones generalmente entre 1 nM y 10  $\mu$ M. En la tabla a continuación se dan ejemplos de inhibición de la generación de trombina:

Número de compuesto	PRP de rata (% inh)			PPP de rata (% inh)		
	10 $\mu$ M	1 $\mu$ M	0,1 $\mu$ M	10 $\mu$ M	1 $\mu$ M	0,1 $\mu$ M
1	23,2	14,2	4,8	6,3	6,4	1,8
2	23,7	12,2	4,0	5,3	5,6	1,3
6	40,4	18,4	2,1	26,6	7,9	-0,1
7	98,2	92,6	58,7	94,2	84,3	58,8
14	92,9	78,2	16,9	85,4	69,3	25,3
15	95,6	74,6	-5,9	86,0	60,0	18,7
16	95,8	77,0	16,6	82,2	59,8	16,2
17	89,3	64,0	18,4	67,2	36,8	6,0
18	90,5	63,5	9,2	72,5	29,9	2,3
19	93,0	49,4	6,6	62,6	23,5	1,3
21	83,8	67,2	30,0	77,0	55,1	19,5
22	65,1	24,9	6,1	49,0	15,8	3,8
24	97,1	81,3	34,1	90,0	70,7	27,0
26	52,7	10,8	1,0	37,6	13,1	0
28	81,6	58	8,4	70,4	46,2	7,2
29	71,2	36,1	17,2	44,5	16,3	5,0
30	92,0	66,8	12,0	79,7	55,1	20,5
32	69,3	28,5	3,5	42,6	24	0
34	79,0	29,2	8,6	65,5	34,2	8,9
36	40,9	16,4	12,2	14,0	6,1	3,7
38	8,2	15,5	11,0	8,7	2,3	0,0
40	71,2	32,6	8,6	52,0	33,6	45,0
41	62,6	23,5	9,7	33,8	14,5	-10,0
42	39,3	20,8	8,3	20,1	11,1	10,1
43	77,6	21,9	5,8	67,2	34,6	6,8
44	67,6	21,6	1,8	77,0	57,6	12,1
45	84,4	55,7	17,7	77,0	57,6	12,1
46	63,5	23,4	0,9	77,0	57,6	12,1
47	69,5	37,5	9,1	35,9	12,2	-0,6
48	29,6	13,9	4,9	17,7	1,3	2,6
49	54,2	21,9	8,8	22,3	9,7	0

ES 2 559 854 T3

Número de compuesto	PRP de rata (% inh)			PPP de rata (% inh)		
	10 µM	1 µM	0,1 µM	10 µM	1 µM	0,1µM
50	87,5	61,4	16,7	72,1	47,9	11,6
51	96	58	14	77	46	3,5
52	60,1	15,2	0	35,3	6,6	0
53	73,5	26,2	3,1	54,7	19,6	0,1
54	27,7	2,1	0,0	17,6	0,0	0,0
55	29,3	14,6	5,8	6,3	3,7	3,2
56	27,7	13,8	5,2	13,5	4,9	3,7
57	36,6	16,0	1,7	29,3	9,6	0,0
58	41,1	17,2	2,5	47,0	13,6	0,8
59	42,1	20,2	4,1	41,6	14,0	3,1
60	49,2	16,9	6,1	46,6	13,4	3,7
61	76,6	30,3	9,1	58,8	25,1	3,0
62	81,4	35,9	15,7	65,7	31,3	6,7
63	46,4	23,5	9,6	38,3	15,1	3,8
64	47,3	19,4	7,2	38,0	14,2	1,5
65	38,2	24,6	4,2	19,3	8,7	0,1
66	49,9	26,0	12,3	24,4	15,6	0,8
67	25,0	8,1	1,1	10,8	6,6	1,9
68	19,3	11,1	2,7	7,4	5,5	1,3
69	18,9	5,6	0,1	5,2	3,1	0,0
70	21,5	9,8	3,1	6,0	4,1	0,3
71	29,5	4,7	4,2	14,5	4,6	1,2
72	18,5	5,3	0,0	7,3	0,8	0,0
73	15,3	8,6	1,8	8,5	12,2	1,8
74	11,5	3,1	0,7	3,0	0,3	0,0
75	23,0	10,2	1,9	9,3	3,1	0,2
76	21,9	7,8	0,9	6,0	4,2	0,9
77	69,8	17,0	3,6	57,9	21,2	5,0
78	31,7	11,9	0,0	21,2	9,2	0,8
79	47,1	14,0	4,4	32,4	13,0	3,0
80	17,2	4,4	0,9	2,2	2,7	0,5
81	28,9	11,9	1,9	3,8	3,6	0,8
82	31,4	15,1	3,5	7,0	0,2	0,0

