(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 637 655**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	***A61K 31/41***	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	***A61P 9/00***	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)		
C07D 403/04	(2006.01)		
C07D 403/14	(2006.01)		
C07D 413/04	(2006.01)		
A61K 31/496	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)		
A61K 31/4025	(2006.01)		
A61K 31/454	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2013** **E 16159967 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017** **EP 3056493**

(54) Título: **Pirrolidinas sustituidas como inhibidores del factor XIa para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas**

(30) Prioridad:

24.05.2012 GB 201209138

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.10.2017

(73) Titular/es:

ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-5, Doshomachi 2-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP

(72) Inventor/es:

IMAGAWA, AKIRA;
KONDO, TAKASHI;
NISHIYAMA, TAIHEI;
COURTNEY, STEVE;
YARNOLD, CHRIS;
FLANAGAN, STUART y
ICHIHARA, OSAMU

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 637 655 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).

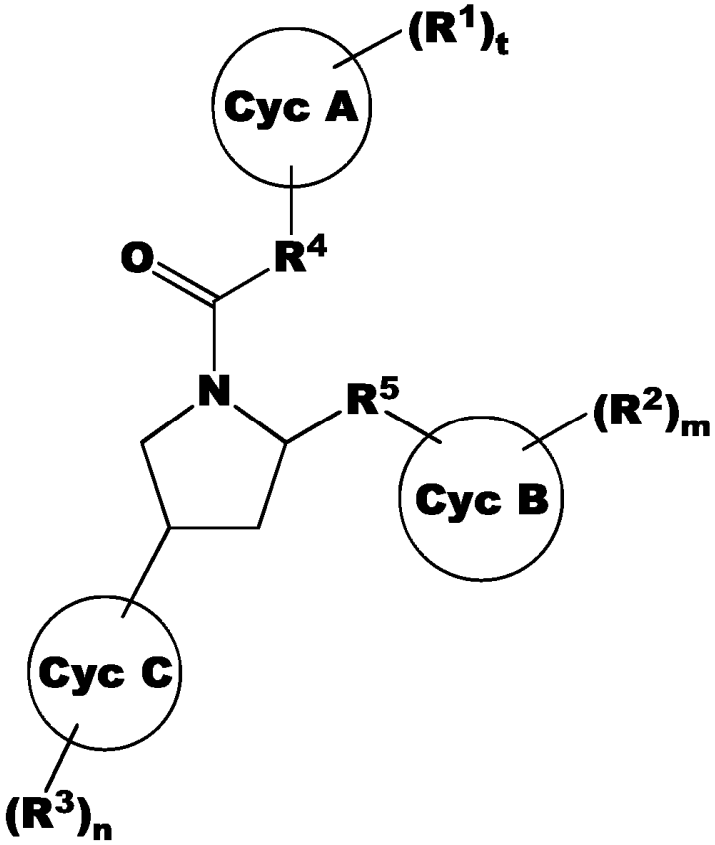
DESCRIPCIÓN

Pirrolidinas sustituidas como inhibidores del factor XIa para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas

Campo técnico

La presente invención se refiere a una serie de derivados de pirrolidina que son útiles como inhibidores del factor XIa.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



(I)

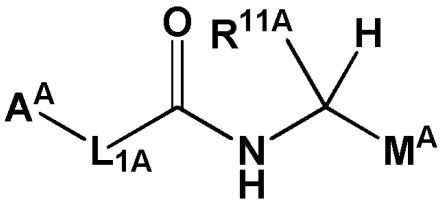
(en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describen a continuación en el presente documento) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, el uso de dichos compuestos en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad tromboembólica y procesos para la preparación de dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

El tromboembolismo es una importante causa de morbilidad y mortalidad. Se produce cuando se libera un coágulo de sangre y se transporta por el torrente sanguíneo hasta que obstruye un vaso sanguíneo en otro sitio. Las enfermedades tromboembólicas incluyen tromboembolismo venoso, por ejemplo, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, trombosis arterial, ictus e infarto de miocardio.

Las enfermedades tromboembólicas pueden tratarse usando anticoagulantes. Una estrategia ha sido usar como diana la inhibición del factor XIa (FXIa). El factor XIa es una serina proteasa plasmática implicada en la regulación de la coagulación sanguínea. El factor XIa es una forma activada del factor IX, que se activa por medio del factor XIIa, trombina y también es autocatalítico. El FXIa es un componente de la "vía de contacto" y activa al factor IX escindiendo de manera selectiva los enlaces peptídicos arg-ala y arg-val. A su vez, el factor IXa activa al factor X. La seguridad de esta diana se ve respaldad por las observaciones de que la deficiencia en el FXI en seres humanos (hemofilia C) da como resultado un trastorno de sangrado leve. Además de esto, se han demostrado la eficacia y los efectos secundarios de esta diana usando modelos de trombosis y sangrado experimentales en ratones que carecen de FXI y en babuinos y conejos tratados con anticuerpos neutralizantes anti-FXI. Estos resultados sugieren que los inhibidores del FXIa mostrarán un potente efecto antitrombótico sin sangrado. Por lo tanto, el factor XIa es una diana atractiva para la terapia antitrombótica sin el efecto secundario del sangrado.

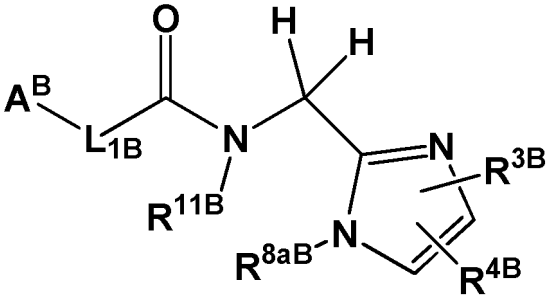
En la bibliografía de Patente 1 se ha descrito que el compuesto de fórmula (A):



(A)

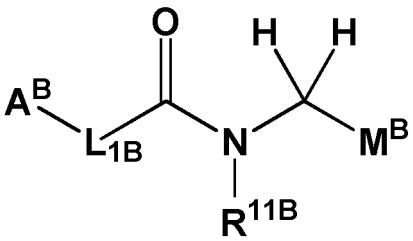
en el que A^A representa un heterociclo de 5 a 12 miembros, etc.; L_{1A} representa - CH=CH-, etc.; R^{11A} representa bencilo, etc.; M^A representa imidazolilo, etc; es útil como inhibidor selectivo del factor XIa o como inhibidor dual del FXIa y de la calicreína plasmática.

Además, se ha descrito en la bibliografía de la patente 2 que un compuesto de fórmula (B-I):



(B-I)

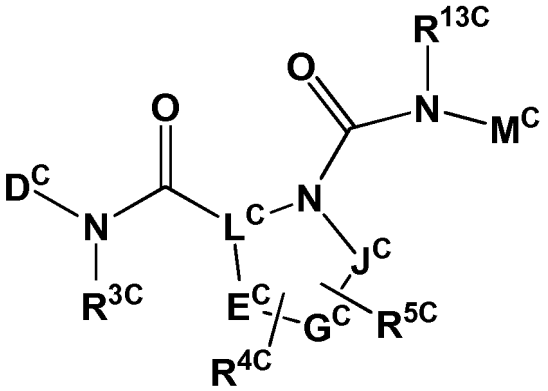
en donde A^B representa un heterociclo de 5 a 12 miembros, etc.; L_{1B} representa -CH=CH-, etc.; R^{11B} representa bencilo, etc.; R^{3B} representa fenilo, etc.; R^{4B} representa cloro, etc.; R^{8aB} representa hidrógeno, etc.; o de fórmula (B-II):



(B-II)

en donde M^B representa piridilo, etc.; y los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente; inhibe al factor XIa y/o la calicreína plasmática.

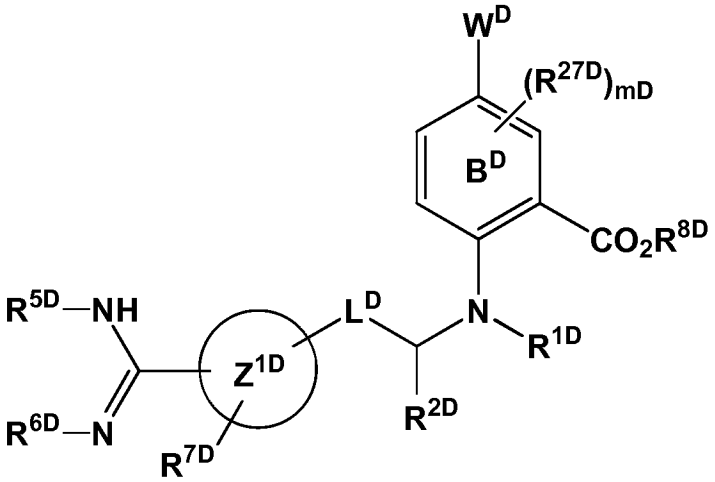
Además, se ha descrito en la bibliografía de la patente 3 que un compuesto de fórmula (C):



(C)

en donde D^C representa cicloalquilo C10 o un heterocicloalquilo de 10 miembros, etc.; $-L^C-E^C-G^C-J^c-$ representan -C-C-C-C, etc.; R^{3C} representa hidrógeno, etc.; R^{4C} representa heteroarilo mono- o bicíclico, etc.; R^{5C} representa hidrógeno, etc.; R^{13C} representa hidrógeno, etc.; M^C representa fenilo, etc.; es útil como inhibidor del factor Xa.

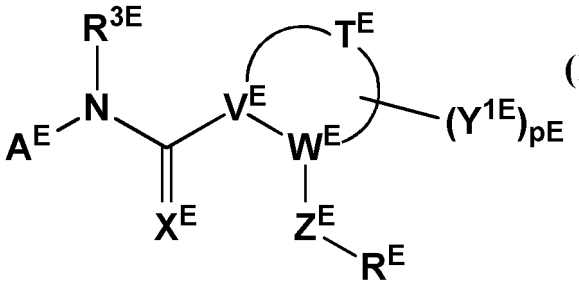
Además, se ha descrito en la bibliografía de patente 4 que un compuesto de fórmula (D):



(D)

en donde el anillo B^D representa fenilo, etc.; W^D representa $-NH_2$, etc.; Z^{1D} representa un monociclo de 5 a 7 miembros, etc.; L^D representa -NH-CO-, etc.; R^{1D} y R^{2D} representan independientemente (i) hidrógeno o (ii) se toman juntos para formar un heterociclo completamente saturado de cinco a siete miembros, etc.; R^{5D} y R^{6D} representan independientemente hidrógeno, etc.; R^{7D} representa -COOH, etc.; R^{8D} representa hidrógeno, etc.; $(R^{27D})_{mD}$ representa -COOH, etc.; es útil como inhibidor del factor VIIa, el factor IXa, el factor FXIa, triptasa y urocinasa.

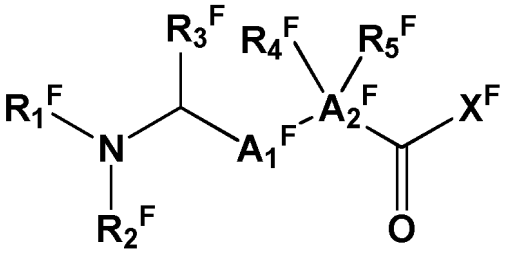
Además, se ha descrito en la bibliografía de patente 5 que un compuesto de fórmula (E):



(E)

en donde A^E representa arilo sustituido con carboxilo, etc.; R^{3E} representa hidrógeno, etc.; X^E representa oxígeno, etc.; V^E representa nitrógeno, etc.; W^E representa carbono, etc.; Z^E representa -CO-, etc.; R^E representa arilo sustituido con $-C(=NH)NH_2$, etc.; T^E representa C_{2-6} alquileno, etc.; $(Y^{1E})_{pE}$ representa heterociclo sustituido con $-SO_2$-Me, etc.; es útil como agente antivírico, sin embargo, no se informa que el compuesto representado por la fórmula (E) tenga actividad inhibidora del factor XIa.

Además, se ha descrito en la bibliografía de patente 6 que un compuesto de fórmula (F):



(F)

en donde el anillo X^F representa un anillo que contiene N-, etc.; A_1^F representa un enlace, etc.; A_2^F representa arilo, etc.; R_1^F, R_2^F, R_3^F, R_4^F y R_5^F representan independientemente hidrógeno, etc.; es útil como inhibidor de proteínas de la apoptosis.

[Bibliografía de patente 1] WO2007070826
[Bibliografía de patente 2] WO2008076805
[Bibliografía de patente 3] WO2007131982
[Bibliografía de patente 4] WO2002037937

[Bibliografía de patente 5] WO2008064218
[Bibliografía de patente 6] WO2009152824

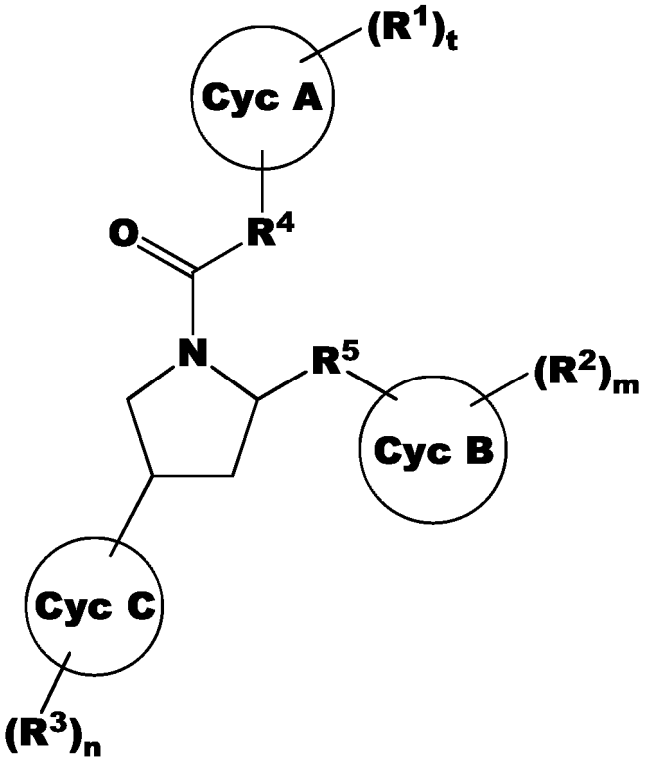
Divulgación de la invención

Es deseable encontrar nuevos compuestos que puedan ser más eficaces en el tratamiento de las enfermedades tromboembólicas. Los compuestos ventajosos tienen de manera deseable buena inhibición y selectividad por el factor XIa.

Los presentes inventores han llevado a cabo estudios exhaustivos para hallar un compuesto que pueda convertirse en un agente terapéutico para enfermedades tromboembólicas. Como resultado, los presentes inventores se ha descubierto que el objetivo se logra mediante un compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco del mismo (en lo sucesivo en el presente documento, que puede abreviarse a compuestos de la presente invención) que tiene una buena inhibición y selectividad por el factor XIa y por lo tanto, han completado la presente invención.

Concretamente, la presente invención se refiere a los siguientes aspectos:

(1) Un compuesto representado por la fórmula (I):

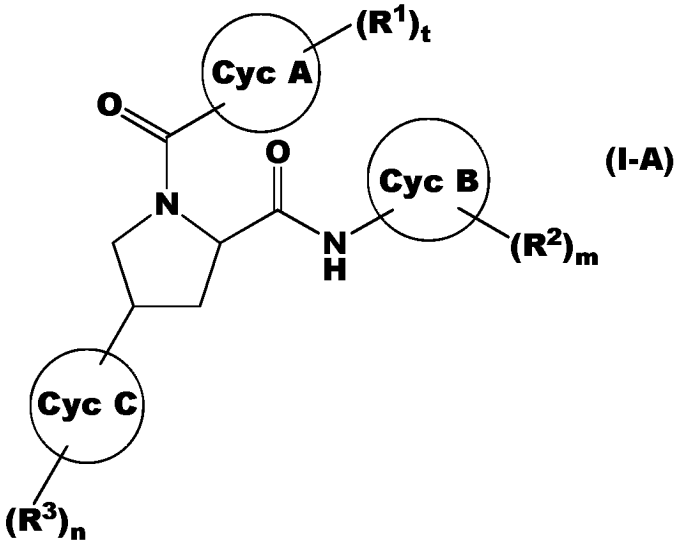


(I)

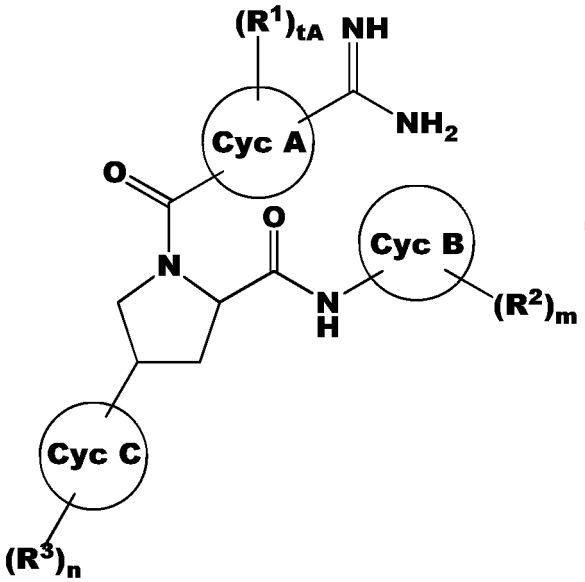
en donde Cyc A representa cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, arilo C6-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros;
Cyc B representa cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, arilo C6-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros;
Cyc C representa, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, arilo C6-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros;
cada R^1 puede ser igual o diferente y representa (1) arilo C6-C10, (2) heteroarilo de 5 a 10 miembros, (3) arilo C6-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, -alquileno C1-4-alcoxi C1-4, CN, -COOH, -COOalquilo -C1-4, -CO-NH_2, -OCONH_2, -OCONHalquilo -C1-4, -CONHalquilo -C1-4, -NHCOOalquilo -C1-4 y -NHCOalquilo -C1-4, (4) -C(=NH)NH_2, (5) -NH-C(=NH)NH_2, (6) alquilo C1-4, (7) alquenilo C2-4, (8) alquinilo C2-4, (9) -alquileno C1-4-NH_2, (10) alcoxi C1-4, (11) CN, (12) -COalquilo -C1-4, (13) halógeno o (14) - R^{10}-C(=NR^{11})$NR^{12}R^{13}$;
en donde R^{10} representa (1) un enlace o (2) NH;
R^{11}, R^{12} y R^{13} representan cada uno independientemente (1) hidrógeno, (2) OH, (3) alquilo C1-4, (4) alquenilo C2-4, (5) alquinilo C2-4, (6) alcoxi C1-4, (7) -alquileno C1-4-alcoxi C1-4, (8) -COalquilo -C1-4, (9) -COOalquilo -C1-4, (10) -OCOalquilo -C1-4, (11) -CO-R^{14}, (12) -COO-R^{15} o (13) -OCO-R^{16}, con la condición de que R^{11}, R^{12} y R^{13} no representen todos de forma simultánea hidrógeno;
en donde R^{14}, R^{15} y R^{16} representan cada uno independientemente alquilo C1-4, alquenilo C2-4 o alquinilo

C2-4, que están sustituidos con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, alquenilo C2-4, alquinilo C2-4, halógeno, trifluorometilo, OH, -COOalquilo -C1-4, COOH, oxo, alcoxi C1-4, arilo C6-C10, heteroarilo de 5 a 10 miembros y $NR^{17}R^{18}$; en donde R^{17} y R^{18} representan cada uno independientemente (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-4, (3) alquenilo C2-4 o (4) alquinilo C2-4;
t representa un número entero de 0 a 6;
cada R^2 puede ser igual o diferente y representa (1) -COOH, (2) -COOalquilo -C 1-4, (3) -COOalquileno -C1-4 -alcoxi C1-4, (4) $-NH_2$, (5) -NHalquilo-C1-4, (6) - NHalquileno-C1-4-alcoxi C1-4, (7) -NHCOalquilo-C1-4, (8) -NHCOalquileno-C1-4-alcoxi C1-4, (9) -NHCOOalquilo-C1-4, (10) -NHCOOalquileno-C1-4-alcoxi C1-4, (11) $-CONH_2$, (12) -CONHalquilo-C1-4, (13) -CONHalquileno-C2-4-alcoxi C1-4, (14) halógeno, (15) $-SO_2$alquilo-C1-4, (16) oxo, (17) alcoxi C1-4, (18) -COalquilo -C1-4, (19) -COalquileno C1-4-alcoxi C1-4 o (20) -COOalquilo C1-4 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, alquenilo C2-4, alquinilo C2-4, halógeno, trifluorometilo, OH, -COOalquilo C1-4, COOH, oxo, alcoxi C1-4, arilo C6-C10, heteroarilo de 5 a 10 miembros y $NR^{19}R^{20}$; en donde R^{19} y R^{20} representan cada uno independientemente (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-4, (3) alquenilo C2-4 o (4) alquinilo C2-4;
m representa un número entero de 0 a 6;
cada R^3 puede ser igual o diferente y representa (1) -COOalquilo C1-4, (2) oxo, (3) -COalquilo -C1-4, (4) $-CO-NH_2$, (5) $-SO_2-NH_2$ o (6) $-SO_2-R^6-R^7$; n representa un número entero de 0 a 6;
R^6 representa (1) un enlace o (2) NH;
R^7 representa (1) alquilo C1-4, (2) Cyc D o (3) alquilo C1-4 o Cyc D sustituido con 1 a 5 R^8;
en donde Cyc D representa cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, arilo C6-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros;
cada R^8 puede ser igual o diferente y representa (1) -COOH, (2) -COOalquilo -C1-4, (3) -COOalquileno -C1-4 -alcoxi C1-4, (4) $-NH_2$, (5) -NHalquilo-C1-4, (6) -NHCOalquilo -C1-4, (7) $-CONH_2$, (8) -CONHalquilo-C1-4 (9) OH o (10) halógeno;
R^4 representa (1) un enlace, (2) alquileno C1-4, (3) alquenileno C2-4 o (4) alquinileno C2-4;
R^5 representa (1) -CONH-, (2) Cyc E o (3) Cyc E sustituido con 1 a 5 R^9;
en donde Cyc E representa cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, arilo C6-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros y
cada R^9 puede ser igual o diferente y representa alquilo C1-4 o halógeno; una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

(2) El compuesto de acuerdo con (1), en donde el compuesto representado por la fórmula (I) representa un compuesto representado por la fórmula (I-A):



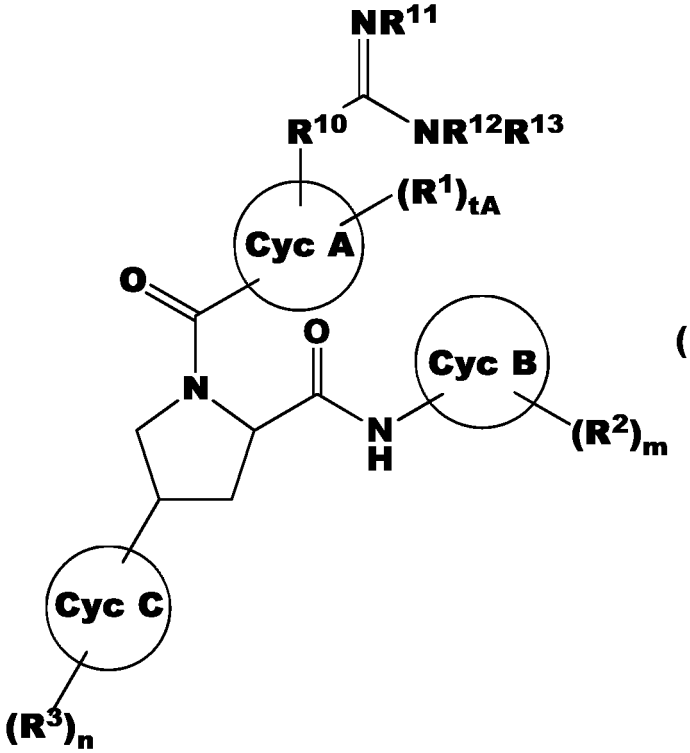
en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente.
(3) El compuesto de acuerdo con (2), en donde el compuesto representado por la fórmula (I-A) representa un compuesto representado por la fórmula (I-A-1):



(I-A-1)

en donde tA representa un número entero de 0 a 5; y
los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente.

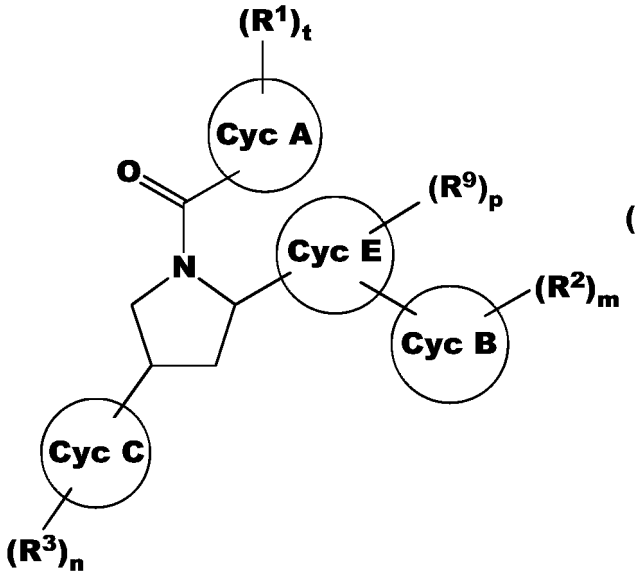
(4) El compuesto de acuerdo con (2), en donde el compuesto representado por la fórmula (I-A) representa un compuesto representado por la fórmula (I-A-A-1):



(I-A-A-1)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente.

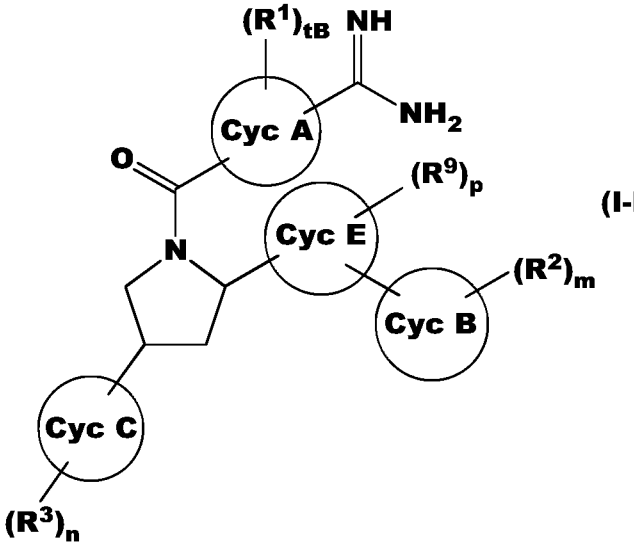
(5) El compuesto de acuerdo con (1), en donde el compuesto representado por la fórmula (I) representa un compuesto representado por la fórmula (I-B):



(I-B)

en donde p representa un número entero de 0 a 5; y
los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente.

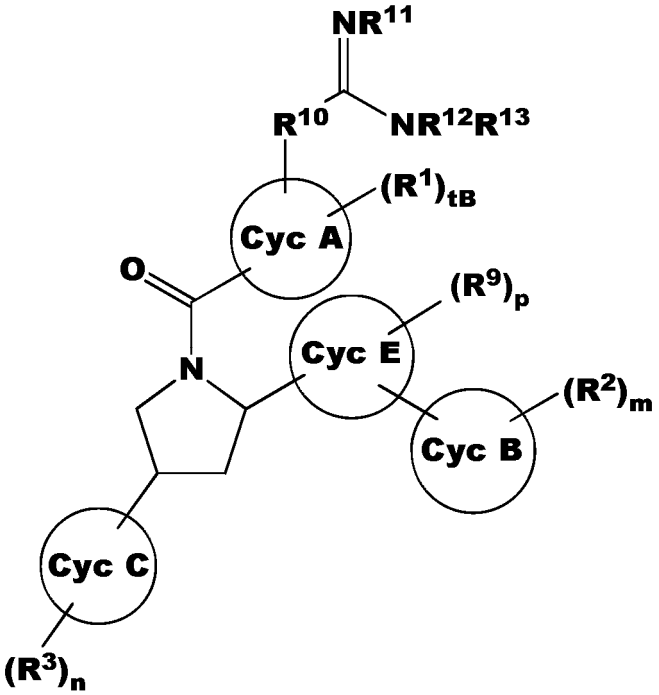
(6) El compuesto de acuerdo con (5), en donde el compuesto representado por la fórmula (I-B) representa un compuesto representado por la fórmula (I-B-1):



(I-B-1)

en donde tB representa un número entero de 0 a 5; y
los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente.