ES 2 559 854 T3

Número de compuesto	PRP de rata (% inh)			PPP de rata (% inh)		
	10 µM	1 µM	0,1 µM	10 µM	1 µM	0,1µM
83	33,9	22,1	7,6	16,3	4,3	1,1
84	60,3	20,2	0,3	29,0	4,3	0,0
85	64,8	24,7	5,5	56,2	17,4	0,0
86	21,1	6,1	0,0	9,6	5,1	3,4
87	16,1	7,6	5,7	4,4	2,9	2,9
88	17,8	8,5	5,2	4,1	2,9	1,9
89	22,1	8,1	4,9	5,5	1,3	0,7
90	21,3	10,1	1,9	1,6	4,2	1,5
91	25,4	8,0	3,6	4,0	5,4	0,0
92	83,8	37,3	11,1	75,3	38,8	6,0
93	75,3	24,3	3,6	46,6	12,6	0,0
94	46,0	17,1	6,5	25,4	6,9	1,4
95	59,9	17,5	6,3	35,0	7,7	0,0
96	35,9	4,8	0,0	44,8	6,1	0,0
103	89,4	57,6	7,5	86,3	65,6	22,8

Número de compuesto	PRP humano (% inh)			PPP humano (% inh)		
	10 $\mu$ M	1 $\mu$ M	0,1 $\mu$ M	10 $\mu$ M	1 $\mu$ M	0,1 $\mu$ M
1	2,4	0,0	0,0	8,2	7,7	3,0
17	81,9	38,6	4,4	80,5	55,1	15,4
18	49,1	2,9	0,0	69,4	31,0	4,7
19	29,3	0,0	0,0	47,2	5,5	0,8
47	69,6	22,2	15,8	58,1	25,4	8,1
51	35,0	3,0	0,0	51,0	18,0	7,0
52	3,5	0,0	0,0	25,2	8,8	4,5
53	35,6	7,5	0,0	54,9	25,9	7,5
54	0,0	0,0	0,0	33,5	11,3	4,0
63	41,7	16,3	3,1	48,2	20,4	2,7
65	0,0	5,7	0,0	16,2	7,0	4,2
66	25,9	11,8	15,9	29,7	14,3	8,6
78	1,1	7,4	9,2	10,0	0,1	0,1
79	49,9	9,1	3,3	54,5	24,5	3,8
82	14,6	0,0	10,6	1,1	2,3	0,0
83	16,9	6,3	0,0	26,4	6,1	0,0
84	8,7	0,0	0,0	0,4	3,3	0,7
85	1,0	0,0	0,0	19,8	15,7	13,7
88	0,0	5,4	0,0	0,0	0,0	0,0
92	39,3	13,6	2,4	54,6	23,5	4,6
93	40,7	0,0	2,8	46,0	13,4	0,8
94	4,3	2,2	0,0	9,4	0,0	0,0
95	41,2	9,0	0,0	59,7	29,2	9,0
96	53,7	20,1	0,0	39,9	15,7	1,7

5 Se pueden observar algunas discrepancias entre la actividad in vitro en enzimas aisladas y la actividad en plasma tanto de rata como humano. Por ejemplo, los compuestos 51, 52, 54, 61, 65, 78, 85, 88 según la invención presentan una actividad débil tanto en enzimas aisladas como TGT en PRP humano, pero una fuerte actividad en PRP de rata. Estos resultados están relacionados con el hecho de que los compuestos 51, 52, 54, 61, 65, 78, 85, 88 según la invención son profármacos, es decir, inactivos por sí mismos sobre enzimas aisladas o plasma cuando no se convierten en fármaco activo. En plasma humano, todos estos profármacos presentan una estabilidad plasmática elevada, mientras que en plasma de rata se convierten rápidamente en los fármacos activos correspondientes; esta es la razón por la que son activos en el modelo de TGT de plasma de rata.

15 Los compuestos según la invención son así inhibidores del factor IXa. En consecuencia, se pueden usar en la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos que son inhibidores del factor de coagulación IXa y del factor de coagulación Xa. Con un efecto inhibidor elevado sobre el factor IXa y una inhibición débil del factor Xa, se espera que los compuestos descritos en esta patente presenten propiedades antitrombóticas elevadas con un efecto secundario hemorrágico moderado. Para algunos de estos compuestos, la evaluación in vivo de su capacidad

para inhibir la generación de trombo se llevó a cabo en un modelo de trombosis venosa de rata (modelo de Wessler adaptado a ratas).

Modelo de Wessler de trombosis adaptado a ratas

5 Se llevó a cabo el modelo semejante a Wessler (es decir, modelo de trombosis venosa) en ratas anestesiadas. La vena cava abdominal se expuso, y se realizaron alrededor del vaso dos ligaduras de seda sueltas, separadas ~0,7 cm. La formación de trombo se indujo mediante una dosis de 1 ng/kg de tromboplastina humana recombinante en la vena del pene, y 10 segundos después el segmento liberado del vaso se ocluyó rápidamente apretando ambas ligaduras durante 20 min. El segmento se recogió entonces, la vena se disecó longitudinalmente, y el trombo se secó y se pesó. Los compuestos y los vehículos correspondientes se administraron por vías oral o intravenosa 5, 60  
10 o 120 minutos antes de la inyección de tromboplastina. El peso del trombo se midió 20 min. tras la inyección de tromboplastina.

En este ensayo, los compuestos de fórmula (I) según la presente invención inhiben o ralentizan la generación de trombo (peso del trombo), a 3 mg/kg tras la inyección iv o 30 mg/kg tras la administración oral. En la tabla a continuación se dan ejemplos de inhibición de la generación de trombo:

Número de compuesto	Rata Wessler iv @3mg/kg (% inh del peso del trombo)		Número de compuesto	Rata Wessler po @30mg/kg (% inh del peso del trombo)
	5 min	2 h		1 h
53	43%	13%	65	7%
66	41%	51%	97	37%
79	61%	30%	98	58%
81	20%	ND	99	51%
83	57%	20%	100	36%
95	43%	0%	24	43%
47	41%	5%	23	45%
22	0%	ND	25	43%
96	62%	49%	31	57%

15 De este modo, según otro de sus aspectos, una materia objeto de la invención son medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de este último con un ácido o base farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

20 Los compuestos de la invención son particularmente ventajosos en la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y prevención de trombosis de origen arterial y/o venoso.

25 Se pueden usar para el tratamiento y prevención de diversas patologías que resultan de una modificación de la homeostasis del sistema de coagulación que aparece en particular durante trastornos del sistema cardiovascular y cerebrovascular, tales como trastornos tromboembólicos asociados con arterosclerosis y diabetes, por ejemplo angina inestable, apoplejía, restenosis post-angioplastia, endoarteriectomía o la inserción de prótesis endovasculares; o trastornos tromboembólicos asociados con retrombosis tras trombolisis, con infarto, con demencia de origen isquémico, con enfermedades arteriales periféricas, con hemodiálisis o con fibrilaciones arteriales, o también durante el uso de prótesis vasculares para derivaciones aortocoronarias. Estos compuestos se pueden usar además para el tratamiento o prevención de patologías tromboembólicas de origen venoso, tales como embolias pulmonares. También se pueden usar para prevenir o para tratar complicaciones trombóticas que aparecen durante  
30 operaciones quirúrgicas o junto con otras patologías, tales como cáncer e infecciones bacterianas o víricas. En el caso de la inserción de prótesis, los compuestos de la presente invención se pueden usar para cubrir estas prótesis y de este modo hacerlas hemocompatibles. En particular, se pueden unir a prótesis intravasculares (estents).