(7) El compuesto de acuerdo con (5), en donde el compuesto representado por la fórmula (I-B) representa un compuesto representado por la fórmula (I-B-B-1):

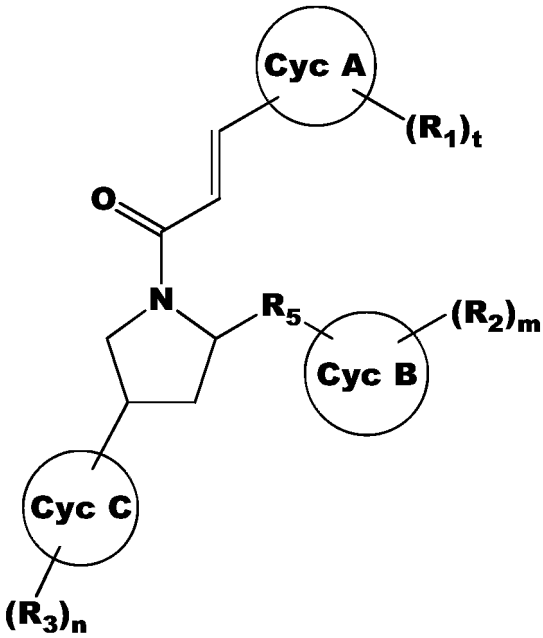


(I-B-B-1)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente.

(8) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (5) a (7), en donde Cyc E representa imidazolilo.

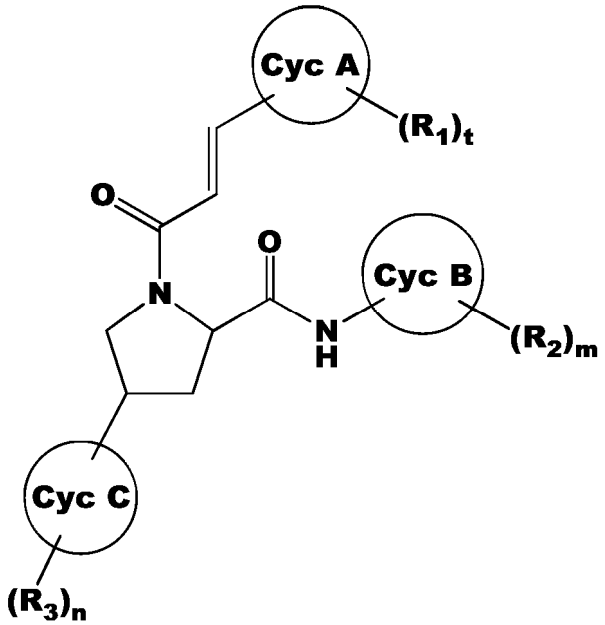
(9) El compuesto de acuerdo con (1), en donde el compuesto representado por la fórmula (I) representa un compuesto representado por la fórmula (I-C):



(I-C)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente.

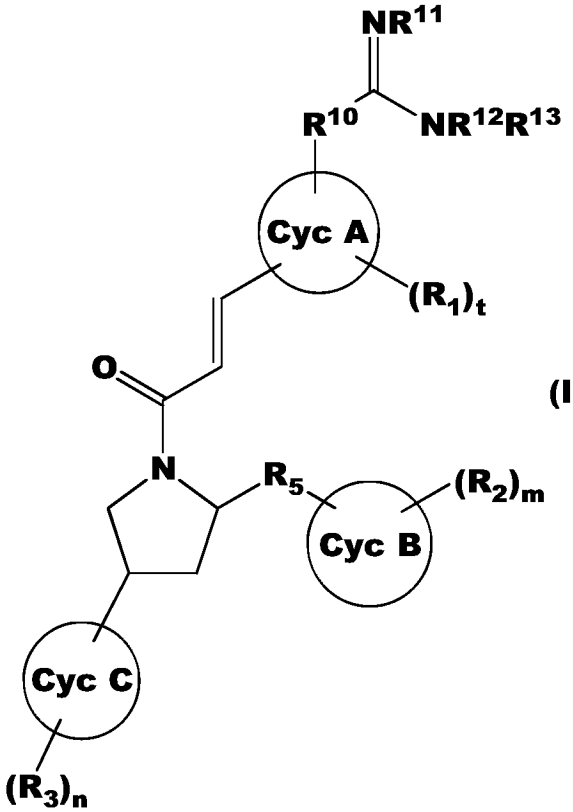
(10) El compuesto de acuerdo con (9), en donde el compuesto representado por la fórmula (I-C) representa un compuesto representado por la fórmula (I-C-1):



(I-C-1)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente.

(11) El compuesto de acuerdo con (9), en donde el compuesto representado por la fórmula (I-C) representa un compuesto representado por la fórmula (I-C-C-1):



(I-C-C-1)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente.

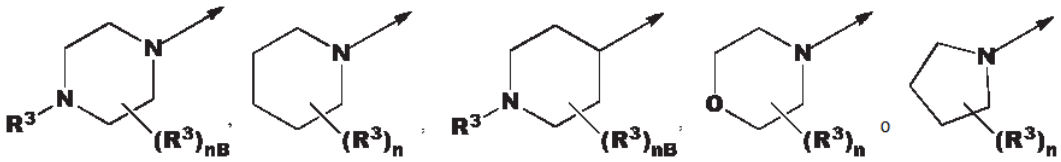
(12) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (11), en donde Cyc A representa cicloalquilo C3-C6, arilo C6-C10 o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros.

(13) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12), en donde Cyc A representa ciclohexilo, fenilo, piperidinilo o piperazinilo.

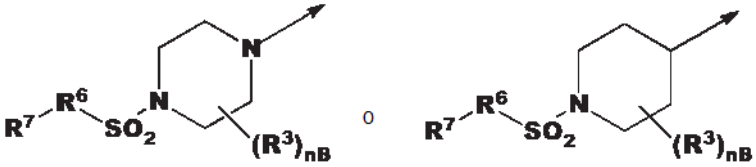
(14) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (13), en donde Cyc B representa arilo C6-C10 o heteroarilo de 5 a 6 miembros.

(15) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (14), en donde Cyc B representa fenilo o piridilo.

(16) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (15), en donde Cyc C representa pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo.
(17) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (16), en donde -Cyc C -$(R^3)_n$ representa



en donde nB representa un número entero de 0 a 5;
la flecha representa una posición de unión; y
los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente.
(18) El compuesto de acuerdo con (17), en donde -Cyc C -$(R^3)_n$ representa



en donde la flecha representa una posición de unión; y
los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente.
(19) El compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1), (2), (3), (5), (6) o (9), en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

(1) Ácido 4-[({(2S,4S)-1-[(1-carbamimidoil-4-piperidinil)carbonil]-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico,
(2) Ácido 4-({[(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-(4-morfolinil)-2-pirrolidinil]carbonil}amino)benzoico,
(3) (2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-N-fenil-4-[4-(fenilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidincarboxamida,
(4) (2S,4S)-N-(1H-benzotriazol-6-il)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-(4-morfolinil)-2-pirrolidincarboxamida,
(5) Ácido 4-[({(2S,4S)-1-{[trans-4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-4-[4-(ciclopropilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico,
(6) (2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-[(3S)-3-metil-4-sulfamoil-1-piperazinil]-N-fenil-2-pirrolidincarboxamida,
(7) [4-(2-{(2S,4R)-1-[(1-carbamimidoil-4-piperidinil)carbonil]-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
(8) [4-(2-{(2S,4R)-1-(4-carbamimidoilbenzoil)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
(9) [4-(2-{(2S,4R)-1-(4-carbamimidamidobenzoil)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
(10) [4-(2-{(2S,4R)-1-({trans-4-[(1S)-1-aminoetil]ciclohexil}carbonil)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
(11) [4-(2-{(2S,4R)-1-[(4-carbamimidoil-1-piperazinil)carbonil]-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
(12) Ácido 4-[({(2S,4R)-1-[(3-cloro-4-fluoro-1-metil-1H-indol-5-il)carbonil]-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico,
(13) [4-(4-cloro-2-{(2S,4R)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
(14) [4-(2-{(2S,4R)-1-{[4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
(15) [4-(2-{(2S,4S)-1-[(1-carbamimidoil-4-piperidinil)carbonil]-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
(16) [4-(2-{(2S,4R)-1-[(1-carbamimidoil-4-piperidinil)carbonil]-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
(17) [4-(2-{(2S,4R)-1-(4-carbamimidoilbenzoil)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,

(18) [4-(2-{(2S,4S)-1-(4-carbamimidoilbenzoil)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
(19) [4-(2-{(2S,4S)-1-[(1-carbamimidoil-4-piperidinil)carbonil]-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo y
(20) Ácido 4-[({(2S,4R)-1-(4-carbamimidoilbenzoil)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico.

(20) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (19), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.
(21) La composición farmacéutica de acuerdo con (20), para su uso como inhibidor del factor XIa.
(22) La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con (21), en el tratamiento o prevención de una enfermedad tromboembólica.
(23) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (19) para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad tromboembólica.
(24) El compuesto para su uso de acuerdo con (23), en el que la enfermedad tromboembólica se selecciona entre el grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.
(25) El compuesto para su uso de acuerdo con (24), en el que la enfermedad tromboembólica se selecciona entre coagulopatía intravascular diseminada (CID), síndrome de la dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar aguda, septicemia, angina, angina inestable, un síndrome coronario agudo, cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, fibrilación auricular, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, ictus agudo, infarto lacunar, infarto cerebral trombótico aterosclerótico, aterotrombosis, ateroesclerosis, enfermedad arterial periférica oclusiva, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflevitis, embolismo arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis cerebral, trombosis arterial cerebral, embolismo cerebral, embolismo cardiogénico, embolismo renal, trombosis en la vena porta, embolia pulmonar, infarto pulmonar, embolismo hepático, embolismo en la arteria y/o vena mesentérica, oclusión de la vena y/o arteria retinal, embolismo sistémico, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, trombosis a causa de una cirugía de injerto de derivación de la arteria coronara y trombosis a causa de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis.

Definiciones:

Tal como se usa en el presente documento, un grupo o resto alquilo C1-4 es un grupo o resto alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos y restos alquilo C1-4 incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. Para evitar toda duda, cuando dos restos alquilo están presentes en un grupo, los restos alquilo pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria descriptiva, un grupo o resto alcoxi C1-4 es un grupo o resto alcoxi lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos y restos alcoxi C1-4 incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi. Para evitar toda duda, cuando están presentes dos restos alcoxi en un grupo, los restos alcoxi pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria descriptiva, el alquenilo C2-4 incluye, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo e isómeros de los mismos.

En la presente memoria descriptiva, el alquinilo C2-4 incluye, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo e isómeros de los mismos.

En la presente memoria descriptiva, el alquileno C1-4 incluye alquileno lineal o ramificado tal como metileno, etileno, propileno, isopropileno, butilenos e isobutileno.

En la presente memoria descriptiva, el alquenileno C2-4 incluye alquenileno lineal o ramificado tal como vinileno, propenileno, 1- o 2-butenileno y butadienileno.

En la presente memoria descriptiva, el alquinileno C2-4 incluye alquinileno lineal o ramificado tal como etinileno, 1- o 2-propinileno y 1- o 2-butinileno.

En la presente memoria descriptiva, el átomo de halógeno incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo y es preferentemente flúor, cloro o bromo.

Cyc A, Cyc B, Cyc D y Cyc E representan cada uno independientemente cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, arilo C6-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

Cyc C representa heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, arilo C6-10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

"Cicloalquilo C3-C8" se refiere a un hidrocarburo cíclico C3-C8. Los ejemplos de cicloalquilo C3-C8 incluyen anillos ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclobutadieno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno y similares. Además, el término "cicloalquilo C3-C8" también incluye "cicloalquilo C3-C6". El término "cicloalquilo C3-C6" se refiere a un hidrocarburo cíclico C3-C6. Los ejemplos de cicloalquilo C3-C6 incluyen anillos ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclobutadieno, ciclopentadieno, ciclohexadieno y similares.

"Heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros" se refiere a un "anillo heterocíclico no mono o biaromático de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, 1 o 2 átomos de oxígeno y/o 1 o 2 átomos de azufre como heteroátomos. Los ejemplos de heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros incluyen anillos pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidroxepina, tetrahidroxepina, perhidroxepina, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidroxazol, tetrahidroxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidroxadiazol, tetrahidroxadiazol (oxadiazolidina), dihidroxazina, tetrahidroxazina, dihidroxadiazina, tetrahidroxadiazina, dihidroxazepina, tetrahidroxazepina, perhidroxazepina, dihidroxadiazepina, tetrahidroxadiazepina, perhidroxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinolina, tetrahidrocinolina, perhidrocinolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzoimidazol, perhidrobenzoimidazol, dioxolano, 1,4-dioxano, ditiolano, ditiano, dioxaindano, benzodioxano, cromano, benzoditiolano, benzoditiano, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]pirazina, 5H-ciclopenta[b]pirazina, 2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3]oxazina y similares. Además, la expresión "heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros" también incluye "heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros". El término "heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros" se refiere a un "anillo heterocíclico no monoaromático de 5 a 6 miembros" que tiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno, 1 o 2 átomos de oxígeno y/o 1 o 2 átomos de azufre como heteroátomos. Los ejemplos de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros incluyen anillos pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidroxazol, tetrahidroxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidroxadiazol, tetrahidroxadiazol (oxadiazolidina), dihidroxazina, tetrahidroxazina, dihidroxadiazina, tetrahidroxadiazina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, dioxolano, 1,4-dioxano, ditiolano, ditiano y similares.

"Arilo C6-C10" se refiere a un "anillo carbocíclico mono o biaromático C6-10". Los ejemplos de arilo C6-C10 incluyen anillos benceno, azuleno, naftaleno y similares. Por lo tanto, el arilo C6-C10 puede ser, por ejemplo, un anillo de fenilo y similares.

"Heteroarilo de 5 a 10 miembros" se refiere a un "anillo heterocíclico mono o biaromático de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, 1 o 2 átomos de oxígeno y/o 1 o 2 átomos de azufre como heteroátomos. Los ejemplos de heteroarilo de 5 a 10 miembros incluyen anillos pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, tiadiazol, indol, isoindol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, indazol, quinolina, isoquinolina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, isoxazol[4,5-d]piridazina y similares. Además, el término "heteroarilo de 5 a 10 miembros" también incluye "heteroarilo de 5 a 6 miembros". El término "heteroarilo de 5 a 6 miembros" se refiere a un "anillo heterocíclico monoaromático de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno, 1 o 2 átomos de oxígeno y/o 1 o 2 átomos de azufre como heteroátomos. Los ejemplos de heteroarilo de 5 a 6 miembros incluyen anillos pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, tiadiazol y similares.

Cyc D representa cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cualquiera de los cuales puede sustituirse opcionalmente con 1 a 5 R^8.

Cyc E representa cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cualquiera de los cuales puede sustituirse opcionalmente con 1 a 5 R^9.

El "cicloalquilo C3-C8" opcionalmente sustituido representado por Cyc D o Cyc E puede seleccionarse entre cualquiera de los ejemplos proporcionados anteriormente para "cicloalquilo C3-C8".

El "heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros" opcionalmente sustituido representado por Cyc D o Cyc E puede seleccionarse entre cualquiera de los ejemplos proporcionados anteriormente para "heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros".

El "arilo C6-C10" opcionalmente sustituido representado por Cyc D o Cyc E puede seleccionarse entre cualquiera de los ejemplos proporcionados anteriormente para "arilo C6-C10".

El "heteroarilo de 5 a 10 miembros" opcionalmente sustituido representado por Cyc D o Cyc E puede seleccionarse entre cualquiera de los ejemplos proporcionados anteriormente para "heteroarilo de 5 a 10 miembros".

R^1 representa arilo C6-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cualquiera de los cuales puede sustituirse opcionalmente con 1 a 5 grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, -alquileno C1-4-alcoxi C1-4, CN, -COOH, -COOalquilo -C1-4, -CO-NH_2, -OCONH_2, -OCONHalquilo -C1-4, -CONHalquilo -C1-4, -NHCOOalquilo -C1-4 y -NHCOalquilo -C1-4.

El "arilo C6-C10" opcionalmente sustituido representado por R^1 puede seleccionarse entre cualquiera de los ejemplos proporcionados anteriormente para "arilo C6-C10".

El "heteroarilo de 5 a 10 miembros" opcionalmente sustituido representado por R^1 puede seleccionarse entre cualquiera de los ejemplos proporcionados para "heteroarilo de 5 a 10 miembros".

Preferentemente, Cyc A representa ciclohexilo, fenilo, piperidinilo, piperazinilo o indolilo, más preferentemente fenilo, ciclohexilo, piperidinilo o piperazinilo y aún más preferentemente fenilo, ciclohexilo o piperidinilo.

Preferentemente, Cyc B representa arilo C6-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros, más preferentemente fenilo o piridilo.

Preferentemente, Cyc C representa heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, más preferentemente pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, aún más preferentemente piperidinilo o piperazinilo.

Preferentemente, Cyc D representa cicloalquilo C3-C8 o arilo C6-C10, más preferentemente ciclopropilo o fenilo, cualquiera de los cuales puede sustituirse opcionalmente tal como se ha indicado anteriormente.

Preferentemente, Cyc E representa heteroarilo de 5 a 10 miembros, más preferentemente imidazolilo que puede sustituirse opcionalmente tal como se ha indicado anteriormente.

Preferentemente, cada R^1 representa independientemente heteroarilo de 5 a 10 miembros que puede sustituirse opcionalmente tal como se ha indicado anteriormente, -C(=NH)NH_2, -NH-C(=NH)NH_2, alquilo C1-4, -alquileno C1-4-NH_2 o halógeno, más preferentemente tetrazolilo, -C(=NH)NH_2, -NH-C(=NH)NH_2, -CH_2NH_2, metilo, cloro o flúor.

Preferentemente, t representa un número entero de 0 a 2, más preferentemente 1 o 2.

Preferentemente, tA representa un número entero de 0 o 1, más preferentemente 0.

Preferentemente, tB representa un número entero de 0 o 1, más preferentemente 0.

Preferentemente, cada R^2 representa independientemente (1) -COOH, (2) -COOalquilo -C1-4, (3) -NH_2, (4) -NHCOOalquilo-C1-4, (5) halógeno, (6) -SO_2alquilo-C1-4 o (7) alcoxi C1-4, más preferentemente -COOH, -COOMe, -NH_2, -NHCOOMe, cloro, flúor, -SO_2-Me o metoxi.

Preferentemente, m representa un número entero de 0, 1 o 2, más preferentemente 1 o 2.

Preferentemente, cada R^3 representa independientemente (1) -COO-Me, (2) oxo, (3) -CO-Me, (4) -CO-NH_2, (5) -SO_2-NH_2 o (6) -SO_2-R^6-R^7, más preferentemente -SO_2-R^6-R^7, en donde R^6 es un enlace o NH y R^7 es preferentemente alquilo C1-4 o Cyc D, en donde Cyc D es preferentemente tal como se ha indicado anteriormente.

Preferentemente, n representa un número entero de 0 o 1, más preferentemente 1.

Preferentemente, nB representa un número entero de 0 o 1, más preferentemente 0.

Preferentemente, R^4 representa un enlace o vinileno, más preferentemente un enlace.

Preferentemente, R^5 representa (1) -CONH-, (2) Cyc E o (3) Cyc E sustituido con halógeno (preferentemente cloro), en donde Cyc E es preferentemente como se ha indicado anteriormente.

Preferentemente, p representa un número entero de 0 o 5, más preferentemente 0 o 1.

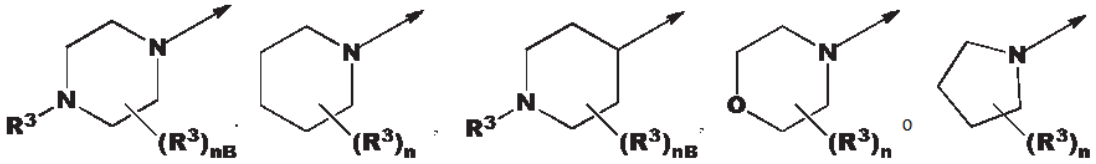
En una realización preferida, Cyc A representa ciclohexilo, fenilo, piperidinilo, piperazinilo o indolilo, más preferentemente fenilo, ciclohexilo o piperidinilo, t es 1 y R^1 representa -C(=NH)NH_2, -NH-C(=NH)NH_2 o alquileno C1-4-NH_2 o t es 2 y un R^1 representa tetrazolilo que puede estar opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente y el otro R^1 representa halógeno.

En una realización preferida, Cyc A representa ciclohexilo, fenilo, piperidinilo, piperazinilo o indolilo, más preferentemente fenilo, ciclohexilo o piperidinilo, R^4 representa un enlace y t es 1 y R^1 representa -C(=NH)NH_2, -NH-C(=NH)NH_2 o alquileno C1-4-NH_2, o R^4 representa vinileno y t es 2 y un R^1 representa tetrazolilo que puede estar opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente y el otro R^1 representa halógeno.

En una realización preferida, Cyc B representa arilo C6-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros, más preferentemente fenilo o piridilo, m es 1 y R^2 representa (1) -COOH, (2) -COOalquilo-C1-4, (3) -NH_2, (4) -NHCOOalquilo-C1-4, (5) halógeno, (6) -SO_2alquilo-C1-4 o (7) alcoxi C1-4, más preferentemente -COOH, -COOMe, -NH_2, -NHCOOMe, cloro, flúor, -SO_2-Me o metoxi.

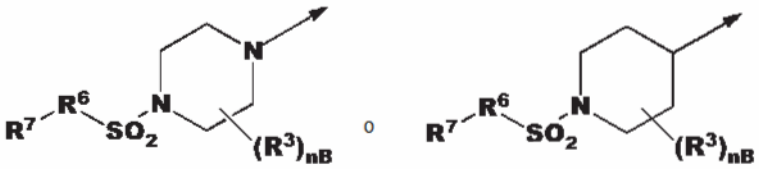
En una realización preferida, Cyc B representa arilo C6-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros, más preferentemente fenilo o piridilo, R^5 representa -CONH- y m es 1 y R^2 representa (1) -COOH, (2) -COOalquilo -C1-4, (3) -NH_2, (4) -NHCOOalquilo-C1-4, (5) halógeno, (6) -SO_2alquilo-C1-4 o (7) alcoxi C1-4, más preferentemente -COOH, -COOMe, -NH_2, -NHCOOMe, cloro, flúor, -SO_2-Me o metoxi o R^5 representa Cyc E o Cyc E sustituido con halógeno y m es 1 y R^2 representa (1) -COOH, (2) -COOalquilo -C1-4, (3) -NHCOOalquilo-C1-4, (4) halógeno, (5) -SO_2alquilo-C1-4 o (6) alcoxi C1-4, más preferentemente -COOH, -COOMe, -NHCOOMe, cloro, flúor, -SO_2-Me o metoxi.

En una realización preferida, -Cyc C -$(R^3)_n$ representa



en donde la flecha representa una posición de unión; y
los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente, preferentemente en donde n es 0, o nB es 0 y R^3 representa -SO_2-NH2, -SO_2-R^7 o -SO_2-NH-R^7.

En una realización preferida, -Cyc C -$(R^3)_n$ representa

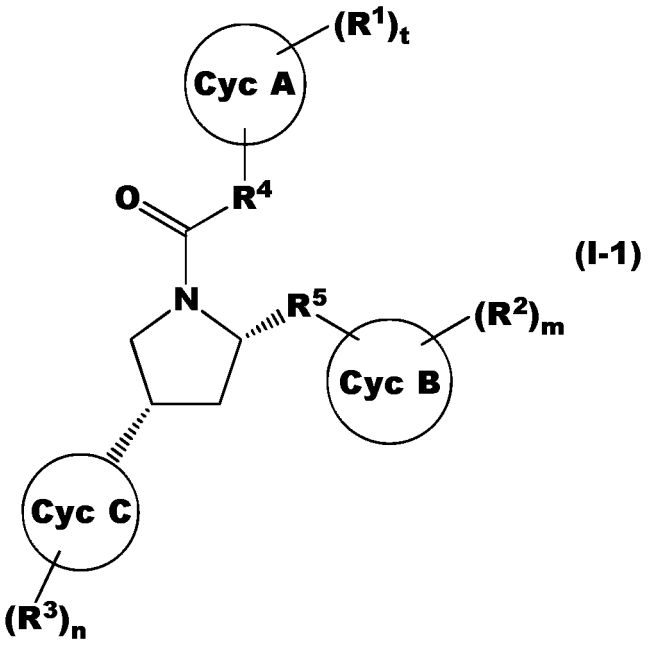


en donde la flecha representa una posición de unión y
los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente, preferentemente en donde B es 0 y -SO_2-R^6-R^7 representa -SO_2-R^7 o -SO_2-NH-R^7, más preferentemente nB es 0 y -SO_2-R^6-R^7 representa -SO_2-alquilo C1-4 o -SO_2-ciclopropilo.

Las realizaciones preferidas anteriores de Cyc A, Cyc B y Cyc C -$(R^3)_n$ pueden incluirse en los compuestos preferidos de la presente invención en cualquier combinación.

En una realización, los compuestos preferidos de la presente invención son derivados de pirrolidina representados

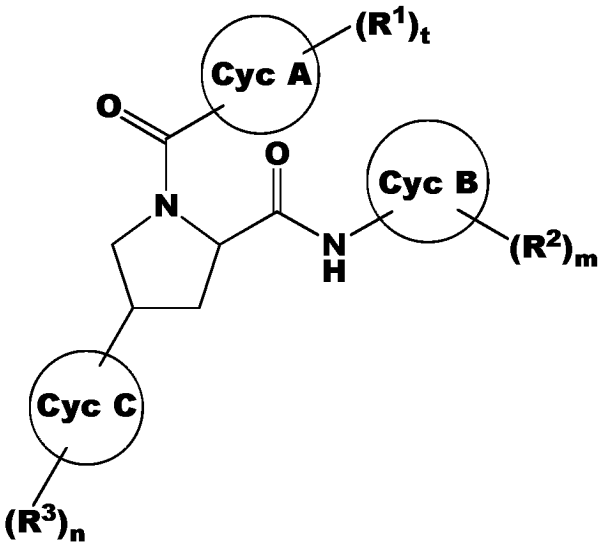
por la fórmula (I-1):



(I-1)

en donde los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente. Preferentemente Cyc A, Cyc B, Cyc C, R^1, t, R^2, m
R^3 y n en la fórmula (I-1) son las opciones preferidas tal como se han descrito anteriormente.

En una realización, los compuestos preferidos de la presente invención son derivados de pirrolidina representados por la fórmula (I-A):



(I-A)

en donde los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente. Preferentemente Cyc A, Cyc B, Cyc C, R^1, t, R^2, m, R^3 y n en la fórmula (I-A) son las opciones preferidas tal como se han descrito anteriormente.

Los compuestos preferidos de fórmula (I-A) son aquellos en los que:

Cyc A representa cicloalquilo C3-C8 o arilo C6-C10;
Cyc B representa arilo C6-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros;
Cyc C representa heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros;
cada R^1 representa independientemente heteroarilo de 5 a 10 miembros que puede sustituirse opcionalmente tal como se ha indicado anteriormente, $-C(=NH)NH_2$, $-NH-C(=NH)NH_2$, alquilo C1-4, -alquileno C1-4-NH_2 o halógeno;

t representa un número entero de 0, 1 o 2;
R^2 representa (1) -COOH, (2) -COOalquilo -C1-4, (3) $-NH_2$, (4) -NHCOOalquilo-C1-4, (5) halógeno, (6) -SO_2alquilo-C1-4 o (7) -alcoxi C1-4;
m representa un número entero de 0, 1 o 2;
cada R^3 representa independientemente (1) -COO-Me, (2) oxo, (3) -CO-Me, (4) $-CO-NH_2$, (5) $-SO_2-NH_2$ o (6) $-SO_2-R^6-R^7$, en donde R^6 es un enlace o NH y R^7 es preferentemente alquilo C1-4 o Cyc D, en donde Cyc D es preferentemente tal como se ha indicado anteriormente;
n representa un número entero de 0 o 1.

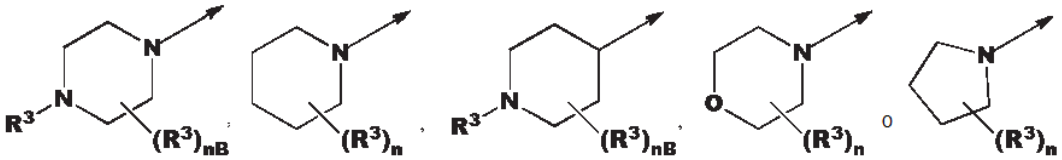
Los compuestos preferidos de fórmula (I-A) incluyen aquellos en los que:

Cyc A representa ciclohexilo, fenilo, piperidinilo o piperazinilo;
Cyc B representa fenilo o piridilo;
Cyc C representa pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo;
cada R^1 representa independientemente tetrazolilo, $-C(=NH)NH_2$, $-NH-C(=NH)NH_2$, $-CH_2NH_2$, metilo, cloro o flúor;
t representa un número entero de 1 o 2;
R^2 representa -COOH, -COOMe, $-NH_2$, -NHCOOMe, cloro, flúor, $-SO_2$-Me o metoxi;
m representa un número entero de 1 o 2;
cada R^3 representa independientemente $-SO_2-R^6-R^7$, en donde R^6 es un enlace o NH y R^7 es preferentemente alquilo C1-4, ciclopropilo o fenilo;
n representa un número entero de 1.

Los compuestos adicionales preferidos de fórmula (I-A) incluyen aquellos en los que Cyc A representa ciclohexilo, fenilo, piperidinilo, piperazinilo o indolilo, más preferentemente fenilo, ciclohexilo o piperidinilo y t es 1 y R^1 representa $C(=NH)NH_2$, $-NH-C(=NH)NH_2$ o $-CH_2NH_2$.

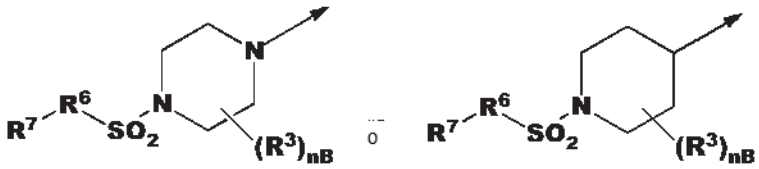
Los compuestos adicionales preferidos de fórmula (I-A) incluyen aquellos en los que Cyc B representa arilo C6-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros, más preferentemente fenilo o piridilo, y m es 1 y R^2 representa (1) -COOH, (2) -COOalquilo -C1-4, (3) -NHCOOalquilo-C1-4, (4) halógeno, (5) $-SO_2$alquilo-C1-4 o (6) alcoxi C1-4, más preferentemente -COOH, -COOMe, -NHCOOMe, cloro, flúor, $-SO_2$-Me.

Los compuestos adicionales preferidos de fórmula (I-A) incluyen aquellos en los que -Cyc C-$(R^3)_n$ representa



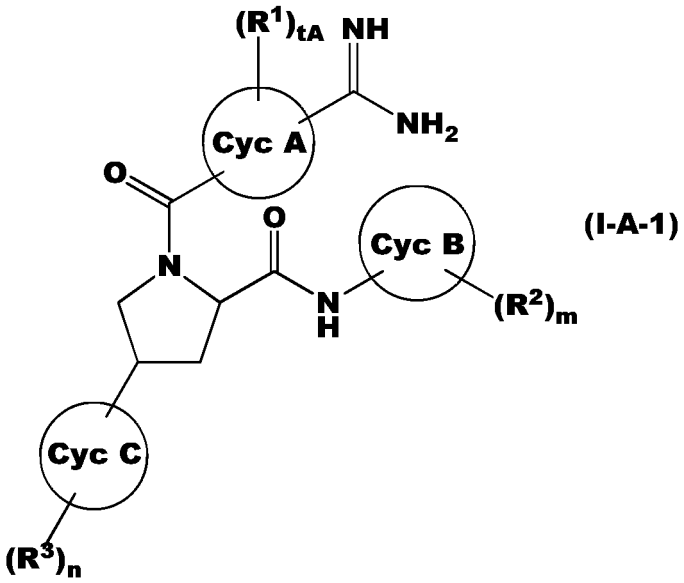
en donde la flecha representa una posición de unión; y
los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente, preferentemente en donde n es 0, o nB es 0 y R^3 representa $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-R^7$ o $-SO_2-NH-R^7$.

Los compuestos adicionales preferidos de fórmula (I-A) incluyen aquellos en los que -Cyc C-$(R^3)_n$ representa



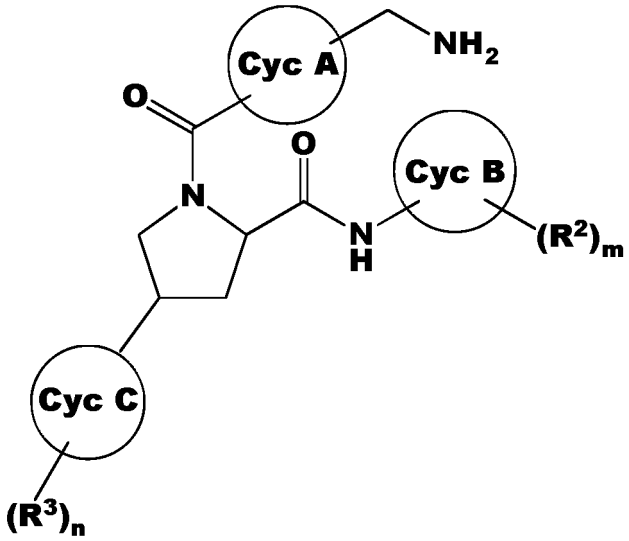
en donde la flecha representa una posición de unión; y
los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente, preferentemente en donde B es 0 y $-SO_2-R^6-R^7$ representa $-SO_2-R^7$ o $-SO_2-NH-R^7$, más preferentemente nB es 0 y $-SO_2-R^6-R^7$ representa $-SO_2$-alquilo C1-4 o $-SO_2$-ciclopropilo.

Los compuestos adicionales preferidos de fórmula (I-A) incluyen un compuesto de (I-A-1):



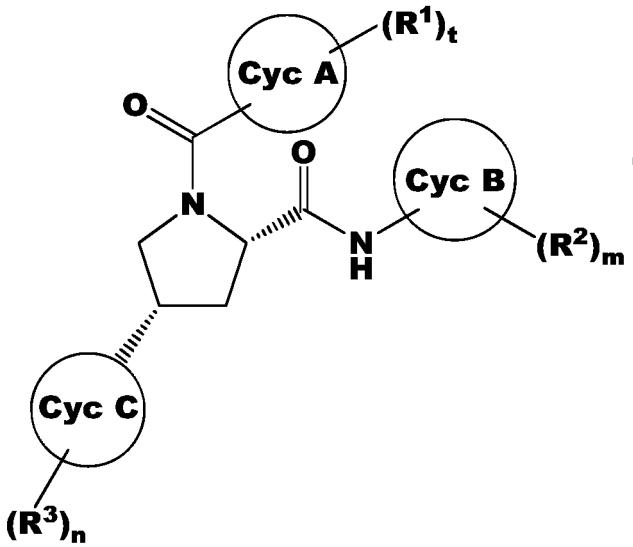
(I-A-1)

en donde tA representa un número entero de 0 o 1, más preferentemente 0 y los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han indicado anteriormente (solos o en cualquier combinación), un compuesto de (I-A-2):



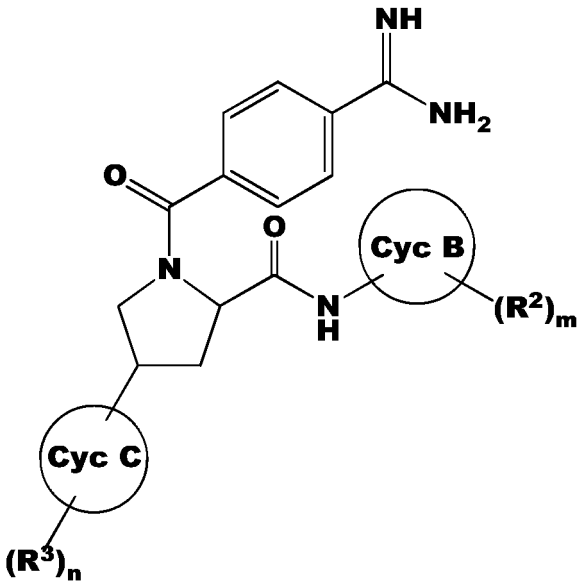
(I-A-2)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han indicado anteriormente (solos o en cualquier combinación), un compuesto de (I-A-3):



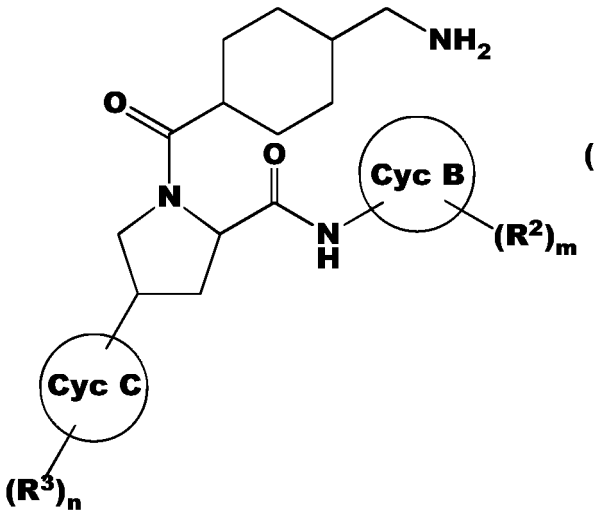
(I-A-3)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han indicado anteriormente (solos o en cualquier combinación), un compuesto de (I-A-4):



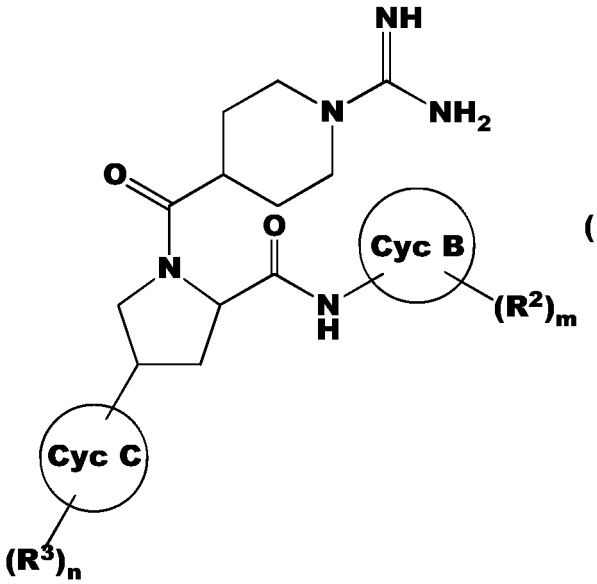
(I-A-4)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han indicado anteriormente (solos o en cualquier combinación), un compuesto de (I-A-5):



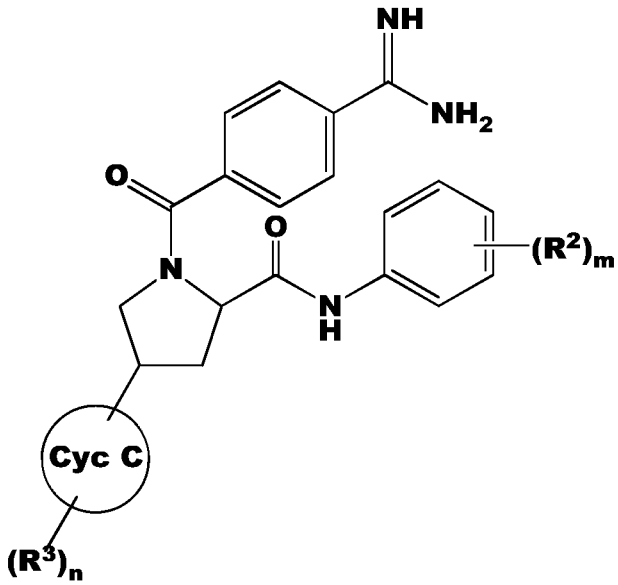
(I-A-5)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han indicado anteriormente (solos o en cualquier combinación), un compuesto de (I-A-6):



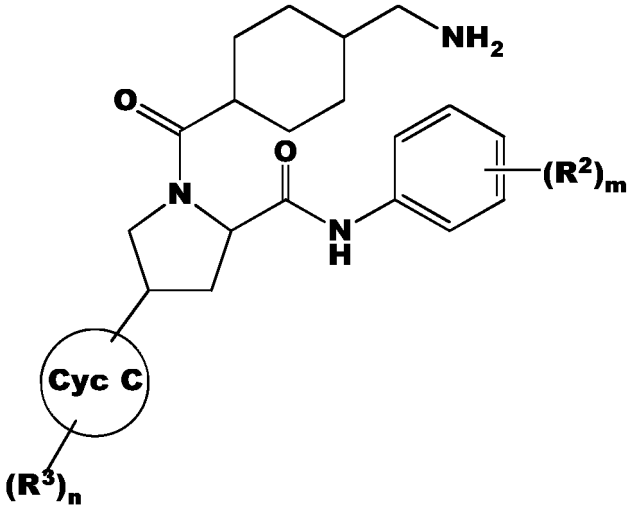
(I-A-6)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han indicado anteriormente (solos o en cualquier combinación), un compuesto de (I-A-7):



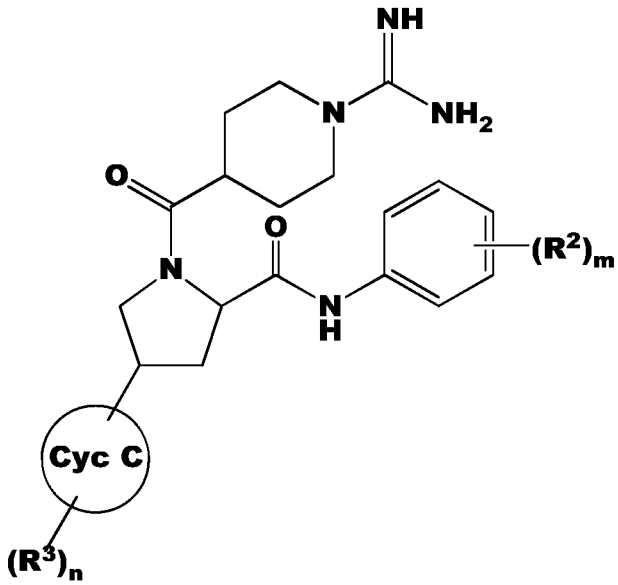
(I-A-7)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han indicado anteriormente (solos o en cualquier combinación), un compuesto de (I-A-8):



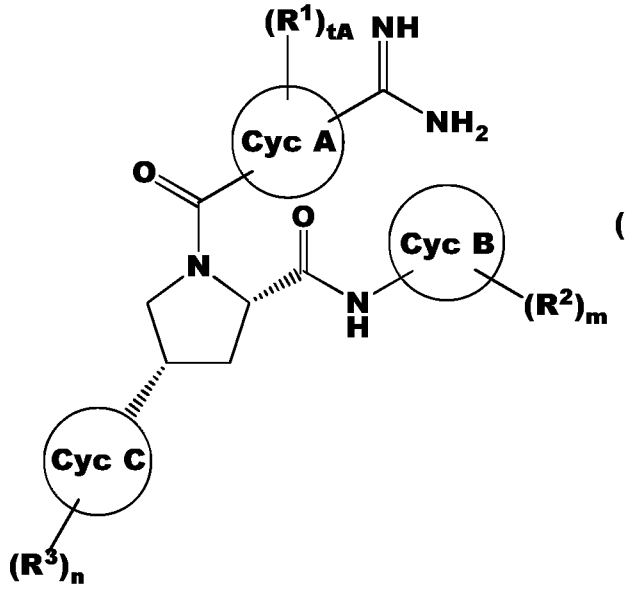
(I-A-8)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han indicado anteriormente (solos o en cualquier combinación), un compuesto de (I-A-9):



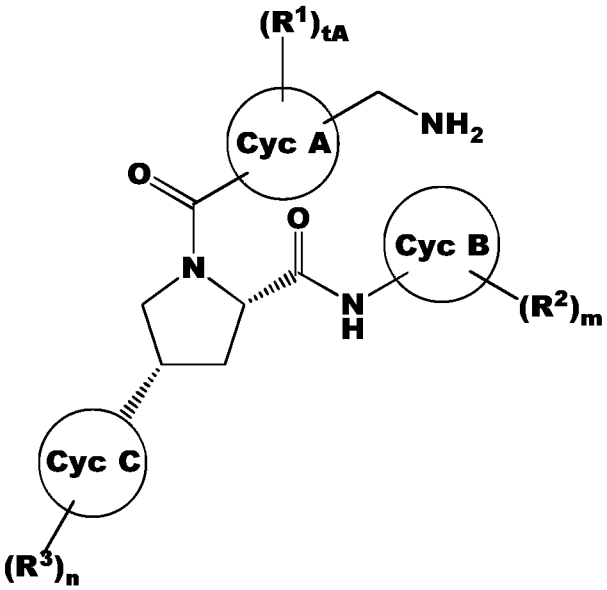
(I-A-9)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han indicado anteriormente (solos o en cualquier combinación), un compuesto de (I-A-10):



(I-A-10)

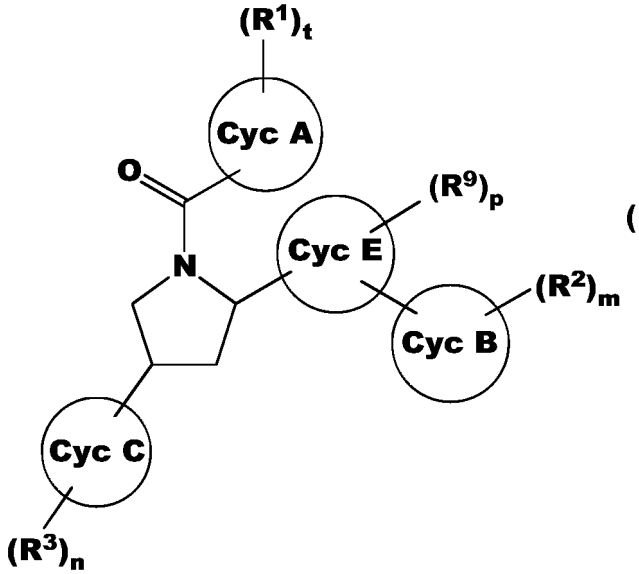
en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han indicado anteriormente (solos o en cualquier combinación), un compuesto de (I-A-11):



(I-A-11)

donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han descrito anteriormente (solos o en cualquier combinación), y similares.

En otra realización, los compuestos preferidos de la presente invención son derivados de piridinona representados por la fórmula (I-B):



(I-B)

en donde los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente. Preferentemente, Cyc A, Cyc B, Cyc C, Cyc E, R^1, t, R^2, m, R^3, n, R^9 y p en la fórmula (I-B) son las opciones preferidas tal como se han descrito anteriormente.

Los compuestos preferidos de fórmula (I-B) son aquellos en los que:

Cyc A representa cicloalquilo C3-C8 o arilo C6-C10;
Cyc B representa arilo C6-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros;
Cyc C representa heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros;
Cyc E representa heteroarilo de 5 a 10 miembros;
cada R^1 representa independientemente heteroarilo de 5 a 10 miembros que puede sustituirse opcionalmente tal como se ha indicado anteriormente, -C(=NH)NH_2, -NH-C(=NH)NH_2, alquilo C1-4, -alquileno C1-4-NH_2 o halógeno;
t representa un número entero de 0, 1 o 2;
cada R^2 representa (1) -COOH, (2) -COOalquilo -C1-4, (3) -NH_2, (4) -NHCOOalquilo-C1-4, (5) halógeno, (6) -SO_2alquilo-C1-4 o (7) -alcoxi C1-4;

m representa un número entero de 0, 1 o 2;
cada R^3 representa independientemente (1) -COO-Me, (2) oxo, (3) -CO-Me, (4) -CO-NH_2, (5) -SO_2-NH_2 o (6) -SO_2-R^6-R^7, en donde R^6 es un enlace o NH y R^7 es preferentemente alquilo C1-4 o Cyc D, en donde Cyc D es preferentemente tal como se ha indicado anteriormente;
n representa un número entero de 0 o 1;
cada R^9 representa halógeno;
p representa un número entero de 0 o 1.

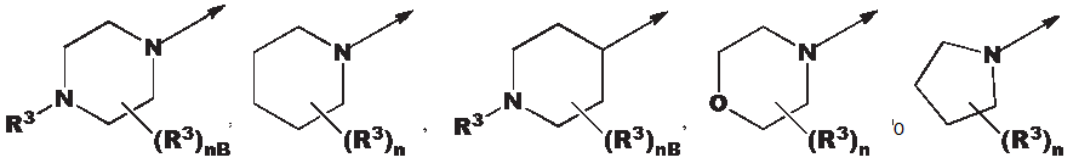
Los compuestos preferidos de fórmula (I-B) incluyen aquellos en los que:

Cyc A representa ciclohexilo, fenilo, piperidinilo o piperazinilo;
Cyc B representa fenilo o piridilo;
Cyc C representa pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo;
Cyc E representa imidazolilo;
cada R^1 representa independientemente tetrazolilo, -C(=NH)NH_2, -NH-C(=NH)NH_2, -CH_2NH_2, metilo, cloro o flúor;
t representa un número entero de 1 o 2;
R^2 representa -COOH, -COOMe, -NH_2, -NHCOOMe, cloro, flúor, -SO_2-Me o metoxi;
m representa un número entero de 1 o 2;
cada R^3 representa independientemente -SO_2-R^6-R^7, en donde R^6 es un enlace o NH y R^7 es preferentemente alquilo C1-4, ciclopropilo o fenilo;
n representa un número entero de 1;
cada R^9 representa cloro;
p representa un número entero de 0 o 1.

Los compuestos adicionales preferidos de fórmula (I-B) incluyen aquellos en los que Cyc A representa ciclohexilo, fenilo, piperidinilo, piperazinilo o indolilo, más preferentemente fenilo, ciclohexilo o piperidinilo y t es 1 y R^1 representa -C(=NH)NH_2, -NH-C(=NH)NH_2 o -CH_2NH_2.

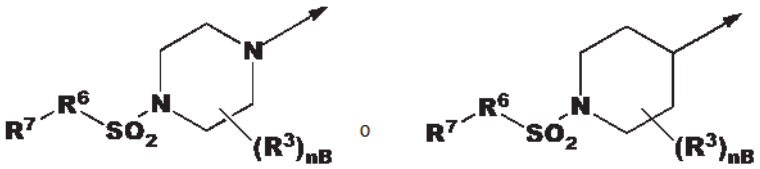
Los compuestos preferidos adicionales de fórmula (I-B) incluyen aquellos en los que Cyc B representa arilo C6-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros, más preferentemente fenilo o piridilo, y m es 1 y R^2 representa (1) -COOH, (2) -COOalquilo -C1-4, (3) -NH_2, (4)-NHCOOalquilo-C1-4, (5) halógeno, (6) -SO_2alquilo-C1-4 o (7) alcoxi C1-4, más preferentemente -COOH, -COOMe, -NH_2, -NHCOOMe, cloro, flúor, -SO_2-Me.

Los compuestos preferidos adicionales de fórmula (I-B) incluyen aquellos en los que -Cyc C-$(R^3)_n$ representa



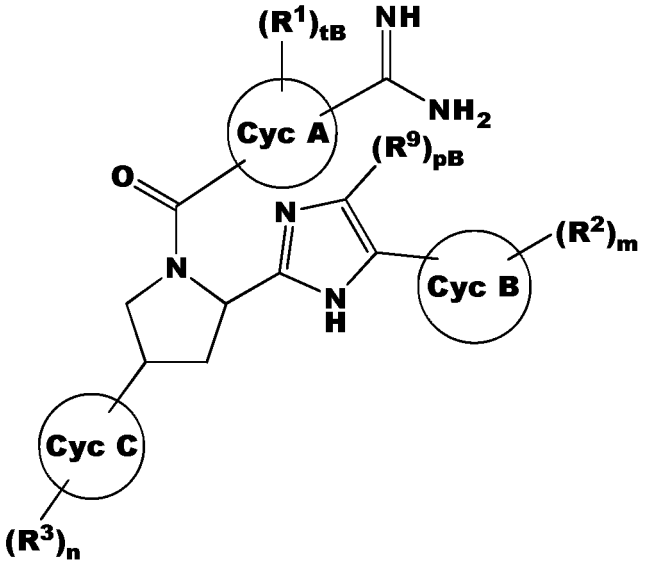
en donde la flecha representa una posición de unión; y
los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente, preferentemente en donde n es 0, o nB es 0 y R^3 representa -SO_2-NH_2, -SO_2-R^7 o -SO_2-NH-R^7.

Los compuestos preferidos adicionales de fórmula (I-B) incluyen aquellos en los que -Cyc C-$(R^3)_n$ representa



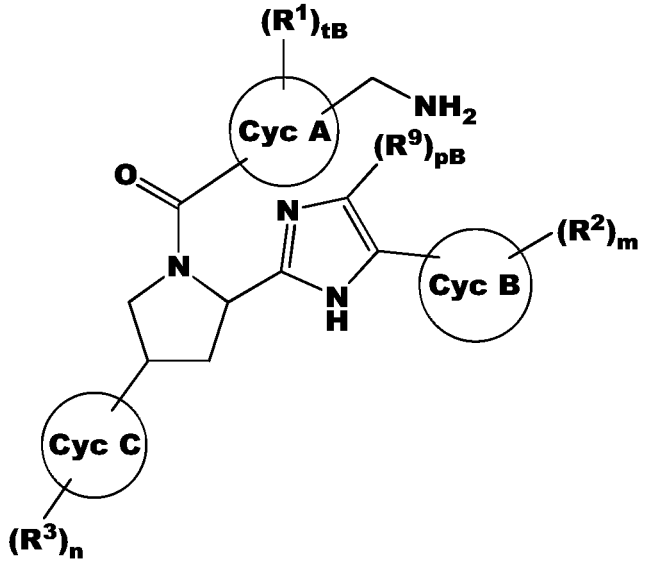
en donde la flecha representa una posición de unión; y
los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente, preferentemente en donde B es 0 y -SO_2-R^6-R^7 representa -SO_2-R^7 o -SO_2-NH-R^7, más preferentemente nB es 0 y -SO_2-R^6-R^7 representa -SO_2-alquilo C1-4 o -SO_2-ciclopropilo.