35 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas comprenden una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato del mencionado compuesto, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los mencionados excipientes se escogen, según la forma farmacéutica y el método de administración deseado, de los excipientes habituales que son conocidos por una persona experta en la técnica.

5 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su posible sal, solvato o hidrato, se puede administrar en forma de administración unitaria, como una mezcla con excipientes farmacéuticos convencionales, a animales y a seres humanos para la profilaxis o tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

10 Las formas de administración unitaria apropiadas comprenden formas orales, tales como comprimidos, cápsulas de gelatina blandas o duras, polvos, gránulos, y disoluciones o suspensiones orales, formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular o intranasal, formas para la administración mediante inhalación, formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, formas de administración rectal, e implantes. Para la aplicación tópica, los compuestos según la invención se pueden usar en cremas, geles, ungüentos o lociones.

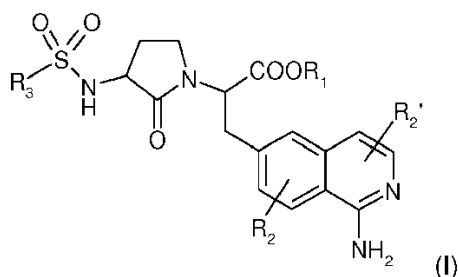
15 A título de ejemplo, una forma de administración unitaria de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los siguientes componentes:

Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

La presente invención, según otro de sus aspectos, también se refiere a un método para el tratamiento de las patologías indicadas anteriormente, que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o sus hidratos o sus solvatos.

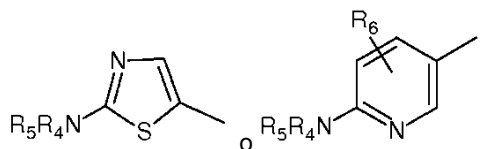
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



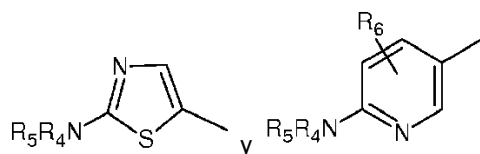
en la que:

- 5 -  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), un grupo cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), un grupo cicloalquil ( $C_3-C_7$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), un grupo Rb-O-Ra- en el que Rb representa un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ) o un grupo cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ) y Ra representa un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), o un grupo Rd-O-C(O)-O-Rc- en el que Rd representa un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ) o un grupo cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ) y Rc representa un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), o un grupo Rf-C(O)-ORE- en el que Re representa un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ) y Rf representa un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ),
- 10 -  $R_2$  representa un átomo de halógeno, -OH, -CN, o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), o un grupo -O-alquilo ( $C_1-C_6$ ), estando dichos grupos alquilo no sustituidos o sustituidos con uno o más átomos de halógeno, idénticos o diferentes entre sí, o un grupo Rg-O-Rh-O- en el que Rg representa un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ) y Rh representa un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ),
- 15 -  $R_2'$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ),
- $R_3$  representa:



- $R_4$  y  $R_5$  representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ) o un grupo cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ),
- 20 - o  $R_4$  y  $R_5$  forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos escogidos de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho grupo heterocicloalquilo no sustituido o sustituido con uno o más grupos, idénticos o diferentes entre sí, seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), un grupo alcoxi ( $C_1-C_6$ ), -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,
- $R_6$  representa un átomo de halógeno, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo ( $C_1-C_6$ ), un grupo alcoxi ( $C_1-C_6$ ) o -CN.
- 25 así como también sus enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que  $R_3$  representa un grupo escogido de:



así como también sus enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R_2$  representa un grupo -OCF<sub>3</sub>, así como también sus enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que:

- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), un grupo cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo R<sub>b</sub>-O-R<sub>a</sub>- en el que R<sub>b</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y R<sub>a</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o un R<sub>d</sub>-O-C(O)-O-R<sub>c</sub>- en el que R<sub>d</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) y R<sub>c</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o un R<sub>f</sub>-C(O)-O-R<sub>e</sub>- en el que R<sub>e</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y R<sub>f</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), así como también sus enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que:

- R<sub>2</sub> representa un átomo de halógeno, -OH, -CN, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), estando dichos grupos alquilo no sustituidos o sustituidos con uno o más átomos de halógeno, idénticos o diferentes entre sí, o un R<sub>g</sub>-O-R<sub>h</sub>-O- en el que R<sub>g</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y R<sub>h</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), así como también sus enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sub>2</sub>, representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), así como también sus enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

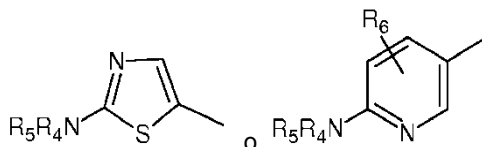
7. El compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que:

- R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),  
 - o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo N-heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos escogidos de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho grupo heterocicloalquilo no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno, así como también sus enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. El compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sub>6</sub> representa un átomo de halógeno, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), así como también sus enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Los compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que:

- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un metilo, un etilo, un propilo, un isopropilo, un butilo, un isobutilo, un ciclopentilo, un ciclopropilmetilo, un ciclobutilmetilo, un 2-metoxietilo, un ciclohexiloxicarboniloximetilo, un 1-ciclohexiloxicarboniloximetilo, un 2,2-dimetilpropioniloximetilo,
- R<sub>2</sub> representa un átomo de cloro, un átomo de flúor, -OH, -CN, un metilo, un etilo, un metoxi, un etoxi, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, un 2-metoxietoxi,
- R<sub>2</sub>' representa un átomo de hidrógeno, un metilo,
- R<sub>3</sub> representa:



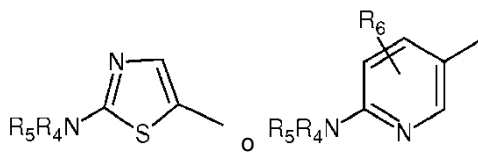
- R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan, independientemente entre sí, un metilo o un ciclobutilo,
- o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo seleccionado de azetidín-1-ilo o pirrolidín-1-ilo, estando dicho grupo heterocicloalquilo no sustituido o sustituido con uno o dos átomos de flúor,
- R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un metilo.

así como también sus enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Los compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que:

- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un metilo,
- R<sub>2</sub> representa un átomo de cloro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,
- R<sub>2</sub>' representa un átomo de hidrógeno,
- R<sub>3</sub> representa:





- R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan, independientemente entre sí, un metilo,
- o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> forman juntos, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo seleccionado de azetidín-1-ilo o pirrolidín-1-ilo, estando dicho grupo heterocicloalquilo no sustituido o sustituido con uno o dos átomos de flúor,
- R<sub>6</sub> representa un átomo de hidrógeno.

así como también sus enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. El compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores seleccionado de:

- 10 éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-5-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(6-pirrolidín-1-il-piridin-3-sulfonilamino)-pirrolidín-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-5-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(6-pirrolidín-1-il-piridin-3-sulfonilamino)-pirrolidín-1-il]-propiónico,
- éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-5-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(6-pirrolidín-1-il-piridin-3-sulfonilamino)-pirrolidín-1-il]-propiónico,
- 15 ácido (R)-3-(1-amino-5-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidín-1-il]-propiónico,
- éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-5-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidín-1-il]-propiónico,
- 20 ácido (R)-3-(1-amino-5-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidín-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidín-1-il]-propiónico,
- éster isobutílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidín-1-il]-propiónico,
- 25 éster ciclopropilmetílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidín-1-il]-propiónico,
- éster ciclobutilmetílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidín-1-il]-propiónico,
- 30 éster isopropílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidín-1-il]-propiónico,
- éster ciclopentílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidín-1-il]-propiónico,
- éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidín-1-il]-propiónico,
- 35 ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidín-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidín-1-il]-propiónico,
- éster ciclopropilmetílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidín-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidín-1-il]-propiónico,
- 40 éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidín-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidín-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidín-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxo-pirrolidín-1-il]-propiónico,

- éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- éster ciclopropilmetílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 5 éster isopropílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 10 ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-5-metilpiridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-5-metil-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 15 éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(5-cloro-6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 20 éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(5-cloro-6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-etil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(5-cloro-6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-metil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 25 ácido (R)-3-(1-amino-7-metil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-etil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 30 éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-etil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-etil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-etil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 35 ácido (R)-3-(1-amino-7-etil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-etil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 40 ácido (R)-3-(1-amino-7-etil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-etil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-etil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(5-cloro-6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 45 éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-metoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(5-cloro-6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,

- ácido (R)-3-(1-amino-7-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 5 ácido (R)-3-(1-amino-7-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 10 ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-etoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-etoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 15 ácido (R)-3-(1-amino-7-etoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-hidroxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 20 ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(ciclobutil-metil-amino)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 25 éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 30 éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 35 éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-azetidín-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-azetidín-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 40 ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilaminopiridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 45 ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,

- ácido (R)-3-(1-amino-7-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 5 éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 10 éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(5-cloro-6-dimetilaminopiridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(5-cloro-6-dimetilaminopiridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 15 éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(5-cloro-6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(5-cloro-6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-5-metil-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 20 éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-5-metil-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-fluoro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-5-metil-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 25 ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-5-metil-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-5-metil-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 30 ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-5-metil-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 35 éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 40 ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 45 ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-azetidín-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,

- éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(5-cloro-6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(5-cloro-6-dimetilamino-piridin-3-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 5 éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-azetidín-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-azetidín-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 10 éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-tiazol-5-sulfonilamino]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-3-(2-azetidín-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 15 éster butílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-cloro-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-ciano-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 20 ácido (R)-3-(1-amino-7-ciano-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 25 éster etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- éster ciclopropilmetílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 30 éster butílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- éster isopropílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- éster etílico del ácido (R)-3-[1-amino-7-(2-metoxi-etoxi)-isoquinolin-6-il]-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 35 ácido (R)-3-[1-amino-7-(2-metoxi-etoxi)-isoquinolin-6-il]-2-[(S)-3-(2-dimetilamino-tiazol-5-sulfonilamino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- ácido (R)-3-(1-amino-5-fluoro-3-metil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 40 éster metílico del ácido (R)-3-(1-amino-5-fluoro-3-metil-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- éster 2-metoxi-etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- éster 2,2-dimetilpropioniloximetílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,
- 45 éster 1-ciclohexiloxycarbonilo-etílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,

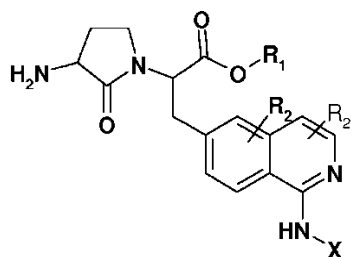
éster ciclohexiloxycarboniloximetílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,

éster propílico del ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,

- 5 ácido (R)-3-(1-amino-7-trifluorometoxi-isoquinolin-6-il)-2-[(S)-2-oxo-3-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-propiónico,

así como también sus enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (D):



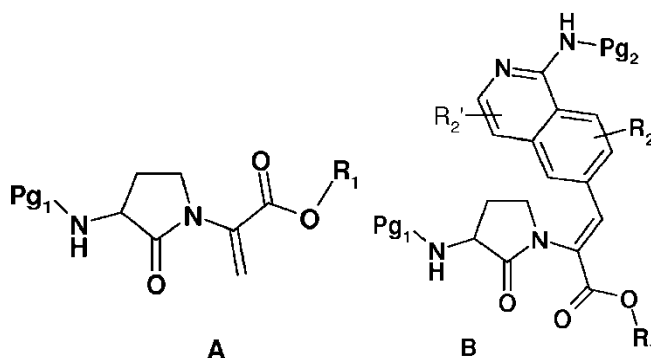
(D)