Los compuestos preferidos adicionales de fórmula (I-B) incluyen un compuesto de (I-B-1):



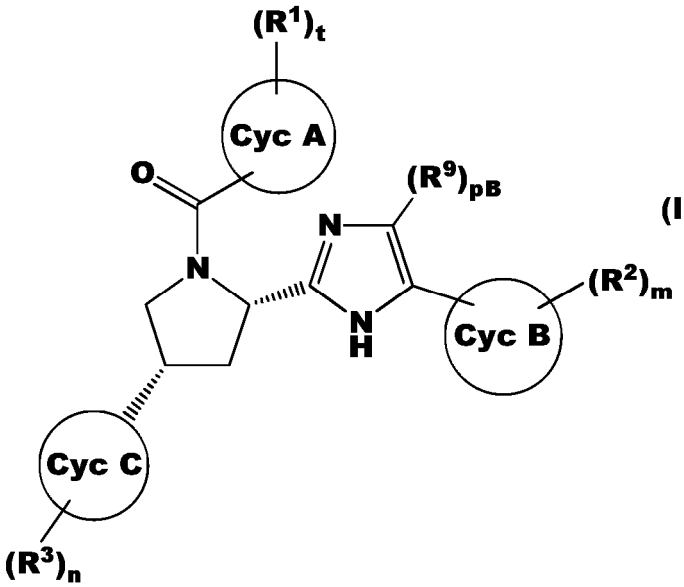
(I-B-1)

en donde tB representa un número entero de 0 o 1, más preferentemente 0, pB representa un número entero de 0 o 1, más preferentemente 0 y los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han indicado anteriormente (solos o en cualquier combinación), un compuesto de (I-B-2):



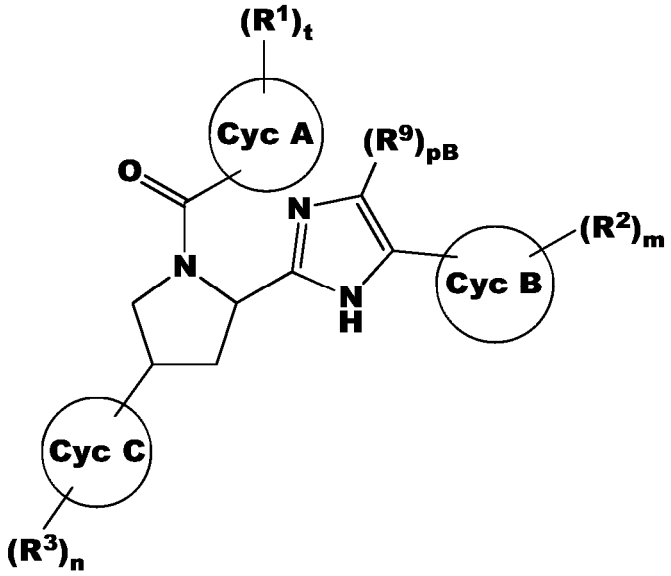
(I-B-2)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han indicado anteriormente (solos o en cualquier combinación), un compuesto de (I-B-3):



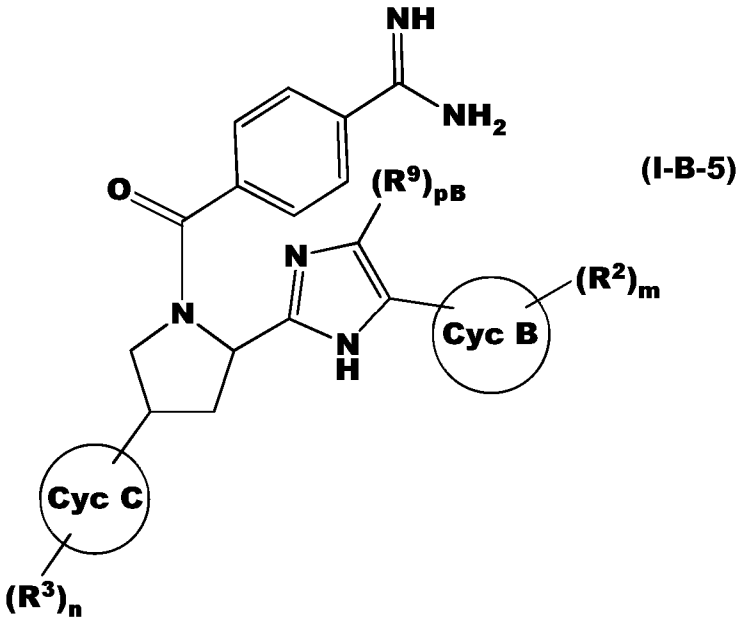
(I-B-3)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han indicado anteriormente (solos o en cualquier combinación), un compuesto de (I-B-4):



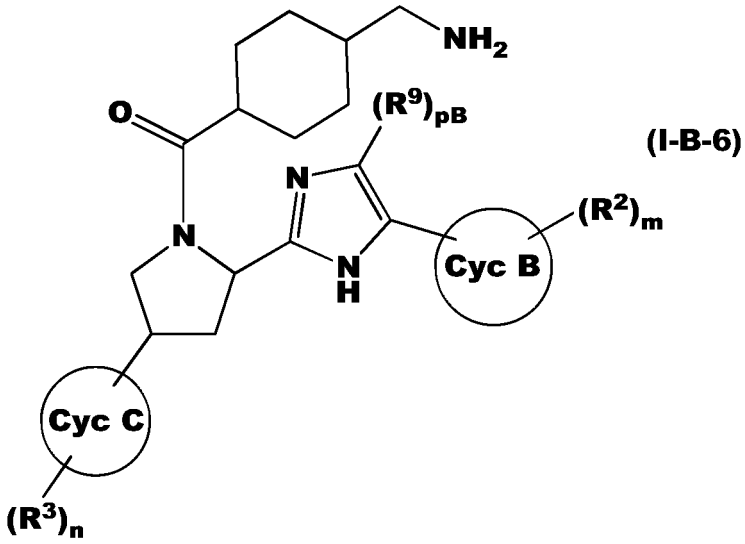
(I-B-4)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han indicado anteriormente (solos o en cualquier combinación), un compuesto de (I-B-5):



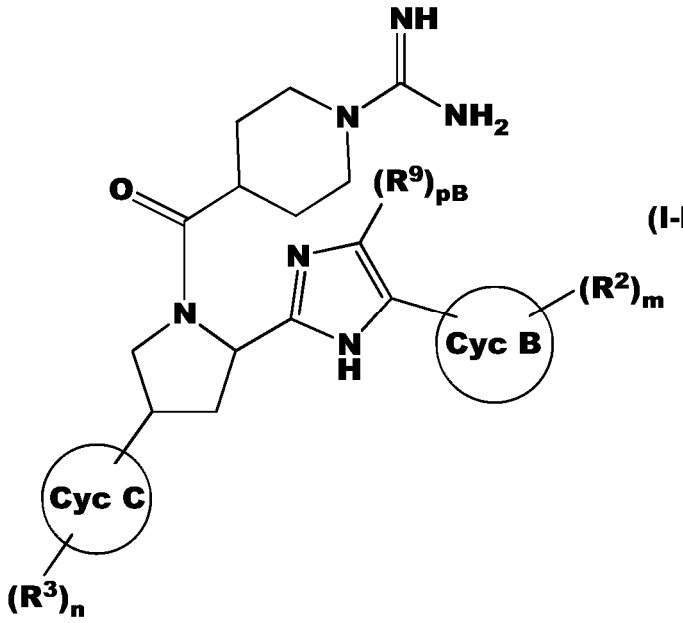
(I-B-5)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han indicado anteriormente (solos o en cualquier combinación), un compuesto de (I-B-6):



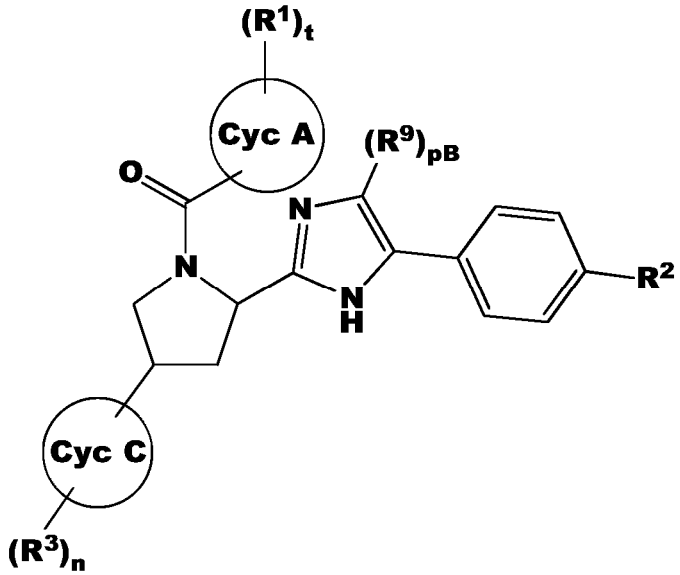
(I-B-6)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han indicado anteriormente (solos o en cualquier combinación), un compuesto de (I-B-7):



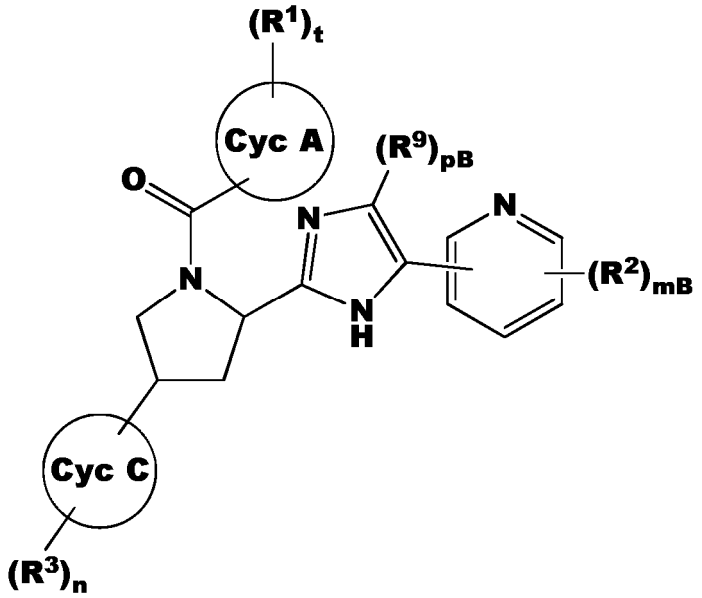
(I-B-7)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han indicado anteriormente (solos o en cualquier combinación), un compuesto de (I-B-8):



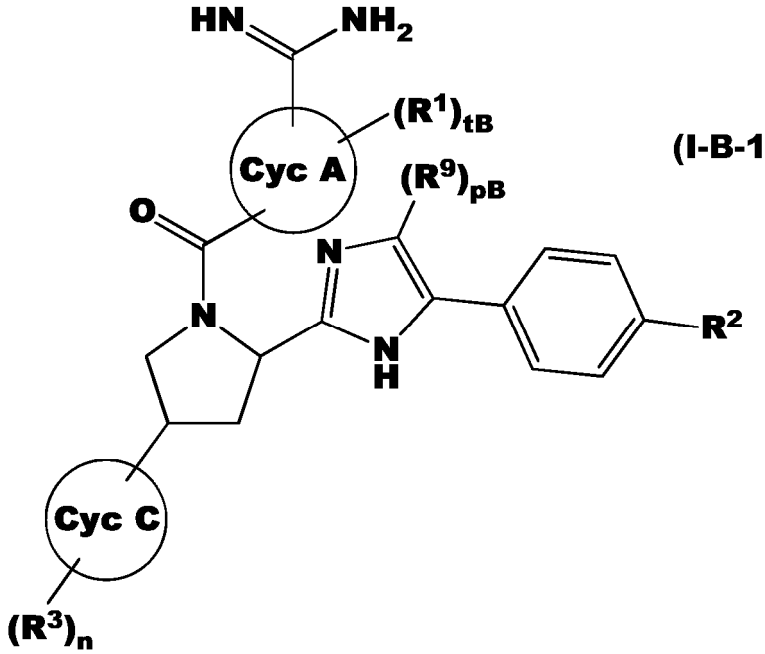
(I-B-8)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han indicado anteriormente (solos o en cualquier combinación), un compuesto de (I-B-9):



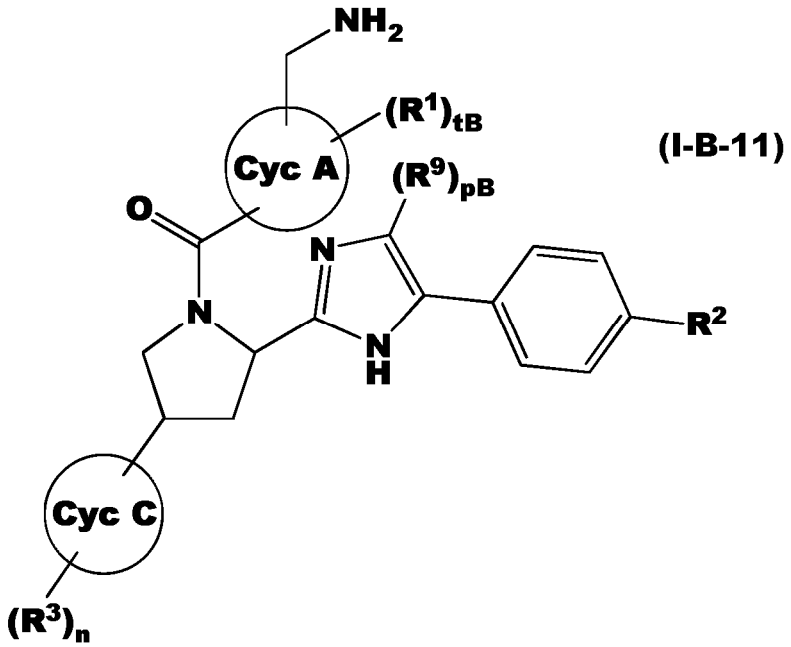
(I-B-9)

en donde mB representa un número entero de 0 a 4, más preferentemente 0 o 1 y los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han descrito anteriormente (solos o en cualquier combinación), un compuesto de (IB-10):



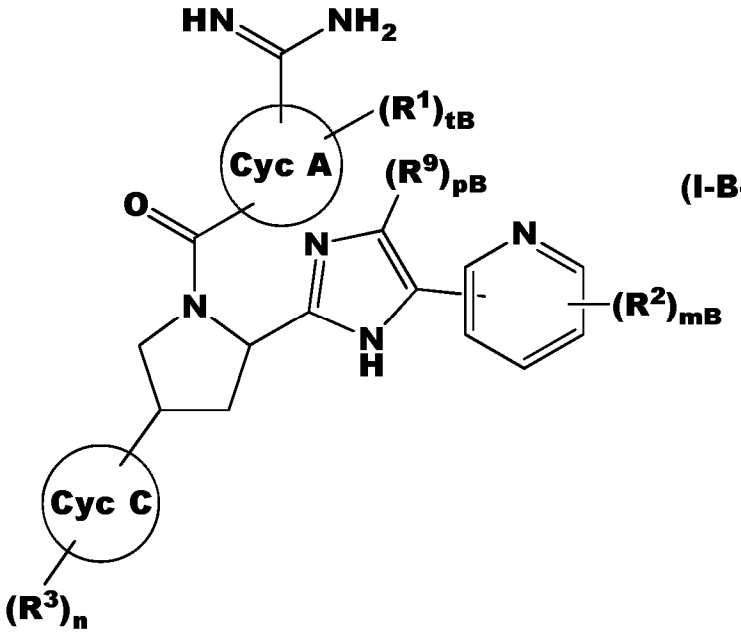
(I-B-10)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han indicado anteriormente (solos o en cualquier combinación), un compuesto de (I-B-29):



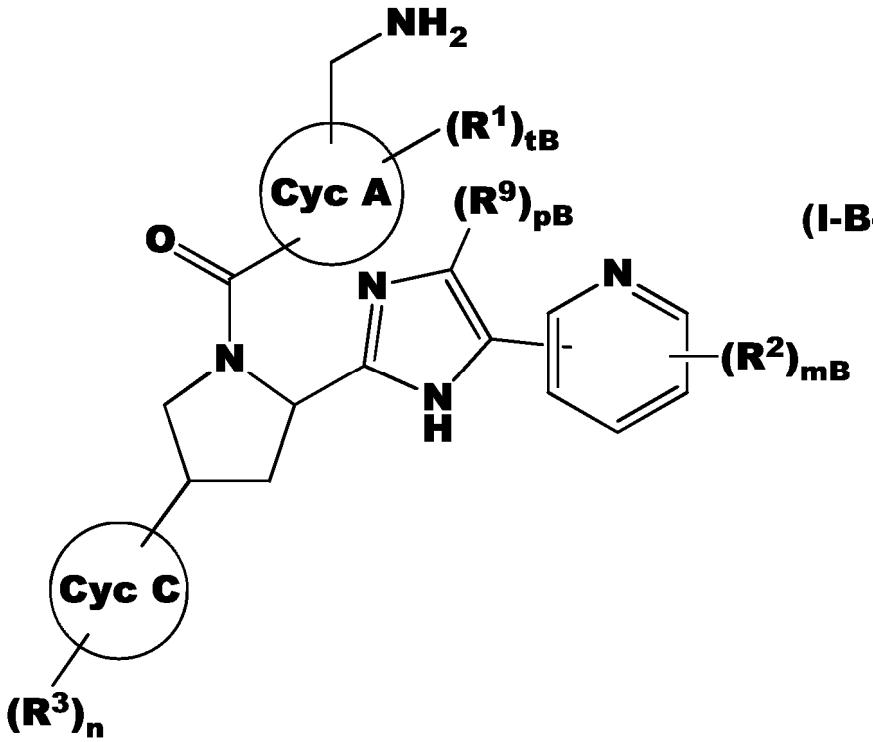
(I-B-11)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han indicado anteriormente (solos o en cualquier combinación), un compuesto de (I-B-12):



(I-B-12)

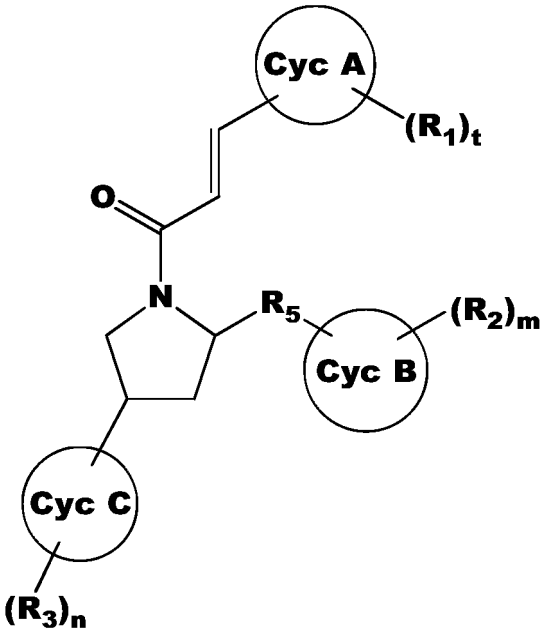
en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han indicado anteriormente (solos o en cualquier combinación), un compuesto de (I-B-130):



(I-B-13)

donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han descrito anteriormente (solos o en cualquier combinación), y similares.

En otra realización, los compuestos preferidos de la presente invención son derivados de piridinona representados por la fórmula (I-C):



(I-C)

en donde los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente. Preferentemente, Cyc A, Cyc B, Cyc C, R^1, t, R^2, m, R^3, n y R^5 en la fórmula (I-C) son las opciones preferidas tal como se han descrito anteriormente.

Los compuestos preferidos de fórmula (I-C) son aquellos en los que:

Cyc A representa cicloalquilo C3-C8 o arilo C6-C10;
Cyc B representa arilo C6-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

Cyc C representa heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros;
cada R^1 representa independientemente heteroarilo de 5 a 10 miembros que puede sustituirse opcionalmente tal como se ha indicado anteriormente, $-C(=NH)NH_2$, $-NH-C(=NH)NH_2$, alquilo C1-4, -alquileno C1-4-NH_2 o halógeno;
t representa un número entero de 0, 1 o 2;
cada R^2 representa (1) -COOH, (2) -COOalquilo -C1-4, (3) $-NH_2$, (4) -NHCOOalquilo-C1-4, (5) halógeno, (6) -SO_2alquilo-C1-4 o (7) -alcoxi C1-4;
m representa un número entero de 0, 1 o 2;
cada R^3 representa independientemente (1) -COO-Me, (2) oxo, (3) -CO-Me, (4) $-CO-NH_2$, (5) $-SO_2-NH_2$ o (6) $-SO_2-R^6-R^7$, en donde R^6 es un enlace o NH y R^7 es preferentemente alquilo C1-4 o Cyc D, en donde Cyc D es preferentemente tal como se ha indicado anteriormente;
n representa un número entero de 0 o 1;
R^5 representa (1) -CONH-, (2) Cyc E o (3) Cyc E sustituido con halógeno.

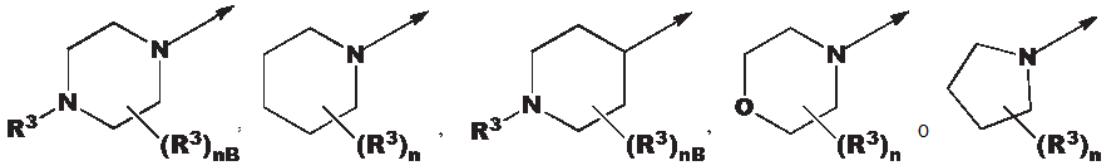
Los compuestos preferidos de fórmula (I-C) incluyen aquellos en los que:

Cyc A representa ciclohexilo, fenilo, piperidinilo o piperazinilo;
Cyc B representa fenilo o piridilo;
Cyc C representa pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo;
cada R^1 representa independientemente tetrazolilo, $-C(=NH)NH_2$, $-NH-C(=NH)NH_2$, $-CH_2NH_2$, metilo, cloro o flúor;
t representa un número entero de 1 o 2;
R^2 representa -COOH, -COOMe, $-NH_2$, -NHCOOMe, cloro, flúor, $-SO_2$-Me o metoxi;
m representa un número entero de 1 o 2;
cada R^3 representa independientemente $-SO_2-R^6-R^7$, en donde R^6 es un enlace o NH y R^7 es preferentemente alquilo C1-4, ciclopropilo o fenilo;
n representa un número entero de 1;
R^5 representa (1) -CONH-, (2) imidazolilo o (3) imidazolilo sustituido con cloro.

Los compuestos preferidos adicionales de fórmula (I-C) incluyen aquellos en los que Cyc A representa ciclohexilo, fenilo, piperidinilo, piperazinilo o indolilo, más preferentemente fenilo, t es 2 y un R^1 representa tetrazolilo que puede sustituirse opcionalmente tal como se ha indicado anteriormente y el otro R^1 representa halógeno.

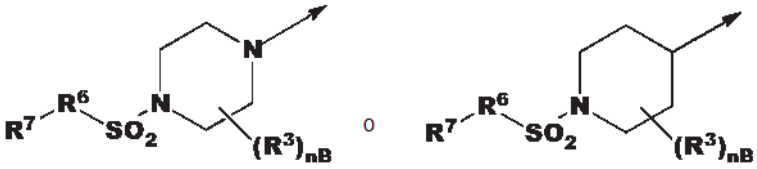
Los compuestos preferidos adicionales de fórmula (I-C) incluyen aquellos en los que Cyc B representa arilo C6-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros, más preferentemente fenilo y m es 1 y R^2 representa (1) -COOH, (2) -COOalquilo -C1-4, (3) $-NH_2$, (4) -NHCOOalquilo-C1-4, (5) halógeno, (6) -SO_2alquilo-C1-4 o (7) alcoxi C1-4, más preferentemente -COOH, -COOMe, -NHCOOMe, cloro, flúor, $-SO_2$-Me o metoxi.

Los compuestos preferidos adicionales de fórmula (I-C) incluyen aquellos en los que -Cyc C-$(R^3)_n$ representa



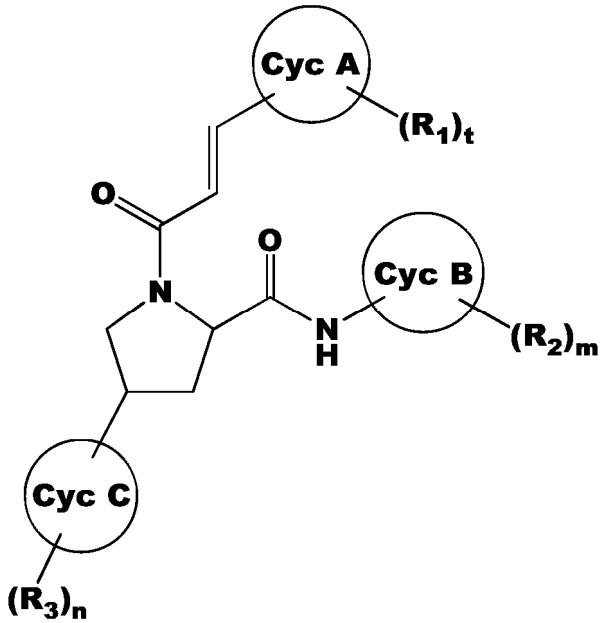
en donde la flecha representa una posición de unión y
los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente, preferentemente en donde n es 0 o nB es 0 y R^3 representa $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-R^7$ o $-SO_2-NH-R^7$.

Los compuestos preferidos adicionales de fórmula (I-C) incluyen aquellos en los que -Cyc C-$(R^3)_n$ representa



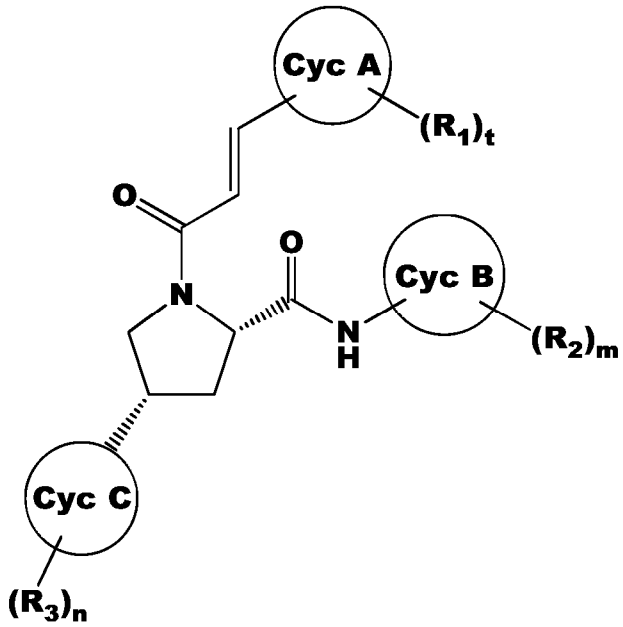
en donde la flecha representa una posición de unión; y
los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente, preferentemente en donde B es 0 y $-SO_2-R^6-R^7$ representa $-SO_2-R^7$ o $-SO_2-NH-R^7$, más preferentemente nB es 0 y $-SO_2-R^6-R^7$ representa $-SO_2$-alquilo C1-4 o $-SO_2$-ciclopropilo.

Los compuestos preferidos adicionales de fórmula (I-C) incluyen un compuesto de (I-C-1):



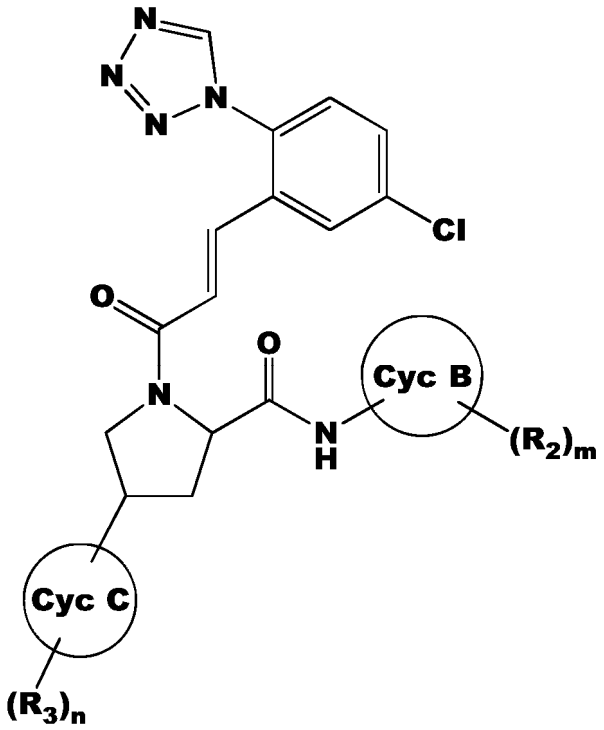
(I-C-1)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han indicado anteriormente (solos o en cualquier combinación), un compuesto de (I-C-2):



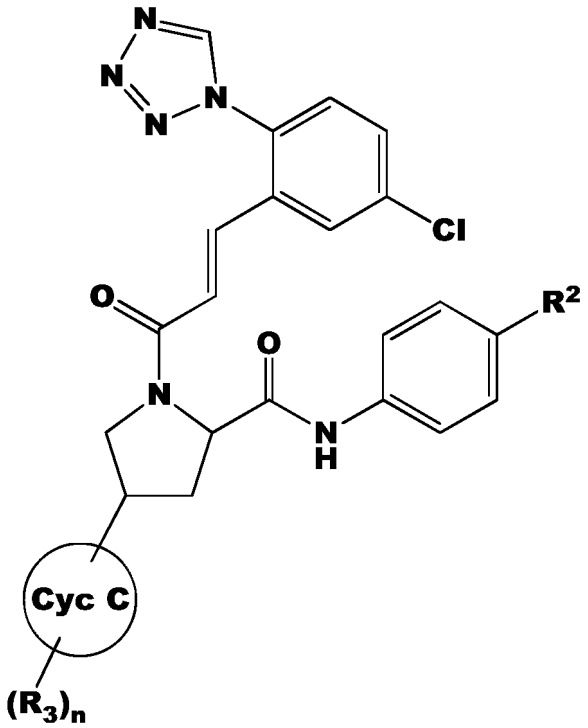
(I-C-2)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han indicado anteriormente (solos o en cualquier combinación), un compuesto de (I-C-3):



(I-C-3)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han indicado anteriormente (solos o en cualquier combinación), un compuesto de (I-C-4):



(I-C-4)

donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas tal como se han descrito anteriormente (solos o en cualquier combinación), y similares.

Tal como se usa en el presente documento, las referencias generales a "compuestos de fórmula (I)" incluyen compuestos de fórmula (I-A), (I-B) y (I-C).

Los compuestos particularmente preferidos de fórmula (I-A) incluyen:

Ácido 4-[({(2S,4S)-1-[(1-carbamimidoil-4-piperidinil)carbonil]-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico.
Ácido 4-[({(2S,4S)-1-(4-carbamimidamidobenzoil)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico.
Ácido 4-[({(2S,4S)-1-(4-carbamimidoilbenzoil)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico,
Ácido 4-[({(2S,4S)-1-{[cis-4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino] benzoico,
Ácido 4-[({(2S,4S)-1-({trans-4-[(1S)-1-aminoetil]ciclohexil}carbonil)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico,
Ácido 4-[({(2S,4S)-1-[(trans-4-carbamimidoilciclohexil)carbonil]-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico,
Ácido 4-[({(2S,4R)-1-[(3-cloro-4-fluoro-1-metil-1H-indol-5-il)carbonil]-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico,
Ácido 4-({[(2S,4S)-1-{[trans-4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-4-(4-morfolinil)-2-pirrolidinil]carbonil}amino)benzoico,
Ácido 4-({[(3'S,5'S)-1'-{[trans-4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-1,3'-bipirrolidin-5'-il]carbonil}amino)benzoico,
Ácido 4-({[(2S,4S)-1-{[trans-4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-4-(1-piperidinil)-2-pirrolidinil]carbonil}amino)benzoico,
Ácido 4-[({(2S,4S)-1-{[trans-4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico,
Ácido 4-[({(2S,4S)-1-{[trans-4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-4-[4-(metoxicarbonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico,
Ácido 4-({[(2S,4S)-4-(4-acetil-1-piperazinil)-1-{[trans-4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-2-pirrolidinil]carbonil}amino)benzoico,
Ácido 4-({[(2S,4S)-1-{[trans-4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-4-(4-carbamoil-1-piperazinil)-2-pirrolidinil]carbonil}amino)benzoico,
Ácido 4-({[(2S,4S)-1-{[trans-4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-4-(3-oxo-1-piperazinil)-2-pirrolidinil]carbonil}amino}benzoico,
(2S,4S)-1-[(3-cloro-1H-indol-5-il)carbonil]-4-[4-(ciclopropilsulfonil)-1-piperazinil]-N-fenil-2-pirrolidincarboxamida,
Ácido 4-[({(2S,4S)-1-{[trans-4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-4-[4-(cidopropilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico,
Ácido 4-[({(2S,4S)-1-{[4-(aminometil)-1-piperidinil]carbonil}-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico,
Ácido 4-[({(2S,4S)-1-[(4-carbamimidoil-1-piperazinil)carbonil]-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico,
Ácido 4-[({(2S,4S)-1-{[trans-4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-4-[4-(etilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico,
Ácido 4-[({(2S,4R)-1-[(1-carbamimidoil-4-piperidinil)carbonil]-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico,
Ácido 4-[({(2S,4R)-1-(4-carbamimidoilbenzoil)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico,
4-[({(2S,4S)-1-(4-{N'-[(benciloxi)carbonil]carbamimidoil}benzoil)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoato de bencilo,
4-[({(2S,4S)-1-(4-carbamimidoilbenzoil)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoato de etilo,
4-[({(2S,4S)-1-(4-cianobenzoil)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoate de bencilo y
4-[({(2S,4S)-1-[4-(N'-hidroxicarbamimidoil)benzoil]-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoato de bencilo

sales de los mismos, N-óxidos de los mismos y solvatos de los mismos.

Los compuestos particularmente preferidos de fórmula (I-B) incluyen:

[4-(2-{(2S,4R)-1-[(1-carbamimidoil-4-piperidinil)carbonil]-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
[4-(2-{(2S,4R)-1-(4-carbamimidoilbenzoil)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
[4-(2-{(2S,4R)-1-[(1-carbamimidoil-4-piperidinil)carbonil]-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
[4-(2-{(2S,4R)-1-(4-carbamimidoilbenzoil)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
[4-(2-{(2S,4R)-1-{[cis-4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,

[4-(2-{(2S,4R)-1-[(4-carbamimidoil-1-piperazinil)carbonil]-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
[4-(2-{(2S,4R)-1-(4-carbamimidamidobenzoil)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
[4-(2-{(2S,4R)-1-(4-carbamimidamidobenzoil)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
[4-(2-{(2S,4R)-1-({trans-4-[(1S)-1-aminoetil]ciclohexil}carbonil)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
[4-(4-cloro-2-{(2S,4R)-1-({4-[(metilamino)metil]ciclohexil}carbonil)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
[4-(2-{(2S,4R)-1-({trans-4-[(1S)-1-aminoetil]ciclohexil}carbonil)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
[4-(2-{(2S,4S)-1-(4-carbamimidoilbenzoil)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
[4-(2-{(2S,4S)-1-[(1-carbamimidoil-4-piperidinil)carbonil]-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
[4-(2-{(2S,4S)-1-[(1-carbamimidoil-4-piperidinil)carbonil]-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
(3-cloro-4-fluoro-1-metil-1H-indol-5-il)[(2S,4S)-2-(4-cloro-5-fenil-1H-imidazol-2-il)-4-(4-morfolinil)-1-pirrolidinil]metanona,
[4-(4-cloro-2-{(2S,4R)-1-[(3-cloro-4-fluoro-1-metil-1H-indol-5-il)carbonil]-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
[4-(2-{(2S,4R)-1-{[4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-1-[(2S,4S)-4-(4-morfolinil)-2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil]-2-propen-1-ona,
[4-(2-{(2S,4R)-1-{[4-(aminometil)-1-piperidinil]carbonil}-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
(2E)-1-[(2S,4S)-2-(4-cloro-5-fenil-1H-imidazol-2-il)-4-(4-morfolinil)-1-pirrolidinil]-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propen-1-ona y
4-[(2S,4R)-2-[5-(6-amino-3-piridil)-1H-imidazol-2-il]-4-(1-metilsulfonil-4-piperidil)pirrolidin-1-carbonil]piperidin-1-carboxamidina,
sales de los mismos, N-óxidos de los mismos y solvatos de los mismos.

Los compuestos particularmente preferidos de fórmula (I-C) incluyen:

Ácido 4-[({(2S,4R)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico,
[4-(4-cloro-2-{(2S,4R)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil] carbamato de metilo,
4-({[(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-(4-morfolinil)-2-pirrolidinil]carbonil}amino)benzoato de metilo,
Ácido 4-({[(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-(4-morfolinil)-2-pirrolidinil]carbonil}amino)benzoico,
(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-N-fenil-4-(4-sulfamoil-1-piperazinil)-2-pirrolidincarboxamida,
(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-N-fenil-4-[4-(fenilsulfonil)-1-piperazi-nil]-2-pirrolidincarboxamida,
(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-4-(4-morfolinil)-2-pirrolidincarboxamida,
(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-(4-morfolinil)-N-(3-piridinil)-2-pirrolidincarboxamida,
(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-[(3S)-3-metil-4-sulfamoil-1-piperazinil]-N-fenil-2-pirrolidincarboxamida,
(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-N-(4-metoxifenil)-4-(4-morfolinil)-2-pirrolidincarboxamida,
(3R,3'S,5'S)-1'-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-N-fenil-3-(sulfamoilamino)-1,3'-bipirrolidin-5'-carboxamida,
(2S,4S)-N-(1H-benzotriazol-6-il)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-(4-morfolinil)-2-pirrolidincarboxamida,
(2S,4S)-N-(3-clorofenil)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-(4-morfolinil)-2-pirrolidincarboxamida,
(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-1-[(2S,4S)-4-(4-morfolinil)-2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil]-2-propen-1-ona,
(2E)-1-[(2S,4S)-2-(4-cloro-5-fenil-1H-imidazol-2-il)-4-(4-morfolinil)-1-pirrolidinil]-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propen-1-ona,

(2S,4S)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-(4-morfolinil)-2-pirrolidincarboxamida y
(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-(4-morfolinil)-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2-pirrolidincarboxamida,
sales de los mismos, N-óxidos de los mismos y solvatos de los mismos.

Los compuestos de la presente invención que contienen uno o más centros quirales pueden usarse en forma enantioméricamente o diastereoméricamente pura o en forma de una mezcla de isómeros. Para evitar toda duda, los compuestos de la invención pueden usarse en cualquier forma tautomérica.

A menos que se mencione específicamente de otro modo, todos los isómeros están incluidos en la presente invención. Por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi y alquiltío pueden ser de cadena lineal o ramificados. Además, todos los isómeros debidos al doble enlace, anillo y anillo condensado (formas E-, Z-, *cis*- y *trans*), isómeros debidos a la presencia de carbonos asimétricos, etc. (configuración R-, S-, α- y β, enantiómero y diastereómero), sustancias ópticamente activas que tienen rotación óptica (formas D-, L-, d- y l-), compuestos polares por separación cromatográfica (compuestos más polares y compuestos menos polares), compuestos en equilibrio, isómeros rotacionales, y mezclas de los mismos en cualquier proporción y una mezcla racémica están incluidos en la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, el símbolo representa configuración α, el símbolo representa configuración β y el símbolo representa configuración α, configuración β o una mezcla de ambas. No hay ninguna limitación particular a la proporción de configuración α y configuración β en la mezcla.

SALES:

La sal del compuesto de fórmula (I) incluye todas las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables. En referencia a las sales farmacéuticamente aceptables, se prefieren aquellas que tengan menor toxicidad y sean solubles en agua. Los ejemplos de sales apropiadas del compuesto de fórmula (I) son sal con metales alcalinos (tales como potasio, sodio y litio), sal con metales alcalinotérreos (tales como calcio y magnesio), sal de amonio (tal como sal de amonio, sal de tetrametilamonio y sal de tetrabutilamonio), sal con amina orgánica (tal como trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fentilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil) metilamina, lisina, arginina y N-metil-D-glucamina) y sal de adición de ácido (tal como sal de ácido inorgánico (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato y nitrato) y sal de ácido orgánico (por ejemplo, formiato, acetato, trifluoroacetato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isotionato, glucuronato y gluconato), etc.). La sal del compuesto de la presente invención también incluye solvatos y también solvatos con la sal de metal alcalino(térreo) anteriormente mencionada, sal de amonio, sal de amina orgánica y sal de adición de ácido. El solvato es preferentemente de baja toxicidad e hidrosoluble. Los ejemplos de un solvato adecuado son solvatos con agua y con un disolvente alcohólico (tal como etanol). Los compuestos de la presente invención se convierten en sales de baja toxicidad o farmacéuticamente aceptables por métodos conocidos.

Además, la sal incluye una sal de amonio cuaternario. La sal de amonio cuaternario del compuesto representado por la fórmula (I) es el compuesto en donde el nitrógeno de los compuestos representados por la fórmula (I) se cuaterniza mediante R^0 (R^0 es alquilo C1-8 o alquilo C1-8 sustituido con fenilo).

La sal también incluye un N-óxido. El compuesto de la presente invención puede convertirse en un N-óxido por métodos conocidos. El N-óxido es el compuesto en el que el nitrógeno del compuesto representado por la fórmula (I) está oxidado.

Profármacos:

Un profármaco del compuesto de formula (I) significa un compuesto que se convierte en el compuesto de fórmula (I) mediante reacción con una enzima, ácido gástrico o similar en el cuerpo vivo. Por ejemplo, respecto a un profármaco del compuesto de fórmula (I), cuando el compuesto de formula (I) tiene un grupo amino, los compuestos en los que el grupo amino está, por ejemplo, acilado, alquilado o fosforilado (por ejemplo los compuestos en los que el grupo amino del compuesto de formula (I) está eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado, acetoximetilado, *terc*-butilado, etc.); cuando el compuesto de formula (I) tiene un grupo hidroxilo, los compuestos en los que el grupo hidroxilo está, por ejemplo acilado, alquilado, fosforilado o borado (por ejemplo los compuestos en los que el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (I) está acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado o dimetilaminometil-carbonilado); cuando el compuesto de fórmula (I) tiene un grupo amidino, los compuestos en los que el grupo amidino está, por ejemplo, hidroxilados, eterificados o carbamados (por ejemplo los compuestos en los que el grupo amidino del compuesto de fórmula (I) está N,N'-dihidroxilado, N-metoxicarbonilado, N-2,2,2-tricloroetoxicarbonilado, N-etiltiocarbonilado, N- benciloxicarbonilado, N-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-en-1-il)-

metoxicarbonilado, N-fenoxicarbonilado, N-(4-fluorofenoxi)carbonilado, N-(4-metoxifenoxi)carbonilado, 1-acetoxietoxicarbonilado, N-etoxcarboniloxilado, etc.); y cuando el compuesto de fórmula (I) tiene un grupo carboxilo, los compuestos en los que el grupo carboxilo está, por ejemplo, esterificado o amidado (por ejemplo los compuestos en los que el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (I) se convierte en etiléster, feniléster, carboximetiléster, dimetilaminometiléster, pivaloiloximetiléster, etoxicarboniloxietiléster, ftalidiléster, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metiléster, ciclohexiloxicarboniletiléster o metilamida). Dichos compuestos pueden producirse mediante un método conocido en sí mismo. El profármaco del compuesto de fórmula (I) puede ser tanto un hidrato como un no hidrato. Un profármaco del compuesto de fórmula (I) puede ser también un compuesto que se convierte en el compuesto de fórmula (I) en condiciones fisiológicas como se describe en "Iyakuhin no kaihatsu, Vol.7 (Bunshi-sekkei), páginas 163-198 (Hirokawa-Shoten), 1990". Además, el compuesto de formula (I) también puede etiquetarse con un radioisótopo (tal como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, ^{125}I, etc.).

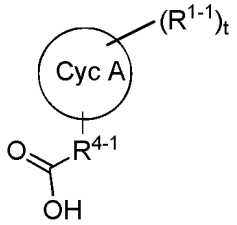
PROCESOS PARA LA PREPARACIÓN DEL COMPUESTO DE LA PRESENTE INVENCIÓN:

Los compuestos de la invención pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción.

El compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) puede prepararse por métodos conocidos, por ejemplo, un método que combina los siguientes métodos, el método de acuerdo con estos métodos, los métodos descritos en los ejemplos y/o métodos descritos en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999), etc., los cuales están modificados de manera apropiada en cada método de preparación siguiente. Se pueden usar sales de los materiales de partida.

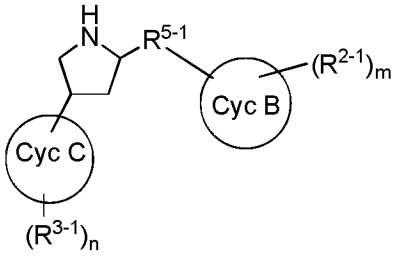
También se reconocerá que otra consideración principal en el planteamiento de cualquier ruta de síntesis en este campo es la selección juiciosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la invención. Las reacciones de protección pueden llevarse a cabo por los métodos descritos, por ejemplo, en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Nueva York, 1999.

El compuesto de fórmula (I) puede prepararse a partir de un compuesto representado por la fórmula (II):



(II)

en donde R^{1-1} y R^{4-1} tienen los mismos significados que R^1 y R^4 respectivamente. Cuando están presentes grupos carboxilo o amino adicionales, estos están protegidos, si la protección es necesaria, durante el proceso de amidación con un compuesto representado por la fórmula (III):



(III)

en donde R^{2-1}, R^{3-1} y R^{5-1} tienen los mismos significados que R^2, R^3 y R^5 respectivamente. Cuyo están presentes grupos carboxilo, hidroxi o amino adicionales, estos están protegidos si la protección es necesaria.

La reacción de amidación es bien conocida. Por ejemplo, la reacción del compuesto representado por la fórmula (II) con el compuesto representado por la fórmula (III) en donde todos los símbolos tienen el mismo significado descrito anteriormente se ejemplifica mediante:

(1) Un procedimiento de reacción con el uso de un haluro de ácido,
(2) Un procedimiento de reacción con el uso de una mezcla de anhídrido de ácido y
(3) Un procedimiento de reacción con el uso de un agente de condensación.

En referencia especialmente a estos procedimientos de reacción,

(1) el procedimiento de reacción que utiliza un haluro de ácido en la práctica se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar un ácido carboxílico con un agente de halogenación ácido (por ejemplo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, etc.) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, etc.) a una temperatura de aproximadamente -20 ℃ a la temperatura de reflujo, seguido de reacción del haluro de ácido resultante con una amina en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo, etc.) o sin disolvente en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilanilina, 4-dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina, etc.) a una temperatura de aproximadamente 0 a 40 ℃. Como alternativa, el procedimiento puede realizarse haciendo reaccionar el haluro ácido resultante con una amina en un disolvente orgánico (por ejemplo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, diclorometano, etc.) en presencia o ausencia de un catalizador de transferencia de fase (por ejemplo, cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de trietilbencilamonio, cloruro de tri-n-octilmetilamonio, cloruro de trimetildecilamonio, cloruro de tetrametilamonio, cloruro de trimetildecilamonio, cloruro de tetrametilamonio, etc.) a una temperatura de aproximadamente 0 a 40 ℃, mientras se usa una solución alcalina acuosa (por ejemplo, una solución acuosa de bicarbonato sódico o hidróxido sódico, etc.).
(2) El procedimiento de reacción que utiliza una mezcla de anhídrido ácido en la práctica se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar un ácido carboxílico con un haluro de ácido (por ejemplo, cloruro de pivaloílo, cloruro de tosilo, cloruro de mesilo, etc.) o un derivado de ácido (por ejemplo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo, etc.) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.) o sin disolvente en presencia de base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilanilina, 4-dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina, etc.) a una temperatura de aproximadamente 0 a 40 ℃, seguido de reacción de la mezcla resultante del anhídrido de ácido con una amina en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, dicloroetano, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.) a una temperatura de aproximadamente 0 a 40 ℃.
(3) El procedimiento de reacción con el uso de un agente de condensación se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar un ácido carboxílico con una amina en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.) o sin disolvente en presencia o ausencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, dimetilamina, 4-dimetilaminopiridina, etc.), con la utilización de un agente de condensación (por ejemplo, 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, anhídrido del ácido 1,1'-propilfosfónico (anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico, PPA), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), etc.) y con o sin utilización de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), a una temperatura de aproximadamente 0 a 40 ℃.

En el transcurso de la síntesis del compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I), la reacción de desprotección puede realizarse en una etapa de síntesis adecuada en la que están presentes grupos protectores de grupos carboxilo, hidroxi o amino.

Las reacciones de desprotección de grupos protectores de grupos carboxilo, hidroxi o amino son bien conocidas e incluyen, por ejemplo,

(1) una reacción de desprotección por hidrólisis alcalina,
(2) una desprotección en condiciones ácidas,
(3) una reacción de desprotección por hidrogenolisis,
(4) una reacción de desprotección de un grupo sililo,
(5) una reacción de desprotección utilizando un metal,
(6) una reacción de desprotección utilizando un complejo metálico, etc.

Para explicar estos métodos en detalle:

(1) La reacción de desprotección por hidrólisis alcalina se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (metanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc.) usando un hidróxido de metales alcalinos (hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, etc.), un hidróxido de metales alcalinotérreos (hidróxido de bario, hidróxido de calcio, etc.), carbonato (carbonato sódico, carbonato potásico, etc.) o una solución de los mismos o una mezcla de los mismos a una temperatura de 0 a 40 ℃.
(2) La reacción de desprotección en condiciones ácidas se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (diclorometano, cloroformo, 1,4-dioxano, acetato de etilo, anisol, etc.), utilizando un ácido orgánico (ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc.) o un ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.) o una mezcla de los mismos (ácido bromhídrico/ácido acético, etc.) en presencia o ausencia de 2,2,2-trifluoroetanol a una temperatura de 0 a 100 ℃.
(3) La reacción de desprotección por hidrogenolisis, por ejemplo, se lleva a cabo en un disolvente (por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, éter dietílico, etc.; alcoholes tales como metanol, etanol, etc.; bencenos tales como benceno, tolueno, etc.; cetonas, tales como acetona, metil etil cetona, etc.; nitrilos tales como acetonitrilo, etc.; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.; agua, acetato de etilo, ácido acético o una mezcla de dos o más de los mismos, etc.) en presencia de un catalizador (paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino, níquel Raney, etc.) en una atmósfera

de hidrógeno a presión normal o aumentada o en presencia de formiato amónico a una temperatura de 0 a 200 ℃.

(4) La reacción desprotección de un grupo sililo, por ejemplo, se lleva a cabo en un disolvente orgánico soluble en agua (tetrahidrofurano, acetonitrilo, etc.) utilizando fluoruro de tetrabutilamonio a una temperatura de 0 a 40 ℃.

(5) La reacción de desprotección usando un metal se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente ácido (ácido acético, un tampón de pH de 4,2 a 7,2 o una mezcla de la solución de los mismos y un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, etc.) en presencia de polvo de cinc a una temperatura de 0 a 40 ℃, opcionalmente con ultrasonidos.

(6) La reacción de desprotección usando un complejo metálico se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (diclorometano, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, 1,4-dioxano, etanol, etc.), agua o una mezcla de los mismos, en presencia de un reactivo de inmovilización (hidruro de tributilestaño, trietilsilano, dimedona, morfolina, dietilamina, pirrolidina, ácido 1,3-dimetilbarbitúrico, etc.), un ácido orgánico (ácido acético, ácido fórmico, ácido 2-etilhexan-carboxílico, etc.) y/o una sal de un ácido orgánico (2-etilhexanoato de sodio, 2-etilhexanoato de potasio, etc.) en presencia o ausencia de un reactivo de fosfina (trifenilfosfina, etc.) utilizando un complejo metálico (tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(N), acetato de paladio (II), cloruro de tris(trifenilfosfina) rodio (I), etc.) a una temperatura de 0 a 40 ℃.

Además de lo anterior, las reacciones de desprotección pueden realizarse por los métodos descritos, por ejemplo, en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Nueva York, 1999.

Un grupo protector para carboxilo incluye, por ejemplo, metilo, etilo, alilo, *terc*-butilo, tricloroetilo, bencilo (Bn), fenacilo, p-metoxibencilo, tritilo, 2-clorotritilo o un transportador sólido que contiene estas estructuras, etc.

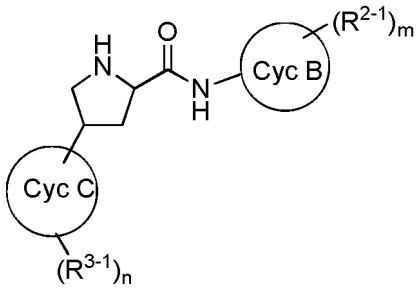
Un grupo protector para hidroxi incluye, por ejemplo, metilo (Me), tritilo (Tr), metoximetilo (MOM), 1-etoxietilo (EE), metoxietoximetilo (MEM), 2-tetrahidropiranilo (THP), trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), *terc*-butildimetilsililo (TBDMS), *terc*-butildifenilsililo (TBDPS), acetilo (Ac), pivaloílo (Pv), benzoílo (Bz), bencilo (Bn), p-metoxi-bencilo (PMB), aliloxicarbonilo (Alloc) o 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc), etc.

Un grupo protector para amino incluye, por ejemplo, benciloxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, aliloxicarbonilo (Alloc), 1-metil-1-(4-bifenil)etoxicarbonilo (Bpoc), trifluoroacetilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo (FMoc), bencilo (Bn), p-metoxibencilo, benciloximetilo (BOM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), etc.

Los grupos protectores para un grupo carboxilo, hidroxi o amino no se limitan a los descritos anteriormente, sino que incluyen grupos que se desprotegen de una manera fácil y selectiva. Por ejemplo, los grupos descritos en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Nueva York, 1999.

Como se entiende fácilmente por los expertos en la materia, el compuesto diana de la presente invención puede prepararse fácilmente seleccionando estas reacciones de desprotección.

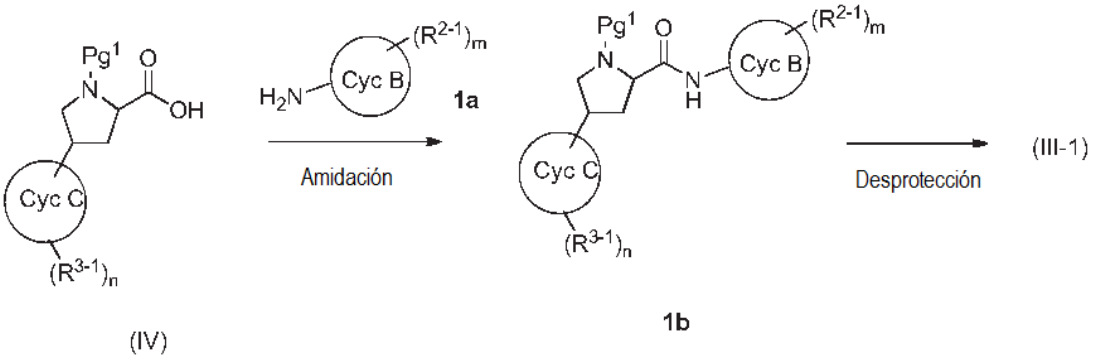
1) El compuesto de fórmula (III) en donde R^{5-1} representa una carboxiamida que está unida a Cyc B en un átomo de nitrógeno, es decir, un compuesto representado por la fórmula (III-1):



(III-1)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, puede prepararse como se ha indicado en el esquema de reacción 1:

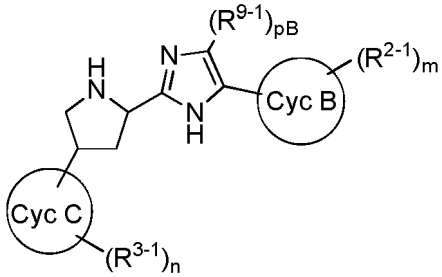
Esquema de reacción 1



en donde Pg^1 representa un grupo protector para amino descrito anteriormente y los otros símbolos tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

En el esquema de reacción 1, el compuesto representado por la fórmula (IV) y el compuesto de amina representado por la fórmula 1a pueden condensarse para producir el compuesto representado por la fórmula 1b por una reacción de amidación tal como se ha descrito anteriormente. El compuesto representado por la fórmula 1b puede convertirse en el compuesto de amina representado por la fórmula (III-1) por una reacción de desprotección tal como se ha descrito anteriormente.