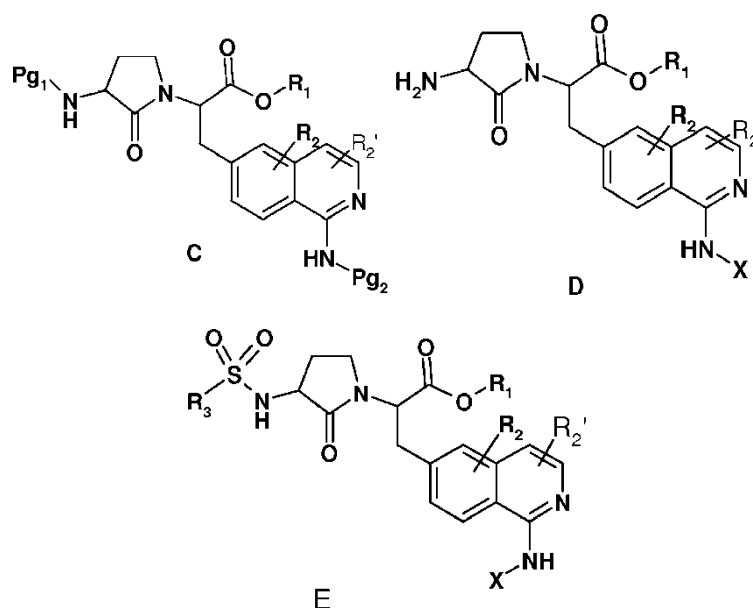
- 10 con un compuesto de fórmula  $R_3-SO_2-Hal$ ,  
 en el que  $R_1$  es H, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo-,  $R_2$ ,  $R_2'$  y  $R_3$  se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y X representa H o  $Pg_2$ , en el que  $Pg_2$  es un grupo protector de amino y Hal es un átomo de halógeno, opcionalmente seguido de:

- 15 - desprotección de  $Pg_2$ , en el que X representa  $Pg_2$ ; y/o  
 - hidrólisis opcional de  $R_1$  con el fin de obtener el compuesto correspondiente de fórmula (I), siendo  $R_1$  H, hidrólisis que es seguida opcionalmente de una esterificación con el correspondiente  $R_1-Hal$ , en el que Hal es un átomo de halógeno tal como Cl, para obtener los compuestos correspondientes de fórmula (I) con  $R_1$  alternativo; o  
 20 - transesterificación opcional de  $R_1$  con el correspondiente  $R_1-OH$ , en presencia de un alcóxido.

13. El procedimiento según la reivindicación 12, que comprende además la etapa de aislar el compuesto deseado.

14. Un compuesto de fórmula (A), (B), (C), (D) o (E):





en el que  $R_1$  es H o un alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo-,  $R_2$ ,  $R_2'$  y  $R_3$  se definen como en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11,  $Pg_1$  es un grupo protector de amino, X es H o  $Pg_2$ , y  $Pg_2$  es un grupo protector de amino.

- 5 15. Un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal de adición de este último con un ácido o base farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato de dicho compuesto de fórmula (I).
16. Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato del mencionado compuesto, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 17. Un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso en el tratamiento y/o la prevención de trombosis de origen arterial y/o venoso.
18. El compuesto para uso según la reivindicación 17, para uso en el tratamiento y/o la prevención de patologías que resultan de una modificación de la homeostasis del sistema de coagulación que aparece en particular durante trastornos del sistema cardiovascular y cerebrovascular, trastornos tromboembólicos asociados con arterosclerosis y diabetes, angina inestable, apoplejía, restenosis post-angioplastia, endoarteriectomía o la inserción de prótesis endovasculares; o trastornos tromboembólicos asociados con retrombosis tras trombolisis, con infarto, con demencia de origen isquémico, con enfermedades arteriales periféricas, con hemodiálisis o con fibrilaciones arteriales, o también durante el uso de prótesis vasculares para derivaciones aortocoronarias; patologías tromboembólicas de origen venoso, embolias pulmonares; complicaciones trombóticas que aparecen durante operaciones quirúrgicas o junto con otras patologías, cáncer e infección bacteriana o vírica.
- 15
- 20