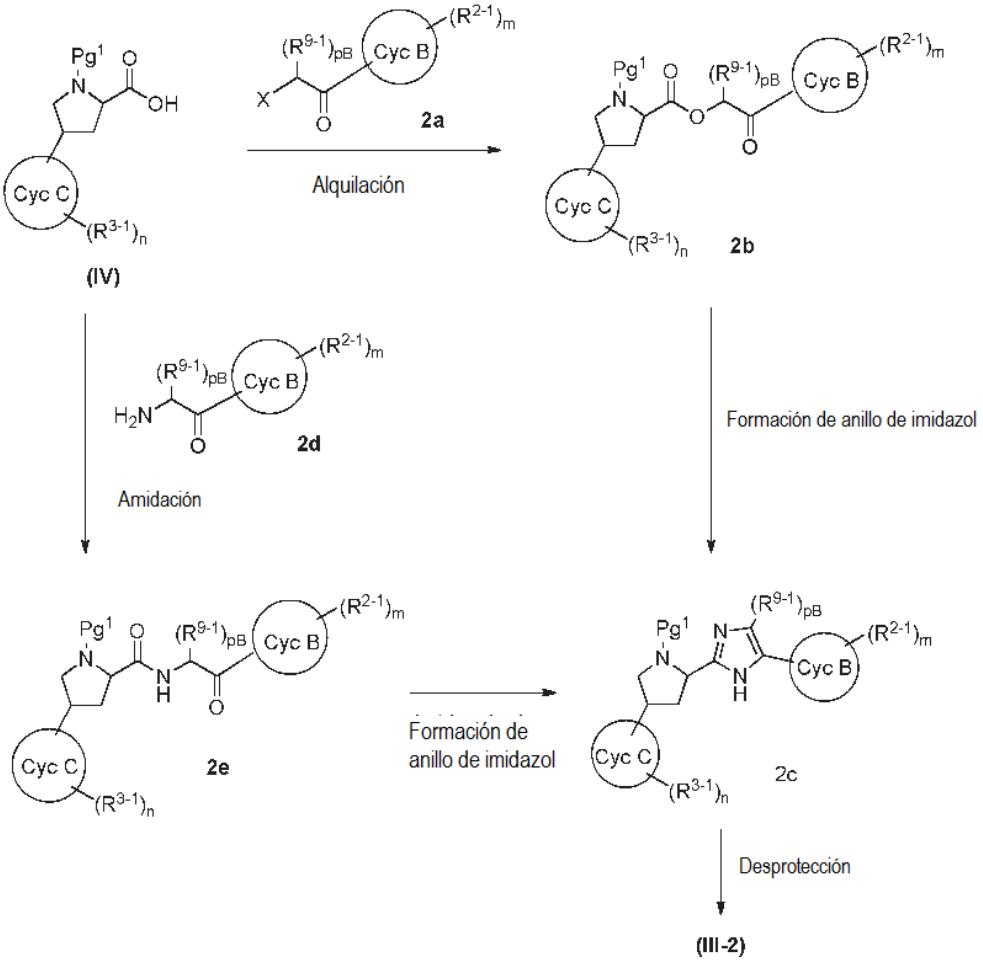
2) El compuesto de fórmula (III) en donde R^{5-1} representa un imidazol que está unido a Cyc B en la posición 4, es decir, un compuesto representado por la fórmula (III-2):



(III-2)

en donde R^{9-1} tiene los mismos significados que R^9, y los otros símbolos tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente, puede prepararse como se ha indicado en el esquema de reacción 2:

Esquema de reacción 2



en donde X representa flúor, cloro, bromo o yodo y los otros símbolos tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

En el esquema de reacción 2, la reacción a partir del compuesto representado por la fórmula (IV) para dar el compuesto representado por la fórmula 2b es una reacción de alquilación.

La reacción de alquilación es bien conocida. Por ejemplo, la reacción de alquilación del compuesto representado por la fórmula (IV) con el compuesto representado por la fórmula 2a puede llevarse a cabo en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano, acetona o acetonitrilo en presencia de una base tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, N,N-diisopropiletilamina o trietilamina a de -20 ℃ a temperatura de reflujo para formar un compuesto representado por la fórmula 2b en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente.

La reacción del compuesto representado por la fórmula 2b para dar el compuesto representado por la fórmula 2c es una reacción de formación de imidazol.

La reacción de formación de imidazol es bien conocida. Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula 2b puede convertirse en compuestos de fórmula 2c por calentamiento y/o irradiación de microondas en presencia de acetato amónico o trifluoroacetato de amonio en un disolvente adecuado tal como xileno, tolueno o ácido acético.

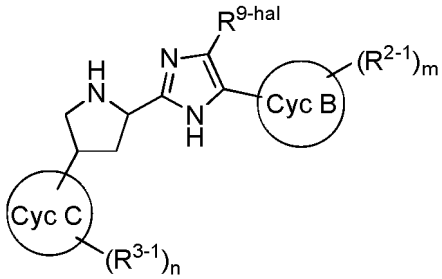
Como alternativa, el compuesto representado por la fórmula 2c puede prepararse a partir del compuesto representado por la fórmula 2e. La reacción del compuesto representado por la fórmula (IV) para dar el compuesto representado por la fórmula 2e es una reacción de amidación.

La reacción de amidación del compuesto representado por la fórmula (IV) con el compuesto representado por la fórmula 2d puede llevarse a cabo por el método descrito anteriormente.

La reacción del compuesto representado por la fórmula 2e para dar el compuesto representado por la fórmula 2c es una reacción de formación de imidazol. La reacción de formación de imidazol puede realizarse por el mismo método tal como se ha descrito anteriormente.

El compuesto representado por la fórmula 2c puede convertirse en el compuesto de amina representado por la fórmula (III-2) por una reacción de desprotección tal como se ha descrito anteriormente.

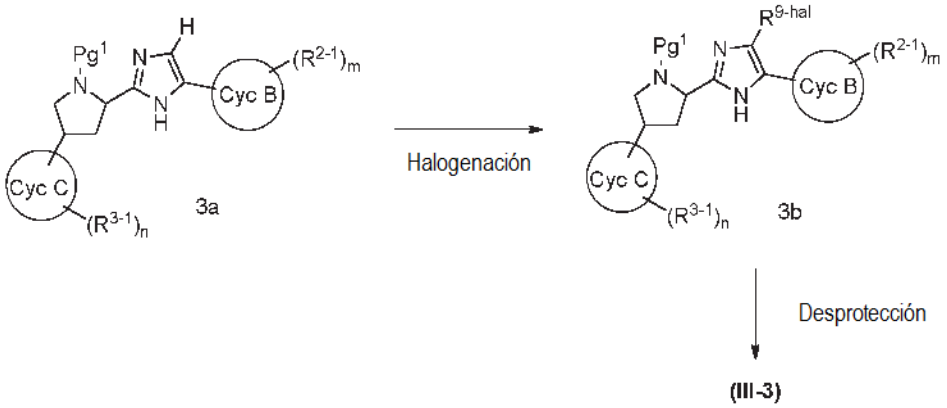
3) El compuesto de fórmula (III) en donde R^5 representa un anillo imidazol que se une a Cyc B en la posición 4 y que posee $R^{9\text{-hal}}$, es decir, un compuesto representado por la fórmula (III-3):



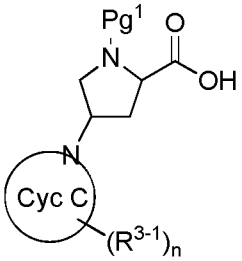
(III-3)

en donde $R^{9\text{-hal}}$ representa flúor, cloro, bromo o yodo, y los otros símbolos tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente, puede prepararse como se ha indicado en el esquema de reacción 3.

Esquema de reacción 3



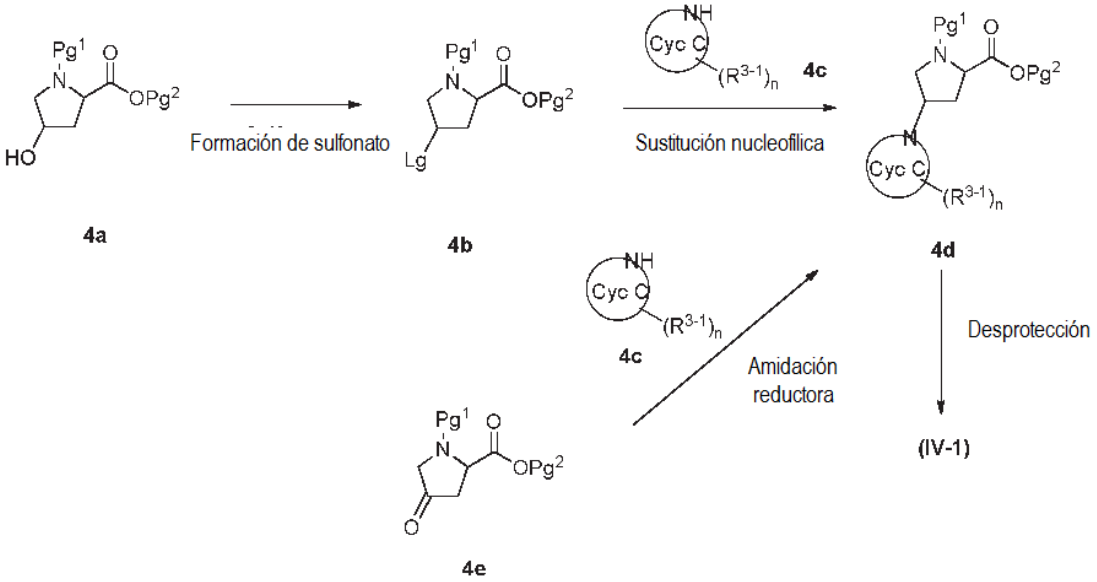
en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente.
En el esquema de reacción 3, la reacción del compuesto representado por la fórmula 3a para dar el compuesto representado por la fórmula 3b es una reacción de halogenación.
La reacción de halogenación es bien conocida. Por ejemplo, la reacción del compuesto representado por la fórmula 3a con un agente de bromación o de cloración, tal como N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida o 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, cloroformo o tetrahidrofurano de -20 ℃ a temperatura de reflujo proporciona el compu esto representado por la fórmula 3b.
El compuesto representado por la fórmula 3b puede convertirse en el compuesto de amina representado por la fórmula (III-3) por una reacción de desprotección tal como se ha descrito anteriormente.
4) El compuesto de fórmula (IV) en donde Cyc C se une al anillo pirrolidina mediante un átomo de nitrógeno, es decir, un compuesto representado por la fórmula (IV-1):



(IV-1)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se ha descrito anteriormente, puede prepararse como se ha indicado en el esquema de reacción 4:

Esquema de reacción 4



en donde Pg^2 representa un grupo protector para carboxilo descrito anteriormente y Lg representa triflato, tosilato o mesilato y los otros símbolos tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

En el esquema de reacción 4, la reacción del compuesto representado por la fórmula 4a para dar el compuesto representado por la fórmula 4b es una reacción de formación de sulfonato.

La reacción de sulfonato es bien conocida. Por ejemplo, el tratamiento del compuesto representado por la fórmula 4a con un reactivo de sulfonación tal como anhídrido trifluorometanosulfónico, cloruro p-toluenosulfonilo o cloruro de metanosulfonilo en un disolvente tal como tetrahidrofurano o diclorometano en presencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina o trietilamina a de -20 ℃ a temperatura de reflujo proporciona un compuesto representado por la fórmula 4b.

La reacción del compuesto representado por la fórmula 4b para dar el compuesto representado por la fórmula 4d es una reacción de sustitución nucleófila.

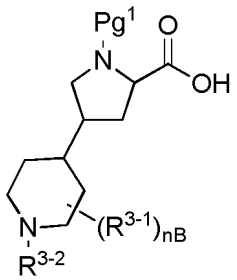
La reacción de sustitución nucleófila es bien conocida. Por ejemplo, la reacción de sustitución nucleófila del compuesto 4b con compuestos de fórmula 4c puede llevarse a cabo en un disolvente tal como *terc*-butanol o N,N-dimetilformamida en presencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina o trietilamina a de 20 ℃ a temperatura de reflujo para proporcionar el compuesto representado por la fórmula 4d.

Como alternativa, el compuesto representado por la fórmula 4d puede prepararse a partir del compuesto representado por la fórmula 4e. La reacción del compuesto representado por la fórmula 4e para dar el compuesto representado por la fórmula 4d es una reacción de aminación reductora.

La reacción de aminación reductora del compuesto representado por la fórmula 4e con el compuesto representado por la fórmula 4c puede llevarse a cabo en un disolvente tal como metanol, tetrahidrofurano, diclorometano, 1,2-dicloroetano o ácido acético en presencia de un reductor tal como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico a de -20 ℃ a temperat ura de reflujo para proporcionar el compuesto representado por la fórmula 4d.

El compuesto representado por la fórmula 4d puede convertirse en el compuesto de amina representado por la fórmula (IV-1) por una reacción de desprotección tal como se ha descrito anteriormente.

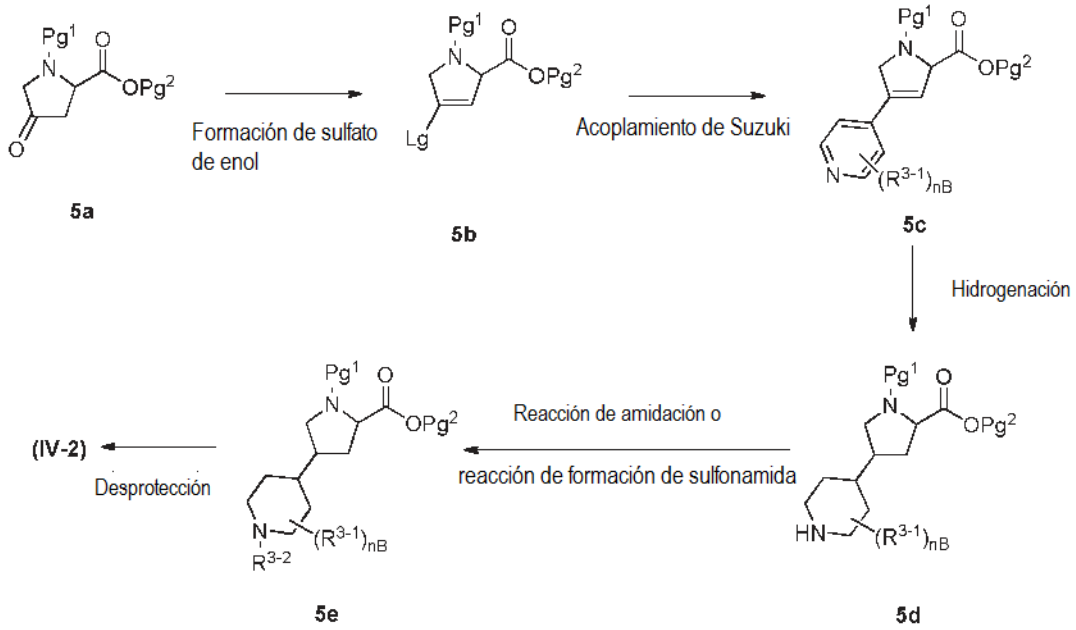
5) El compuesto de fórmula (IV) en donde Cyc C es piperidina sustituida de forma adecuada que se une a un anillo de pirrolidina en la posición 4 del anillo de piperidina, es decir, un compuesto representado por la fórmula (IV-2):



(IV-2)

en donde R^{3-1} y R^{3-2} tienen los mismos significados que R^3, con la condición de que puede protegerse si es necesario un grupo carboxilo, hidroxilo o amino en R^{3-1} y R^{3-2}, puede prepararse como se ha indicado en el esquema de reacción 5:

Esquema de reacción 5



en donde todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito anteriormente.

En el esquema de reacción 5, la reacción del compuesto representado por la fórmula 5a para dar el compuesto representado por la fórmula 5b en una reacción de formación de sulfonato de enol.

La reacción de formación de sulfonato de enol es bien conocida. Por ejemplo, el tratamiento del compuesto representado por la fórmula 5a con un reactivo de sulfonación tal como anhídrido trifluorometanosulfónico, N-feniltrifluorometanosulfonimida, 2-[N,N-bis(trifluorometanosulfonil)amino]piridina, cloruro de *p*-toluenosulfonilo, anhídrido trifluorometanosulfónico, cloruro de *p*-toluenosulfonilo y cloruro de metanosulfonilo en un disolvente tal como tetrahidrofurano o diclorometano en presencia de una base tal como diisopropilamida de litio o bis(trimetilsilil)amida de sodio de -78 ℃ a 0 ℃ p roporciona un compuesto representado por la fórmula 5b.

La reacción de acoplamiento de Suzuki entre un compuesto representado por la fórmula 5b con un ácido 4-piridinborónico funcionalizado de forma adecuada o un éster en presencia de una base tal como carbonato de cesio anhidro, fluoruro de cesio, carbonato sódico o fosfato potásico en un disolvente tal como 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido usando un catalizador tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II), acetato de paladio (II) o bis(dibencilidenacetona)paladio (0), con o sin un ligando de fosfina tal como trifenilfosfina, tri-*terc*-butilfosfina o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno a una temperatura de aproximadamente 70 ℃ a temperatura de reflujo prop orciona los compuestos representados por la fórmula 5c.

En los casos en los que no están disponibles en el mercado ácidos o ésteres borónicos sustituidos de manera adecuada, el intermedio de 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano puede prepararse a partir del haluro de arilo o triflato de arilo correspondiente mediante un acoplamiento mediado por paladio con una especie diborónica, tal como bis(pinacolato)diboro usando el método de Ishiyama, T. *et al*. (J. Org. Chem., 1995, 60 (23), 7508). Como alternativa, el ácido borónico correspondiente puede prepararse por intercambio metal-halógeno del haluro arilo/heteroarilo, inactivándolo con un reactivo de trialcoxiborato y elaboración en agua para proporcionar ácidos borónicos (Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Review, 1995, 95, 2457).

La reacción de hidrogenación de 5c puede llevarse a cabo en un disolvente tal como metanol, etanol o ácido acético en presencia de un catalizador tal como paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, platino-carbono u óxido de platino en condiciones atmosféricas o a presión de hidrógeno elevada para dar un compuesto representado por la fórmula 5d.

El compuesto representado por la fórmula 5d puede convertirse en los compuestos N-sustituidos representados por la fórmula 5e por una reacción de amidación o una reacción de formación de sulfonamida.

El compuesto de fórmula 5e en donde R^{3-2} representa un grupo acilo puede prepararse por una introducción de un grupo R^{3-2} usando una reacción de amidación tal como se ha descrito anteriormente.

El compuesto de fórmula 5e en donde R^{3-2} representa un grupo sulfonilo puede prepararse por introducción de un grupo R^{3-2} usando una reacción de formación de sulfonamida.

La reacción de formación de sulfonamida es bien conocida. Por ejemplo, el tratamiento del compuesto representado por la fórmula 5d con un reactivo de sulfonación sustituido de forma adecuada tal como un anhídrido alquilsulfónico, cloruro de alquilsulfonilo o cloruro de aril sulfonilo en un disolvente tal como tetrahidrofurano o diclorometano en presencia de una base tal como N,N-diisopropiletilamina o trietilamina a de -20 ℃ a temperatura de re flujo para proporcionar el compuesto representado por la fórmula 5e.

El compuesto representado por la fórmula 5e puede convertirse en el compuesto de amina representado por la fórmula (IV-2) por una reacción de desprotección tal como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por las reacciones o variantes modificadas de las reacciones descritas anteriormente.

Se conocen otros compuestos de partida o compuestos usados como reactivos que pueden prepararse fácilmente por una combinación de métodos conocidos, por ejemplo, los métodos descritos en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición (Richard C. Larock, John Willey & Sons Inc, 1999) o Elmer J. Rauckman *et al*., J. Org. Chem., 1976, 41 (3), 564, etc.

En cada reacción de la memoria descriptiva las reacciones con calentamiento, como será evidente para los expertos en la materia, pueden realizarse usando un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena, un bloque calentador o por microondas.

En cada reacción de la memoria descriptiva, puede usarse un reactivo de fase sólida que está soportado por un polímero (por ejemplo poliestireno, poliacrilamida, polipropilen o polietilenglicol, etc.).

En cada reacción de la memoria descriptiva, los productos obtenidos pueden purificarse por técnicas convencionales. Por ejemplo, la purificación puede realizarse por destilación a presión atmosférica o reducida, por cromatografía líquida de alta resolución con gel de sílice o silicato de magnesio, por cromatografía de capa fina, por resina de intercambio iónico, por resina depuradora, por cromatografía en columna, por lavado, trituración o recristalización. La purificación puede realizarse después de cada etapa de reacción o después de varias etapas de reacción.

En una reacción de la presente memoria descriptiva en la que se ha usado resina de poliestireno, los productos obtenidos pueden purificarse por técnicas convencionales. Por ejemplo, la purificación puede realizarse por múltiples lavados con un disolvente (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, diclorometano, metanol, tetrahidrofurano, tolueno, ácido acético/tolueno, etc.).

TOXICIDAD:

El compuesto representado por la fórmula (I), la sal del mismo, el N-óxido del mismo, el solvato del mismo o el profármaco del mismo muestran baja toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, genotoxicidad, toxicidad en el desarrollo, toxicidad cardíaca, interacción con fármacos, carcinogenicidad) y falta de efectos secundarios tales como sangrado. Debe por lo tanto considerarse seguro para su uso farmacéutico.

APLICACIONES FARMACÉUTICAS:

Los compuestos de la presente invención son útiles terapéuticamente. La presente invención por lo tanto proporciona un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Dicha composición farmacéutica contiene normalmente hasta el 85 % en peso de un compuesto de la invención. Más normalmente, contiene hasta el 50 % en peso de un compuesto de la invención. Las composiciones farmacéuticas preferidas son estériles y despirogenadas. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la invención contienen normalmente un compuesto de la invención que es un isómero óptico sustancialmente puro.

Los compuestos de la presente invención normalmente pueden administrarse de por vía sistémica o local, normalmente por administración oral, parenteral o continua.

Se administra a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Las dosis a administrar se determinan dependiendo de, por ejemplo, la edad, el peso corporal, síntomas, el efecto terapéutico deseado, la vía de administración y la duración del tratamiento. En el ser humano adulto, las dosis por persona son generalmente de 1 mg a 1000 mg, por administración oral, hasta varias veces al día y de 1 mg a 100 mg, por administración parenteral (preferentemente administración intravenosa), hasta varias veces al día o administración continua de 1 a 24 horas al día por vía venosa.

Tal como se ha mencionado anteriormente, las dosis a usar dependen de diversas condiciones. Por lo tanto, hay casos en los que pueden usarse dosis menores o mayores que las de los intervalos específicos.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, en forma de un sólido para administración oral, formas líquidas para administración oral, inyecciones, linimentos o supositorios para administración parenteral. Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos dispersables y gránulos. Las cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas.

En dichas formas sólidas, pueden mezclarse uno o más compuestos activos con vehículos (tales como lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina o almidón), aglutinantes (tales como hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona o metasilicato del aluminato de magnesio), disgregantes (tales como glicolato cálcico de celulosa), lubricantes (tales como estearato de magnesio), agentes estabilizantes, soluciones adyuvantes (tales como ácido glutámico o ácido aspártico, agentes disgregantes, por ejemplo almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato sódico de almidón; mezclas efervescentes, colorantes, edulcorantes, agentes humectantes, tales como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en las formulaciones farmacéuticas y preparadas de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica habitual, por ejemplo, por medio de procesos de mezclado, granulación, formación de comprimidos, recubrimiento con azúcar o recubrimiento con película. Las formas de dosificación sólidas pueden, si se desea, recubrirse con agentes de recubrimiento (tales como azúcar, gelatina, hidroxipropil celulosa o ftalato de hidroxipropilmetil celulosa) o revestirse con dos o más capas. Además, el recubrimiento puede incluir contención dentro de cápsulas con materiales absorbibles, tales como gelatina.

Las formas de administración líquidas para administración oral incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. En dichas formas, uno o más compuestos activos pueden estar disueltos, suspendidos o emulsionados en diluyentes usados de forma habitual en la técnica (tales como agua purificada, etanol o una mezcla de los mismos). Además, dichas formas de administración líquidas pueden comprender también algunos aditivos, tales como agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, aroma, agentes conservantes o tamponantes. Los jarabes pueden contener como vehículos, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y/o sorbitol.

Las suspensiones y emulsiones pueden contener un vehículo, por ejemplo una goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico. La suspensión o las soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles (por ejemplo, propilenglicol) y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína.

Las soluciones para inyección o infusión pueden contener como vehículo, por ejemplo, agua estéril o preferentemente pueden estar en forma de soluciones isotónicas salinas, acuosas, estériles.

Las inyecciones para administración parenteral incluyen suspensiones acuosas, emulsiones y formas de dosificación sólidas estériles que se disuelven o se suspenden en el disolvente o disolventes para inyección inmediatamente antes de su uso. En las inyecciones, uno o más compuestos activos pueden estar disueltos, suspendidos o emulsionados en el o los disolventes. Los disolventes pueden incluir agua destilada para inyección, suero salino, aceite vegetal, propilenglicol, polietilenglicol, alcohol, tal como etanol o una mezcla de los mismos. Las inyecciones pueden comprender diversos aditivos, tales como agentes humectantes, soluciones adyuvantes (tales como ácido glutámico, ácido aspártico o POLYSORBATE80 (marca registrada)), agentes de suspensión, agentes emulsionantes, lenitivos, agentes tamponantes o conservantes. Estos pueden esterilizarse en una etapa final o pueden prepararse mediante métodos estériles. También pueden fabricarse en forma de formas de dosificación sólidas estériles, tales como productos liofilizados, que pueden disolverse en agua estéril o en otros diluyentes estériles para inyección inmediatamente antes de su uso.

Otras formas de administración parenteral incluyen líquidos para uso externo, pomadas y linimentos endodérmicos, inhaladores, pulverizadores, supositorios y supositorios vaginales que comprenden uno o más de los compuestos activos y pueden prepararse por métodos conocidos *per se.*

Los pulverizadores pueden comprender sustancias adicionales distintas de los diluyentes usados habitualmente, estabilizantes, tales como hidrogenosulfito de sodio y tampones capaces de conferir isotonicidad, por ejemplo, tampones isotónicos tales como cloruro sódico, citrato de sodio o ácido cítrico.

Efecto de la invención:

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) actúan como inhibidores potentes y selectivos del factor XIa y también muestran propiedades superiores como producto farmacéutico tales como estabilidad, solubilidad en agua y similares. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tromboembólicas. Una ventaja de los compuestos de la presente invención es que pueden proporcionar una alta actividad inhibidora frente a FXIa y una elevada seguridad sin efectos secundarios tales como sangrado.

La presente invención por lo tanto proporciona un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de o la prevención de una enfermedad tromboembólica. También se divulga un método para tratar a un paciente que sufre de, o es susceptible a una enfermedad tromboembólica, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un N-óxido del mismo o un solvato del mismo. También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad tromboembólica.

La enfermedad tromboembólica puede seleccionarse, por ejemplo, entre el grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.

Más específicamente, los trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales pueden ilustrarse por cardiopatía isquémica, cardiomiopatía isquémica, síndrome coronario agudo, trombosis arterial coronaria, complicaciones isquémicas de la angina inestable y el infarto de miocardio sin onda Q, infarto de miocardio agudo sin elevación del segmento ST y/o con elevación del segmento ST gestionado médicamente o con intervención coronaria percutánea posterior, angina de pecho, tal como angina de pecho de esfuerzo estable, angina de pecho variante, angina de pecho inestable, infarto de miocardio (por ejemplo, primer infarto de miocardio o infarto de miocardio recurrente), infarto agudo de miocardio, reoclusión y restenosis después de una cirugía de derivación de la arteria coronaria, reoclusión y restenosis después de una cirugía de angioplastia cardíaca transluminal percutánea/de implante de un stent transluminal en la arteria coronaria o después de una terapia trombolítica para la arteria coronaria, muerte súbita isquémica. Los trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos pueden ilustrarse por medio de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o el embolia pulmonar (EP) en cirugía general mayor, cirugía abdominal, cirugía de reemplazo de cadera, cirugía de reemplazo de rodilla, cirugía por fractura de cadera, facturas múltiples, lesión múltiple, traumatismo, lesión de la médula espinal, quemaduras, unidad de cuidados intensivos, TVP y/o EP en pacientes médicos con una movilidad gravemente restringida durante una enfermedad aguda, TVP y/o EP en pacientes con quimioterapia para el cáncer, TVP y/o EP en pacientes con ictus, TVP sintomática o asintomática con o sin EP (embolia pulmonar). Los trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales pueden ejemplificarse por ictus, ictus isquémica, ictus agudo, ictus en pacientes con fibrilación auricular valvular o no valvular, trombosis arterial cerebral, infarto cerebral, ataque isquémico transitorio (AIT), infarto lacunar, infarto cerebral trombótico aterosclerótico, embolismo arterial cerebral, trombosis cerebral, trastorno cerebrovascular e infarto cerebral asintomático. Los trastornos tromboembólicos cerebrovasculares venosos pueden ejemplificarse por trombosis venosa intracraneal, embolismo cerebral, trombosis cerebral, trombosis del seno, trombosis del seno venoso intracraneal y trombosis del seno cavernoso. Los trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica pueden ejemplificarse por trombosis venosa, tromboembolismo venoso sistémico, tromboflevitis, fibrilación auricular valvular o no valvular, embolismo cardiogénico, coagulopatía intravascular diseminada (CID), septicemia, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), lesión pulmonar aguda (LPA), síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, embolismo renal, ateroesclerosis, aterotrombosis, enfermedad oclusiva de arterias periféricas (EOAP), enfermedad arterial periférica, embolismo arterial y trombosis a causa de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial (tal como catéteres, stents, válvulas cardíacas artificiales o hemodializador) que promueve la trombosis.

Preferentemente, la enfermedad trombótica se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio (por ejemplo, primer infarto de miocardio o infarto de miocardio recurrente), muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, ateroesclerosis, enfermedad arterial periférica oclusiva, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflevitis, embolismo arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolismo cerebral, embolismo renal, trombosis en la vena porta, embolia pulmonar, infarto pulmonar, embolismo hepático, embolismo en la arteria y/o vena mesentérica, oclusión de la vena y/o arteria retinal, embolismo sistémico, coagulopatía intravascular diseminada (CID), síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), lesión pulmonar aguda (LPA), síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, trombosis a causa de una cirugía

de injerto de derivación de la arteria coronara y trombosis a causa de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial (tal como catéteres, stents o válvulas cardíacas artificiales) que promueve la trombosis.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por lo tanto, en otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno tromboembólico que comprende: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer y un segundo agentes terapéuticos, en el que el primer agente terapéutico es un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco del mismo, y el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado entre un segundo inhibidor del factor XIa, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de la trombina, un agente trombolítico, un agente fibrinolítico, un inhibidor de serina proteasa, un inhibidor de elastasa y un esteroide. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado entre warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, enoxaparina, dalteparina, bemiparina, tinzaparina, semuloparina, danaparoid, pentasacárido sintético, fondaparinux, hirudina, disulfatohirudina, lepirudina, bivalirudina, desirudina, argatroban, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenaco, sulfinpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor, elinogrel, cilostazol, sarpogrelato, iroprost, beraprost, limaprost, tirofiban, eptifibatida, abciximab, melagatran, ximelagatran, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, darexaban, betrixaban, TAK-442, activador de plasminógeno tisular, activador de plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, urocinasa, estreptocinasa, gabexato, mesilato de gabexato, nafamostat, sivelestat, hidrato de sivelestat sódico, alvelestat, ZD-8321/0892, ICI-200880, tiprelestat, elafina, alfa 1-antitripsina, cortisona, betametasona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona y triamcinolona. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente antiplaquetario. Preferentemente, el agente antiplaquetario es clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor, elinogrel, cilostazol, sarpogrelato, iroprost, beraprost, limaprost y/o aspirina o una combinación de los mismos. La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco del mismo, en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado entre aquellos enunciados anteriormente, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad tromboembólica. La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de formula (I), como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco del mismo, en combinación con un segundo agente terapéutico, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad tromboembólica.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco del mismo y un agente terapéutico adicional. Preferentemente, los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan entre abridores de los canales de potasio, bloqueantes de los canales de potasio, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores del intercambiador de sodio-hidrógeno, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, antiplaquetarios, agentes antitrombóticos, agentes protrombóticos, antagonistas del fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensivos, inhibidores de ATPasa, antagonistas del receptor mineralocorticoide, inhibidores de fosfodiesterasa, agentes antidiabéticos, inhibidores de la proteasa, inhibidores de elastasa, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes anti-osteoporosis, terapias de reemplazo hormonal, moduladores de receptores de hormonas, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, antidepresivos, ansiolíticos, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiulcerosos y para enfermedad por reflujo gastroesofágico, agentes de lisis de hormona del crecimiento y/o secretagogos de la hormona del crecimiento, miméticos tiroideos, agentes antiinfecciosos, agentes antivíricos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes reductores del colesterol/lípidos y terapias de perfil lipídico y agentes que imitan el precondicionamiento isquémico y/o el aturdimiento miocárdico o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre un agente antiarrítmico, un agente antihipertensivo, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de la trombina, un agente trombolítico, un agente fibrinolítico, un bloqueante de los canales de calcio, un bloqueante de los canales de potasio, un agente reductor del colesterol/lípidos, un inhibidor de serina proteasa, un inhibidor de elastasa, un agente antiinflamatorio o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que además comprende agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, enoxaparina, dalteparina, bemiparina, tinzaparina, semuloparina, danaparoid, pentasacárido sintético, fondaparinux, hirudina, disulfatohirudina, lepirudina, bivalirudina, desirudina, argatroban, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, dipiridamol, droxicam, diclofenaco, sulfinpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor, elinogrel, cilostazol, sarpogrelato, iroprost, beraprost, limaprost, tirofiban, eptifibatida, abciximab, melagatran, ximelagatran, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, darexaban, betrixaban, TAK-442, activador de plasminógeno tisular, activador de plasminógeno tisular modificado,

anistreplasa, urocinasa, estreptocinasa gabexato, mesilato de gabexato, nafamostat, sivelestat, hidrato de sivelestat sódico, alvelestat, ZD-8321/0892, ICI-200880, tiprelestat, elafina, alfa-1-antitripsina, cortisona, betametasona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona y triamcinolona o una combinación de los mismos.

En una realización preferente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en la que el agente terapéutico adicional es un agente antihipertensivo seleccionado entre inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de AT-1, antagonistas del receptor beta-adrenérgico, antagonistas de receptor de ETA, antagonistas duales del receptor de ETA/AT-1 e inhibidores de vasopepsidasa, un agente antiarrítmico seleccionado entre inhibidores de IKur, inhibidores de elastasa, inhibidores de serina proteasa, esteroides, un anticoagulante seleccionado entre inhibidores de trombina, activadores de antitrombina-III, activadores del cofactor II de heparina, otros inhibidores del factor XIa, inhibidores de calicreína plasmática y/o tisular, inhibidores del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), inhibidores del inhibidor de fibrinolisis activable por trombina (TAFI), inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor VIIIa, inhibidores del factor IXa, inhibidores del factor Xa e inhibidores del factor XIIa o un agente antiplaquetario seleccionado entre bloqueantes de GPII/IIIa, antagonistas del receptor de proteasa activada (PAR-1), antagonistas de PAR-4, inhibidores de fosfodiesterasa-III, otros inhibidores de fosfodiesterasa, antagonistas de P2X1, antagonistas del receptor $P2Y_1$, antagonistas de $P2Y_{12}$, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de la sintasa A2 de tromboxano, inhibidores de ciclooxigenasa-1, inhibidores de fosfolipasa D1, inhibidores de fosfolipasa D2, inhibidores de fosfolipasa D, antagonistas de glucoproteína VI (GPVI), antagonistas de glucoproteína Ib (GPIb), antagonistas del producto génico 6 específico de detención del crecimiento (Gas6) y aspirina o una combinación de los mismos.

En una realización preferente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que los agentes terapéuticos adicionales son agentes antiplaquetarios o una combinación de los mismos.

Mejor modo de realizar la invención

La presente invención se ilustra por los siguientes ejemplos y ejemplos biológicos, pero no se limita a los mismos.

Los disolventes entre paréntesis descritos en la separación cromatográfica y la TLC muestran los disolventes de elución o de revelado y las relaciones de los disolventes empleadas se proporcionan como porcentajes de mezclas en separaciones cromatográficas o TLC. Cuando se describe un compuesto como secado, se usó sulfato de sodio o magnesio anhidro. Los disolventes entre paréntesis en la RMN muestran los disolventes usados en la medición. DMSO-d_6 representa dimetilsulfóxido deuterado; $CDCl_3$ representa cloroformo deuterado; CD_3OD representa metanol deuterado; D_2O representa agua deuterada. Las siguientes abreviaturas se usan para informar acerca de los espectros de RMN ^{1}H: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), quint. (quintuplete), a. (ancho), ap. (aparente), obs. (oscuro).

Incluyendo los compuestos en los siguientes ejemplos, los compuestos usados en la presente memoria descriptiva, se nombraron normalmente usando un programa informático capaz de nombrar según las normas de la IUPAC; ACD/Name® desarrollado por Advanced Chemistry Development Inc., JChem para Excel o MarvinSketch desarrollado por ChemAxon Ltd., o nomenclatura IUPAC. En cada uno de los siguientes ejemplos, el nombre del compuesto objeto del ejemplo se describe a continuación del número del ejemplo y el compuesto se nombra en ocasiones como el "compuesto del título".

Ejemplo 1: clorhidrato de (2S,4R)-4-hidroxi-2-pirrolidinacarboxilato de metilo

A una solución de clorhidrato de ácido (2S,4R)-4-hidroxi-2-pirrolidincarboxílico (1,0 g, 7,6 mmol) en metanol (25 ml) a 0 ℃ se le añadió cloruro de tionilo (0,83 ml, 11,4 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (1,2 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,99 (s a, 2H), 5,58 (s a, 1H), 4,49-4,41 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,38 (dd, 1H), 3,07 (d, 1H), 2,23-2,04 (m, 2H).

Ejemplo 2: (2S,4R)-4-hidroxi-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-bencil 2-metilo

Se añadió formiato de clorobencilo (1,0 ml, 7,9 mmol) a una mezcla del compuesto preparado en el ejemplo 1 (1,2 g, 6,6 mmol), $NaHCO_3$ (4,0 g) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (5,0 ml) en THF (20 ml) a 0 ℃. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió tris(hidroximetil)aminometano (1,4 g) y la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, 20-80 % de acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título (1,3 g, 72 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.
RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 7,35-7,29 (m, 5H), 5,18-4,97 (m, 2H), 4,47-4,39 (m, 2H), 3,71 (s, 1,5H), 3,62-3,51 (m, 3,5H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H).

Ejemplo 3: (2S,4S)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-bencil 2-metilo

A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 2 (1,0 g, 3,6 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,24 ml, 7,16 mmol) en diclorometano (20 ml) a -20 ℃ se le añadió anhídrido trifluorometilsulfónico (0,904 g, 5,36 mmol).
La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró a sequedad para obtener triflato en bruto. El material en bruto se disolvió en *terc*-butanol (50 ml) y se añadieron N,N-diisopropiletilamina (1,24 ml, 7,16 mmol) y 1-(metilsulfonil)piperazina (1,76 g, 10,7 mmol) a la reacción a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 100 ℃ durante 48 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró y la mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, 20-60% de acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título (2,35 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanquecino.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes) δ 7,35-7,28 (m, 5H), 5,19-5,00 (m, 2H), 4,15-4,31 (m, 1H), 3,98-3,82 (m, 1H), 3,75 (s, 1,7H), 3,55 (s, 1,3H), 3,33-3,22 (m, 5H), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,62-2,46 (m, 5H), 1,91-1,81 (m, 1H).

Ejemplo 4: Ácido (2S,4S)-1-[(benciloxi)carbonil]-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidincarboxílico

A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 3 (0,90 g, 2,11 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y agua (20 ml) a 0 ℃ se le añadió hidróxido de litio (0,203 g, 8,4 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó cuidadosamente a pH 5 con ácido clorhídrico 2 M. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título (0,565 g, 65%) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes) δ 7,36-7,33 (m, 5H), 5,18-5,12 (m, 2H), 4,43-4,36 (m, 1H), 3,98-3,82 (m, 2H), 3,37-3,17 (m, 4H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,82-2,71 (m, 6H), 2,64-2,49 (m, 2H), 2,24-2,12 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 1H).

Ejemplo 5: (2S,4S)-2-[(4-{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}fenil)carbamoil]-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-pirrolidincarboxilato de bencilo

A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 4 (0,20 g, 0,40 mmol) y 4-aminobenzoato 2-metil-2-propanilo (0,154 g, 0,80 mmol) en piridina (50 ml) se le añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,630 mg 3,2 mmol) a 0 ℃. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se diluyó con diclorometano (20 ml). Esta solución se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, 20-80 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título (0,185 g, 65%) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes) δ 9,15 (s a, 0,6H), 8,33 (s a, 0,4H), 7,88 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,35-7,01 (m, 5H), 5,22-4,93 (m, 2H), 4,56-4,36 (m, 1H), 3,88-3,76 (m, 1H), 3,22-3,00 (m, 4H), 2,93-2,78 (m, 3H), 2,69-2,48 (m, 6H), 2,45-2,24 (m, 2H), 1,58 (s, 9H).

Ejemplo 6: 4-[({(2S,4S)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoato de 2-metil-2-propanilo

A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 5 (2,1 g, 7,4 mmol) en etanol (100 ml) se le añadió Pd/C (0,40 g, 20 % en peso). La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (50 psi, 344,74 kPa) a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró para dar el compuesto del título (1,10 g, 69%) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,85 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 3,95 (dd, 1H), 3,28 (dd, 1H), 3,14 (t, 4H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,60-2,44 (m, 5H), 2,05 (s a, 1H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,58 (s, 9H).

Ejemplo 7: Ácido 1-(N,N'-bis{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}carbamimidoil)-4-piperidincarboxílico

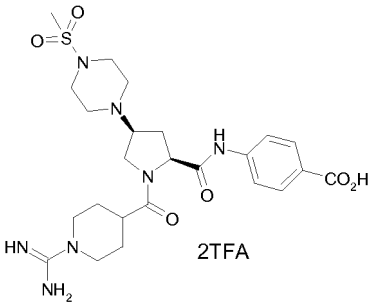
A una solución sal de trifluoroacetato del ácido piperidin-4-carboxílico (0,20 g, 0,82 mmol) en metanol (10 ml), se le añadió trietilamina (0,20 ml, 1,6 mmol) y N,N'-bis{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}-1H-pirazol-1-carboximidamida (0,30 g, 0,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró a sequedad para obtener el compuesto del título (200 mg, 76%) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,91 (d, 2H), 3,30 (t, 2H), 2,63-2,66 (m, 1H), 1,90-1,96 (m, 2H), 1,67-1,69 (m, 2H), 1,45 (s, 18H).

Ejemplo 8: 4-[({(2S,4S)-1-{[1-(N,N'-bis{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}carbamimidoil)-4-piperidinil]carbonil}-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoato de 2-metil-2-propanilo

A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 6 (0,2 g, 0,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,10 g, 0,26 mmol) a 0 ℃. Después de agitar durante 20 minutos, se añadieron el compuesto preparado en el ejemplo 7 (0,12 g, 0,26 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió añadiendo agua enfriada en hielo y el precipitado resultante se recogió por filtración, se secó y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (0,11 g, 61%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes) δ 9,35 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 4,75 (t, 1H), 4,28-4,10 (m, 2H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,37 (t, 1H), 3,34 (t, 3H), 3,10-2,93 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,73-2,57 (m, 6H), 2,30-2,22 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 4H), 1,57 (s, 9H), 1,47 (s, 18H).

Ejemplo 9: Bis(trifluoroacetato) del ácido 4-[({(2S,4S)-1-[(1-carbamimidoil-4-piperidinil)carbonil]-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico



A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 8 (0,11 g, 0,13 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0 °C se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. El disolvente y el exceso de ácido trifluoroacético se retiraron a presión reducida. El sólido se disolvió en agua y se liofilizó a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0,030 g, 40%) en forma de un sólido de color blanquecino.
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) 7,97 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 4,55 (t, 1H), 4,26-4,01 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 2H), 3,72 (t, 1H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,41 (s a, 4H), 3,25-3,04 (m, 6H), 3,05-2,91 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,20-2,06 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,89-1,85 (m, 1H), 1,73-1,67 (m, 2H).
IEN EM *m/z* 550 $(M+H)^+$

Ejemplo 10: Ácido 4-(N',N''-bis{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}carbamimidamido)benzoico

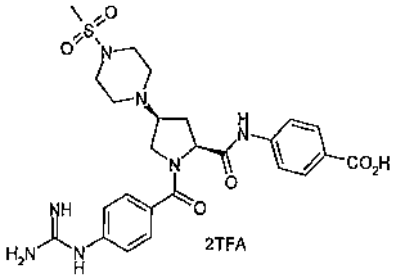
A una solución de clorhidrato de ácido 4-carbamimidamidobenzoico (0,27 g, 1,3 mmol) en etanol (10 ml), se añadieron NaOH acuoso 2 M (1,0 ml) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,68 g, 3,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 20 %/hexanos) para producir el compuesto del título (0,43 g, 75 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,1 (a. s, 1H), 9,05 (a. s, 2H), 7,93 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,25 (s, 9H).

Ejemplo 11: 4-[({(2S,4S)-1-[4-(N',N''-bis{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}carbamimidamido)benzoil1-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoato de 2-metil-2-propanilo

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, el compuesto preparado en el Ejemplo 6 se trató con el compuesto preparado en el ejemplo 10 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes) δ 9,52 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 5,00 (t, 1H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,45 (t, 1H), 3,29-3,21 (m, 5H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,68-2,59 (m, 4H), 2,54-2,46 (m, 2H), 2,41-2,34 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 1,57 (s, 18H).

Ejemplo 12: Bis(trifluoroacetato) de ácido 4-[({(2S,4S)-1-(4-carbamimidamidobenzoil)-4-[4-(metlsiulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico)



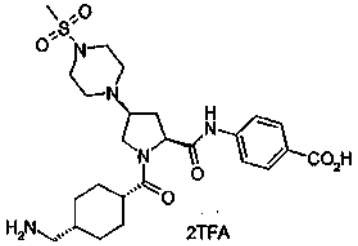
El compuesto preparado en el Ejemplo 11 se trató siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O, rotámeros presentes) δ 8,01 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,23-7,20 (m, 2H), 4,84-4,74 (m, 1H), 4,44-4,39 (m, 0,5H), 4,18-4,09 (m, 1H), 3,98-3,95 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 0,5H), 3,66-3,11 (m, 8H), 3,05 (s, 1,5H), 3,01 (m, 1,5H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,38-2,29 (m, 1H).
IEN EM *m/z* 558 (M+H)+

Ejemplo 13: 4-[({(2S,4S)-1-({cis-4-[({[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}amino)metil]ciclohexil}carbonil)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoato de 2-metil-2-propanilo

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, el compuesto preparado en el Ejemplo 6 se trató con ácido cis-4-[({[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}amino)metil]ciclohexanocarboxílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 7,89 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 4,47 (t, 1H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,48 (t, 2H), 3,33 (t, 4H), 3,24-3,22 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,79 (s, 1H), 2,70-2,59 (m, 6H), 2,01 (s, 1H), 1,92-1,80 (m, 6H), 1,58 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,23-1,09 (m, 2H).

Ejemplo 14: Bis(trifluoroacetato de ácido 4-[({(2S,4S)-1-{[cis-4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil1-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico

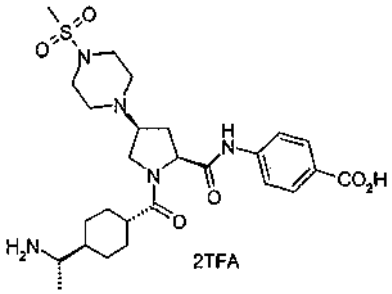


El compuesto preparado en el Ejemplo 13 se trató siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.
RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 7,97 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 4,55 (t, 1H), 4,17 (t, 1H), 4,19-4,16 (m, 1H), 3,68-3,65 (m, 1H), 3,54-3,53 (m, 6H), 3,07-3,05 (m, 4H), 3,01-2,98 (m, 4H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,37-1,29 (m, 7H).
IEN EM *m/z* 536 (M+H)+

Ejemplo 15: 4-[({(2S,4S)-1-({trans-4-[(1S)-1-({[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}amino)etil]ciclohexil}carbonil)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil1-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoato de 2-metil-2-propanilo

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, el compuesto preparado en el Ejemplo 6 se trató con ácido trans-4-[(1S)-1-({[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}amino)etil]ciclohexanocarboxílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,46 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 4,77 (t, 1H), 4,34 (d, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,53-3,51 (m, 1H), 3,37 (t, 1H), 3,24-3,22 (m, 4H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,74-2,70 (m, 2H), 2,69-2,56 (m, 4H), 2,35-2,34 (m, 1H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 4H), 1,62 (s, 9H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,31-1,24 (m, 1H), 1,10 (d, 3H), 1,06-1,04 (m, 1H).

Ejemplo 16: Bis(trifluoroacetato) de ácido 4-[({(2S,4S)-1-({trans-4-[(1S)-1-aminoetil]ciclohexil}carbonil)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2- pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico



El compuesto preparado en el Ejemplo 15 se trató siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo.
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 4,54 (t, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,76 (t, 1H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 4H), 3,29-3,08 (m, 6H), 2,91 (s, 3H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,16-2,11 (m, 1H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,91-1,84 (m, 4H), 1,58-1,42 (m, 3H), 1,27 (d, 3H).
IEN EM *m/z* 550 (M+H)+

Ejemplo 17: 4-(N-{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}carbamimidoil)benzoato de metilo

A una solución de 4-(N-carbamimidoil)benzoato de metilo (2,18 g, 9,18 mmol) y trietilamina (1,02 ml, 7,32 mmol) en metanol anhidro (100 ml) se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,0 g, 13,8 mmol). La mezcla se calentó a 40 ℃ en una atmósfera de nitrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo después con diclorometano (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 80 g, 0-30 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título (1,98 g, 77%) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, no se observaron protones de NH de amidina.) δ 8,09 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

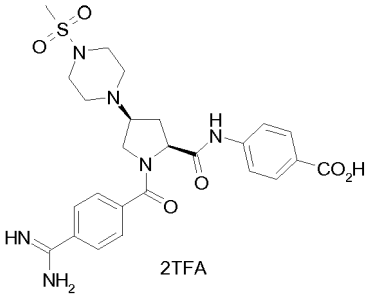
Ejemplo 18: Ácido 4-(N-{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}carbamimidoil)benzoico

A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 17 (0,20 g, 0,72 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso 1 M (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo acuoso resultante se diluyó con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 M a pH 4-5 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título (0,208 g, >99 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s ap., 3H), 8,00 (s ap, 4H), 1,44 (s, 9H).
IEN EM *m/z* 263 $(M+H)^+$

Ejemplo 19: 4-[({(2S,4S)-1-[4-(N-{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}carbamimidoil)benzoil]-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoato de 2-metil-2-propanilo

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 8, se trató el compuesto preparado en el ejemplo 6 con el compuesto preparado en el ejemplo 18 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes) δ 9,47 (s, 1H), 7,93-7,89 (m, 4H), 7,61-7,56 (m, 4H), 4,97 (t, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,41 (t, 1H), 3,28-3,19 (m, 4H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,65-2,60 (m, 3H), 2,48-2,34 (m, 3H), 1,57 (s, 9H), 1,54 (s, 9H).

Ejemplo 20: Bis(trifluoroacetato) del ácido 4-[({(2S,4S)-1-(4-carbamimidoilbenzoil)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico



Se trató el compuesto preparado en el ejemplo 19 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 9 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.
RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O, rotámeros presentes) δ 9,47 (s, 1H), 8,01-7,61 (m, 7H), 7,17 (d, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,09-3,81 (m, 2H), 3,62-3,44 (m, 6H), 3,43-3,25 (m, 2H), 3,04-3,00 (m, 4H), 2,36-2,29 (m, 1H).
IEN EM *m/z* 543 $(M+H)^+$

Ejemplo 21: trans-4-carbamoilciclohexanocarboxilato de metilo

A una solución enfriada (-10 ºC) de ácido trans-4-(metoxicarbonil)ciclohexano-1-carboxílico (1,01 g, 5,43 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se le añadió secuencialmente trietilamina (1,50 ml, 10,9 mmol) y cloroformato de etilo (0,60 ml, 6,2 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se enfrió después a -10 ºC, se añadió hidróxido de amonio (5,0 ml, 33 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche después de lo cual la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). Los extractos combinados se secaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,84 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,17 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,39-1,23 (m, 4H).

Ejemplo 22: Trans-4-cianociclohexanocarboxilato de metilo

A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 21 (0,84 g, 4,6 mmol) en piridina (20 ml) se le añadió imidazol (1,0 g, 4,6 mmol) y cloruro de fósforo (1 0 ml) en una porción a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h después de lo cual la reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2 M, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,76 g, 99 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,58 (s, 3H), 2,71 (t, 1H), 2,38 (t, 1H), 2,05-1,80 (m, 4H), 1,63-1,29 (m, 4H).

Ejemplo 23: Ácido trans-4-cianociclohexanocarboxílico

A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 22 (0,200 g, 1,19 mmol), en tetrahidrofurano (5,0 ml), metanol (1,0 ml) y agua (5,0 ml) a 0 ºC se le añadió hidróxido de litio (0,073 g, 1,79 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche después de lo cual la mezcla se acidificó cuidadosamente a pH 5,0 con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo con acetato de etilo (2 × 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (a. s, 1H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,0-1,95 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H), 1,41-1,34 (m, 2H).

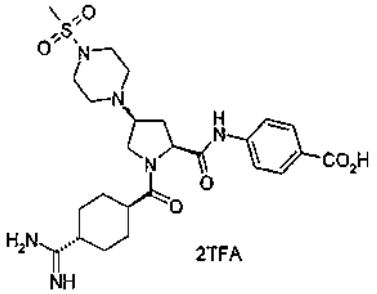
Ejemplo 24: 4-[({(2S,4S)-1-[(trans-4-cianociclohexil)carbonil]-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoato de 2-metil-2-propanilo

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, el compuesto preparado en el Ejemplo 23 se trató con el compuesto preparado en el Ejemplo 6 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes) δ 10,20 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 4,34 (t, 1H), 4,03 (t, 1H), 3,10 (m, 5H), 2,86 (s, 3H), 2,73-2,56 (m, 4H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,90-1,61 (m, 4H), 1,53 (s, 11H), 1,41-1,15 (m, 4H), 1,01-0,96 (m, 1H).

Ejemplo 25: Clorhidrato de 4-[({(2S,4S)-1-[(trans-4-carbamimidoilciclohexil)carbonil]-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2- pirrolidinil}carbonil)amino]benzoato de etilo

Se burbujeó gas HCl anhidro dentro de una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 24 (0,11 g, 0,18 mmol) en etanol (15 ml) a 0 ºC durante 30 min y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se añadió amoniaco 7 M en metanol a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 5 h, el exceso de amoniaco se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,070 g, 65%) el cual se usó sin purificación adicional.
IEN EM *m/z* 577 (M+H)+

Ejemplo 26: Bis(trifluoroacetato) de ácido 4-[({(2S,4S)-1-[(trans-4-carbamimidoilciclohexil)carboni]1-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico



A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 25 (0,070 g, 0,12 mmol) en agua (0,5 ml) se le añadió ácido clorhídrico 2 M (1,0 ml) a 0 ºC y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. El disolvente se evaporó y el compuesto en bruto se purificó mediante HPLC-Prep (gradiente de CH_3CN-H_2O que contenía TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título (0,014 g, 21 %) en forma de un sólido de color blanquecino.
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) 7,98 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 4,54 (t, 1H), 4,22-4,18 (m, 1H), 3,70 (t, 1H), 3,50-3,35 (m, 5H), 3,14-2,99 (m, 4H), 2,9 (s, 3H), 2,73-2,65 (m, 2H), 2,49-2,33 (m, 1H), 2,10-1,96 (m, 5H), 1,67-1,54 (m, 4H).
IEN EM *m/z* 549 (M+H)+

Ejemplo 27: 4-(N,N'-bis{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}carbamimidoil)-1-piperazincarboxilato de bencilo

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7, la reacción de N,N'-bis{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}-1H-

pirazol-1-carboximidamida (0,25 g, 1,1 mmol), trietilamina (0,5 ml, 3,4 mmol) y piperazin-1-carboxilato de bencilo (0,422 g, 1,36 mmol) en metanol (10 ml) proporcionó el compuesto del título (0,256 g, 50 %) en forma de un líquido incoloro.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,63 (a. s, 1H), 7,52-7,34 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 3,42-3,40 (m, 8H), 1,36 (s, 18H).

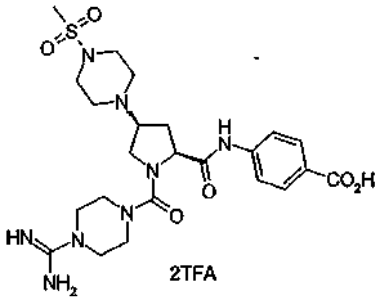
Ejemplo 28: (1-piperazinilmetililiden)biscarbamato de bis(2-metil-2-propanilo)

A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 27 (0,045 g, 0,056 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió Pd/C (20 % en peso, 0,010 g). La reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (275,79 KPa, (40 psi)) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,03 g, 69 %) en forma de un sólido de color verde claro.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,53 (a. s, 1H), 5,09 (s, 1H), 3,42-3,41 (m, 4H), 2,66-2,64 (m, 4H), 1,43 (s, 18H).

Ejemplo 29: 4-[({(2S,4S)-1-{[4-(N,N'-bis{[(2-metil-propanil)oxi]carbonil}carbamimidoil)-1-piperazinil]carbonil}[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoato de 2-metil-2-propanilo

A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 28 (0,05 g, 0,15 mmol) en THF (10 ml), se le añadieron trifosgeno (0,054 g, 0,182 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,456 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de agitación durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo en crudo se disolvió en THF. A esta mezcla se le añadió el compuesto preparado en el Ejemplo 6 (0,065 g, 0,152 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,456 mmol) a 0 ºC, y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de agitación durante 4 h, la mezcla se diluyó con agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, acetato de etilo al 20-60 % /hexanos) proporcionó el compuesto del título (0,045 g, 39 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 7,89 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 4,65-4,62 (m, 1H), 4,11-4,09 (m, 1H), 3,75-3,71 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 8H), 3,23 (t, 4H), 2,86-2,85 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,71-2,62 (m, 5H), 1,61 (s, 9H), 1,47 (s, 18H).

Ejemplo 30: Bis(trifluoracetato) de ácido 4-[({(2S,4S)-1-[(4-carbamimidoil-1-piperazinil)carbonil]-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico

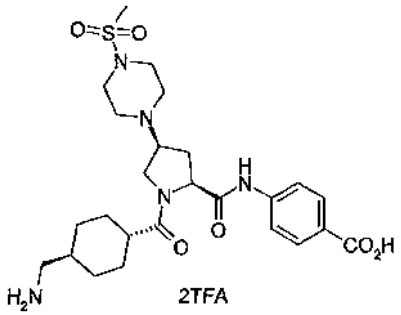


El compuesto preparado en el Ejemplo 29 se trató siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 7,84 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 4,69-4,67 (m, 1H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,64-3,55 (m, 5H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,50-3,49 (m, 2H), 3,48-3,38 (m, 5H), 3,03-3,02 (m, 2H), 2,99-2,89 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 1,37-1,12 (m, 2H).
IEN EM *m/z* 551 (M+H)+

Ejemplo 31: 4[({(2S,4S)-1-({trans-4-[({[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}amino)metil]ciclohexil}carbonil)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil1-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoato de 2-metil-2-propanilo

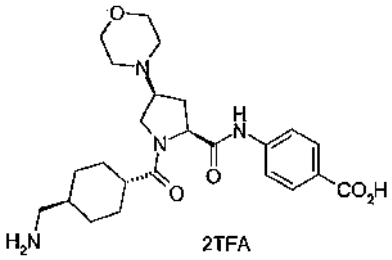
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, el compuesto preparado en el Ejemplo 6 se trató con ácido trans-4-[({[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}amino)metil]ciclohexanocarboxílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 7,89 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 4,47 (t, 1H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,48 (t, 2H), 3,33 (t, 4H), 3,24-3,22 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,79 (s, 1H), 2,70-2,59 (m, 6H), 2,01 (s, 1H), 1,92-1,80 (m, 6H), 1,58 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,23-1,09 (m, 2H).

Ejemplo 32: Bis(trifluoroacetato) de ácido 4-[({(2S,4S)-1-{[trans-4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil1-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico



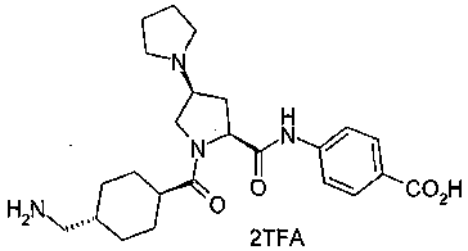
El compuesto preparado en el Ejemplo 31 se trató siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 7,98 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 4,59 (t, 1H), 4,37-4,26 (m, 1H), 3,99-3,84 (m, 2H), 3,54 (a. s, 4H), 3,43 (a. s, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,88-2,77 (m, 3H), 2,60 (tt, 1H), 2,37-2,22 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 3H), 1,69-1,56 (m, 1H), 1,56-1,41 (m, 2H), 1,21-1,10 (m, 2H).
IEN EM *m/z* 536 (M+H)+

Ejemplo 33: Bis(trifluoroacetato) de ácido 4-({[(2S,4S)-1-{[trans-4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-4-(4-morfolinil)-2-pirrolidinil1carboni}amino)benzoico



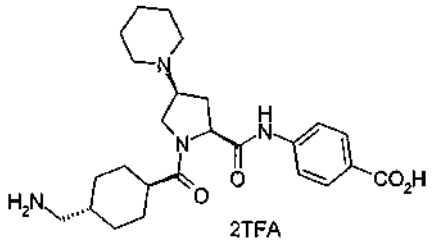
El compuesto preparado en el Ejemplo 2 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 3, 4, 5, 6, 31 y 32 para proporcionar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 3 en la operación, se usó morfolina en lugar de 1-(metilsulfonil)piperazina)
RMN ^{1}H (250 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 7,98 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 4,60 (t, 1H), 4,43-4,28 (m, 1H), 4,15-3,79 (m, 6H), 3,44 (a. s, 4H), 2,92-2,76 (m, 3H), 2,75-2,50 (m, 1H), 2,41-2,24 (m, 1H), 2,07-1,80 (m, 4H), 1,80-1,35 (m, 3H), 1,27-1,02 (m, 2H).
IEN EM *m/z* 459 (M+H)+

Ejemplo 34: Bis(trifluoroacetato) de ácido 4-({[(3'S,5'S)-1'-{[trans-4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-1,3'-bipirrolidin-5'-il]carbonil}amino)benzoico



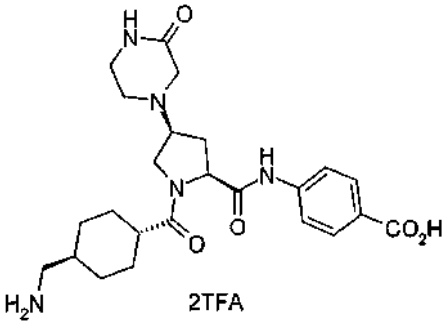
El compuesto preparado en el Ejemplo 2 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 3, 4, 5, 6, 31 y 32 para proporcionar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 3 en la operación, se usó pirrolidina en lugar de 1-(metilsulfonil)piperazina).
RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 7,98 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 4,62 (dd, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,06 (quint., 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,73 (a. s, 2H), 3,28 (a. s, 2H), 2,87-2,77 (m, 3H), 2,59 (tt, 1H), 2,38-2,31 (m, 1H), 2,14 (a. s, 4H), 2,01-1,83 (m, 4H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,53-1,41 (m, 2H), 1,21-1,09 (m, 2H).
IEN EM *m/z* 443 (M+H)+

Ejemplo 35: Bis(trifluoroacetato) de ácido 4-({[(2S,4S)-1-{[trans-4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-4-(1-piperidinil)-2-pirrolidinil]carbonil}amino)benzoico



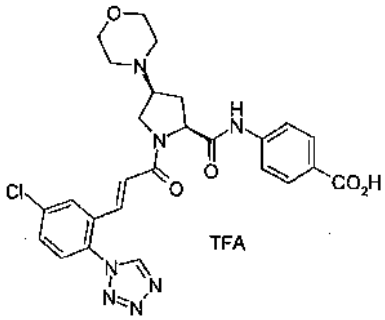
El compuesto preparado en el Ejemplo 2 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 3, 4, 5, 6, 31 y 32 para proporcionar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 3 en la operación, se usó piperidina en lugar de 1-(metilsulfonil)piperazina).
RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 7,98 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 4,57 (t, 1H), 4,37 (dd, 1H), 3,99 (quint., 1H), 3,87 (t, 1H), 3,65 (a. s, 2H), 3,05 (a. s, 2H), 2,87 (ddd, 1H), 2,80 (d, 2H), 2,60 (tt, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,07-1,71 (m, 9H), 1,69-1,57 (m, 1H), 1,57-1,39 (m, 3H), 1,22-1,09 (m, 2H).
IEN EM *m/z* 457 (M+H)+

Ejemplo 36: Bis(trifluoroacetato) de ácido 4-({[(2S,4S)-1-{[trans-4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-4-(3-oxo-1-piperazinil)-2-pirrolidinil]carbonil}amino)benzoico



El compuesto preparado en el Ejemplo 2 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 3, 4, 5, 6, 31 y 32 para proporcionar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 3, se usó 2-oxopiperazina en lugar de 1-(metilsulfonil)piperazina).
RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 7,98 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 4,56 (t, 1H), 4,24 (dd, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,75-3,60 (m, 3H), 3,50 (dd, 2H), 3,39-3,31 (m, 1H), 3,27-3,19 (m, 1H), 2,80 (d, 2H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,60 (tt, 1H), 2,20 (dt, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 3H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,54-1,40 (m, 2H), 1,21-1,09 (m, 2H).
IEN EM *m/z* 472 (M+H)+

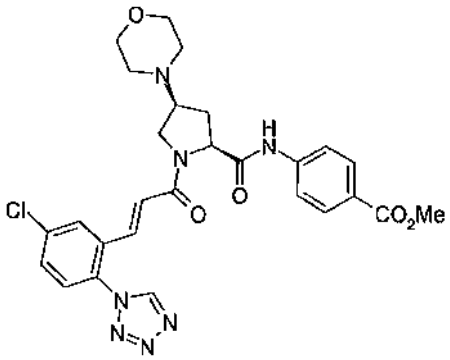
Ejemplo 37: Trifluoroacetato de ácido 4-({[(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-(4-morfolinil)-2-pirrolidinil]carbonil}amino)benzoico



El compuesto preparado en el Ejemplo 2 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 3, 4, 5, 6, 8 y 9 para proporcionar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 3, se usó morfolina en lugar de 1-(metilsulfonil)piperazina. En la etapa correspondiente al Ejemplo 8, se usó ácido (2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]acrílico en lugar de ácido 1-(N,N'-bis{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}carbamimidoil)-4-piperidincarboxílico).

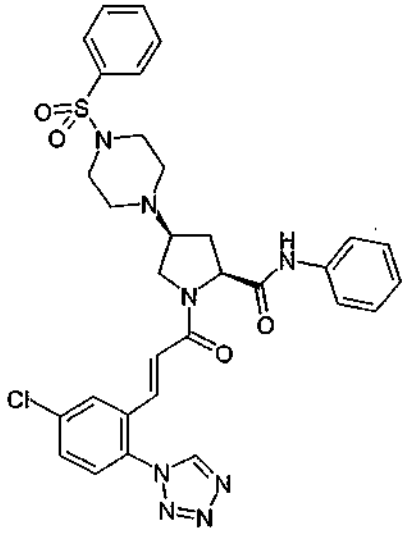
RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 9,53 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,70 (t, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,17-3,84 (m, 6H), 3,45 (a. s, 4H), 2,90-2,81 (m, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H).
IEN EM *m/z* 552 (M+H)+

Ejemplo 38: 4-({[(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-(4-morfolinil)-pirrolidinil]carbonil}amino)benzoato de metilo



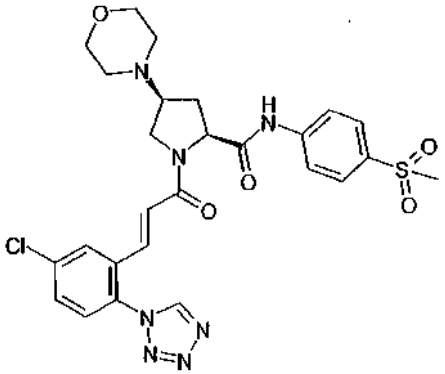
El compuesto preparado en el Ejemplo 2 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 3, 4, 5, 6 y 8 para proporcionar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 3, se usó morfolina en lugar de 1-(metilsulfonil)piperazina. En la etapa correspondiente al Ejemplo 5, se usó 4- aminobenzoato de metilo en lugar de 4-aminobenzoato de *terc*-butilo. En la etapa correspondiente al Ejemplo 8, se usó ácido (2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]acrílico en lugar de ácido 1-(N,N'-bis{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}carbamimidoil)-4-piperidincarboxílico).
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 10,38 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,74-7,67 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,44 (dd, 1H), 4,28 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,65-3,55 (m, 4H), 3,41 (t, 1H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,52-2,40 (m, 5H), 1,70 (q, 1H).
IEN EM *m/z* 566 (M+H)+

Ejemplo 39: (2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil1-2-propenoil}-N-fenil-4-[4-(fenilsulfonil)-1-piperazinil1-2-pirrolidincarboxamida



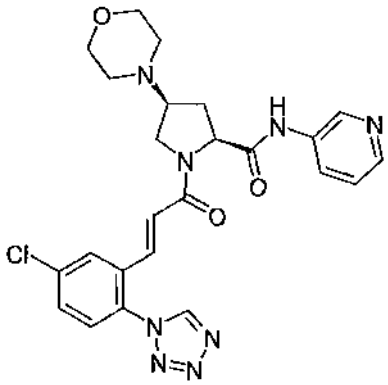
El compuesto preparado en el Ejemplo 2 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 3, 4, 5, 6 y 8 para proporcionar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 3, se usó 1-bencenosulfonil-piperazina en lugar de 1-(metilsulfonil)piperazina. En la etapa correspondiente al Ejemplo 5, se usó anilina en lugar de 4-aminobenzoato de *terc*-butilo. En la etapa correspondiente al Ejemplo 8, se usó ácido (2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]acrílico en lugar de ácido 1-(N,N'-bis{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}carbamimidoil)-4-piperidincarboxílico).
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 10,02 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,78-7,69 (m, 5H), 7,67 (t, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,30-7,22 (m, 3H), 7,01 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 4,40 (t, 1H), 4,26 (dd, 1H), 3,31 (dd, 1H), 2,94-2,85 (m, 5H), 2,62-2,49 (m, 4H), 2,47-2,38 (m, 1H), 1,60 (dd, 1H).
IEN EM *m/z* 647 (M+H)+

Ejemplo 40: (2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil1-2-propenoil}-N-[4-(metilsulfonil)fenil1-4-(4-morfolinil)-2-pirrolidincarboxamida



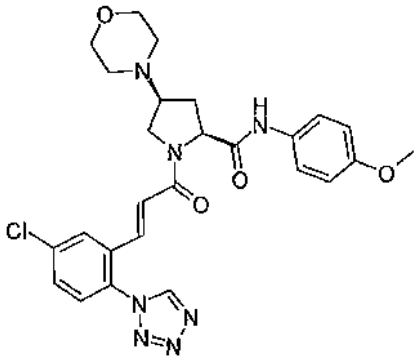
El compuesto preparado en el Ejemplo 2 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 3, 4, 5, 6 y 8 para proporcionar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 3, se usó morfolina en lugar de 1-(metilsulfonil)piperazina. En la etapa correspondiente al Ejemplo 5, se usó 4-(metanosulfonil)anilina en lugar de 4-aminobenzoato de *terc*-butilo. En la etapa correspondiente al Ejemplo 8, se usó ácido (2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]acrílico en lugar de ácido 1-(N,N'-bis{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}carbamimidoil)-4-piperidincarboxílico).
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 10,49 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,44 (t, 1H), 4,29 (dd, 1H), 3,60 (a. s, 4H), 3,41 (t, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,46 (app. a. s, 5H), 1,70 (dd, 1H).
IEN EM *m/z* 586 (M+H)+

Ejemplo 41: (2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4(4-morfolinil)-N-(3-piridinil)-2-pirrolidincarboxamida



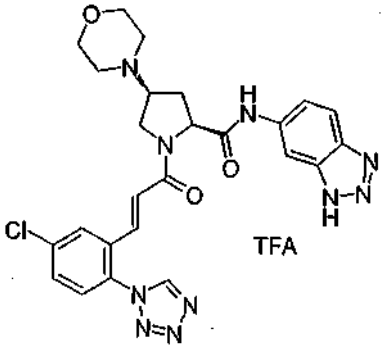
El compuesto preparado en el Ejemplo 2 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 3, 4, 5, 6 y 8 para proporcionar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 3, se usó morfolina en lugar de 1-(metilsulfonil)piperazina. En la etapa correspondiente al Ejemplo 5, se usó 3-aminopiridina en lugar de 4-aminobenzoato de *terc*-butilo. En la etapa correspondiente al Ejemplo 8, se usó ácido (2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]acrílico en lugar de ácido 1-(N,N'-bis{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}carbamimidoil)-4-piperidincarboxílico).
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 10,26 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,43 (t, 1H), 4,28 (dd, 1H), 3,60 (a. s, 4H), 3,41 (t, 1H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,53-2,30 (m, 5H), 1,71 (dd, 1H).
IEN EM *m/z* 509 (M+H)+

Ejemplo 42: (2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-N-(4-metoxifenil)-4-(4-morflinil)-2-pirrolidincarboxamida



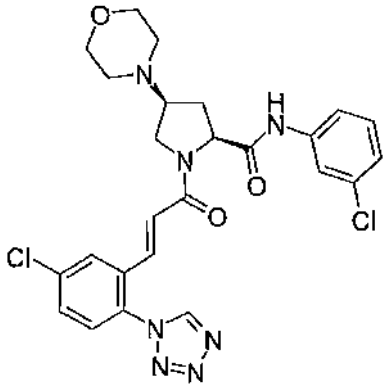
El compuesto preparado en el Ejemplo 2 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 3, 4, 5, 6 y 8 para proporcionar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 3, se usó morfolina en lugar de 1-(metilsulfonil)piperazina. En la etapa correspondiente al Ejemplo 5, se usó 4-metoxi-anilina en lugar de 4-aminobenzoato de *terc*-butilo. En la etapa correspondiente al Ejemplo 8, se usó ácido (2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]acrílico en lugar de ácido 1-(N,N'-bis{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}carbamimidoil)-4-piperidincarboxílico).
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 9,87 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 4,38 (t, 1H), 4,27 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,63-3,57 (m, 4H), 3,38 (obs. t, 1H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,53-2,39 (m, 5H), 1,68 (dd, 1H).
IEN EM *m/z* 538 (M+H)+

Ejemplo 43: Trifluoroacetato de (2S,4S)-N-(1H-benzotriazol-6-il)-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-(4-morfolinil)-2-pirrolidincarboxamida



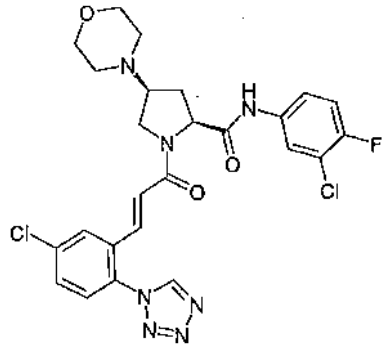
El compuesto preparado en el Ejemplo 2 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 3, 4, 5, 6 y 8 para proporcionar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 3, se usó morfolina en lugar de 1-(metilsulfonil)piperazina. En la etapa correspondiente al Ejemplo 5, se usó 5-aminobenzotriazol en lugar de 4-aminobenzoato de *terc-butilo*. En la etapa correspondiente al Ejemplo 8, se usó ácido (2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]acrílico en lugar de ácido 1-(N,N'-bis{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}carbamimidoil)-4-piperidincarboxílico).
RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 9,53 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,74 (t, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,12 (dd, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,98 (a. s, 4H), 3,47 (a. s, 4H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 1H).
IEN EM *m/z* 549 (M+H)+

Ejemplo 44: (2S,4S)-N-(3-clorofenil)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-(4-morfolinil)-2-pirrolidincarboxamida



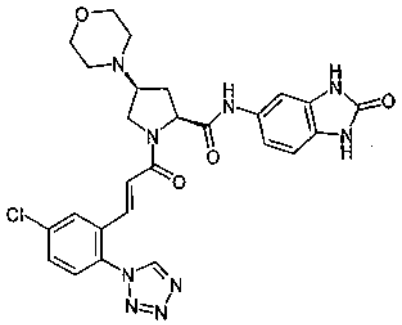
El compuesto preparado en el Ejemplo 2 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 3, 4, 5, 6 y 8 para proporcionar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 3, se usó morfolina en lugar de 1-(metilsulfonil)piperazina. En la etapa correspondiente al Ejemplo se usó 5, 3-cloroanilina en lugar de 4-aminobenzoato de *terc*-butilo. En la etapa correspondiente al Ejemplo 8, se usó ácido (2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]acrílico en lugar de ácido 1-(N,N'-bis{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}carbamimidoil)-4-piperidincarboxílico).
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 10,21 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,78 (app. s, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,39 (t, 1H), 4,27 (dd, 1H), 3,58 (a. s, 4H), 3,39 (t, 1H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,51-2,38 (m, 5H), 1,68 (dd, 1H).
IEN EM *m/z* 542 / 544 (M+H)+

Ejemplo 45: (2S,4S)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-(4-morfolinil)-2-pirrolidincarboxamida



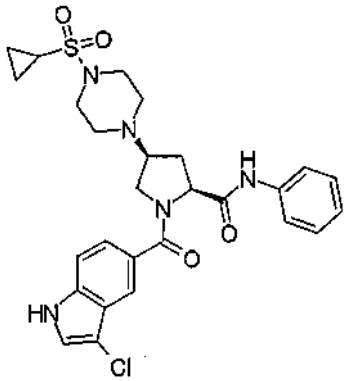
El compuesto preparado en el Ejemplo 2 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 3, 4, 5, 6 y 8 para proporcionar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 3, se usó morfolina en lugar de 1-(metilsulfonil)piperazina. En la etapa correspondiente al Ejemplo 5, se usó 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 4-aminobenzoato de *terc*-butilo. En la etapa correspondiente al Ejemplo 8, se usó ácido (2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]acrílico en lugar de ácido 1-(N,N'-bis{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}carbamimidoil)-4-piperidincarboxílico).
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 10,27 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,38 (t, 1H), 4,27 (dd, 1H), 3,58 (a. s, 4H), 3,41 (t, 1H), 2,93-2,79 (m, 1H), 2,52-2,39 (m, 5H), 1,68 (dd, 1H).
IEN EM (ES+) *m/z* 560 / 562 (M+H)+

Ejemplo 46: Trifluoroacetato de (2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-(4-morfolinil)-N-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-2-pirrolidincarboxamida



El compuesto preparado en el Ejemplo 2 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 3, 4, 5, 6 y 8 para proporcionar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 3, se usó morfolina en lugar de 1-(metilsulfonil)piperazina. En la etapa correspondiente al Ejemplo 5, se usó 5-aminobenzimidazolona en lugar de 4-aminobenzoato de *terc*-butilo. En la etapa correspondiente al Ejemplo 8, se usó ácido (2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]acrílico en lugar de ácido 1-(N,N'-bis{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}carbamimidoil)-4-piperidincarboxílico).
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 10,68 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 10,37-9,93 (a. s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,29 (app. a. s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,94-6,73 (m, 2H), 4,48 (app. a. s, 1H), 4,32-3,48 (m, 7H), 3,26-2,15 (m, 5H), 2,18-1,94 (m, 1H).
IEN EM *m/z* 564 (M+H)+

Ejemplo 47: (2S,4S)-1-[(3-cloro-1H-indol-5-il)carbonil]-4-[4-(ciclopropilsulfonil)-1-piperazinil]-N-fenil-2-pirrolidincarboxamida



El compuesto preparado en el Ejemplo 2 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 3, 4, 5, 6 y 8 para proporcionar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 3, se usó 1-(ciclopropanosulfonil)piperazina en lugar de 1-(metilsulfonil)piperazina. En la etapa correspondiente al Ejemplo 5, se usó anilina en lugar de 4-aminobenzoato de *terc*-butilo. En la etapa correspondiente al Ejemplo 8, se usó ácido 3-cloroindol-5-carboxílico en lugar de ácido 1-(N,N'-bis{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}carbamimidoil)-4-piperidincarboxílico).
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes) δ 9,43 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,32-7,25 (m, 3H), 7,08 (t, 1H), 5,10-5,00 (m, 1H), 3,93-3,84 (m, 1H), 3,59-3,50 (m, 1H), 3,31 (a. s, 4H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,73-2,57 (m, 3H), 2,53-2,44 (m, 2H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 1,19-1,13 (m, 2H), 1,02-0,95 (m, 2H).
IEN EM *m/z* 556 (M+H)+

Ejemplo 48: 4-({[(2S,4S)-4-amino-1-({trans-4-[({[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}amino)metil]ciclohexil}carbonil)-2-pirrolidinil]carbonil}amino)benzoato de metilo

4-[(2S,4S)-1-{[4-({[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}metil)ciclohexil]carbonil}-4-{[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]amino}pirrolidina-2-amido]benzoato de metilo se sintetizó siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 5, 9 y 8 comenzado por ácido (2S,4S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-(9-fluorenilmetoxicarbonil)amino-pirrolidina-2-carboxílico. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 5, se usó metil 4-aminobenzoato en lugar de 4-aminobenzoato de *terc*-butilo. En la etapa correspondiente al Ejemplo 8, se usó ácido *trans*-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico en lugar del compuesto preparado en el Ejemplo 7). El material en bruto 11,61 g) se suspendió en tetrahidrofurano anhidro (120 ml) y piperidina (6,6 ml) añadida gota a gota. La reacción se agitó durante 2 horas, después se añadió más piperidina (6 6 ml) y la reacción se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 25-100 % acetato de etilo /heptanos, metanol al 5-10 %/acetato de etilo después metanol al 0-20 % /diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (3,04 g) como una espuma de color amarillo claro.

IEN EM *m/z* 503 (M+H)+

Ejemplo 49: 4-({[(2S,4S)-4-(4-bencil-1-piperazinil)-1-({cis-4-[({[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}amino)metil1ciclohexil}carbonil)-2-pirrolidinil]carbonil}amino)benzoato de metilo

A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 48 (1,05 g) en 2-propanol (56 ml) se le añadió clorhidrato de N-bencil-N,N-bis(2-cloroetil)amina (0,59 g) y bicarbonato de sodio (3,6 g) y la reacción se sometió a reflujo durante 16 h. La reacción se redujo al vacío, el residuo se diluyo con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, metanol al 0-20 % /diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,90 g) en forma de un sólido incoloro.
IEN EM *m/z* 662 (M+H)+

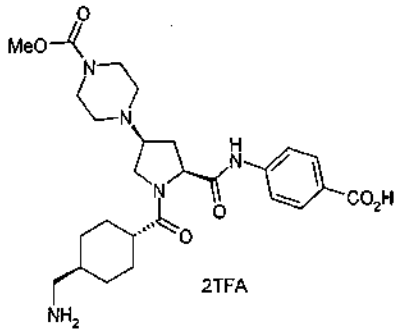
Ejemplo 50: 4-({[(2S,4S)-1-({cis-4-[({[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}amino)metil]ciclohexil}carbonil)-4-(1-piperazinil)-2-pirrolidinil]carbonil}amino)benzoato de metilo

A un matraz en atmósfera de nitrógeno se le añadió el compuesto preparado en el Ejemplo 49 (0,90 g), formato de amonio (2,57 g) y paladio sobre carbono (1,61 g). Se añadió metanol (45 ml) en atmósfera de nitrógeno y la reacción se calentó a reflujo durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de Celite® y se lavó la torta de filtro con metanol. El disolvente se eliminó al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,57 g) en forma de un sólido incoloro.
IEN EM *m/z* 572 (M+H)+

Ejemplo 51: 4-[(3S,5S)-5-{[4-(metoxicarbonil)fenil]carbamoil}-1-({cis-4-[({[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}amino)metil]ciclohexil}carbonil)-3-pirrolidinil]-1-piperazinacarboxilato de metilo

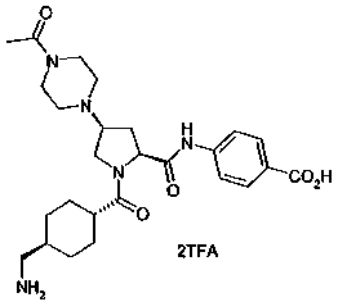
A una solución agitada del compuesto preparado en el Ejemplo 50 (150 mg) en diclorometano (3 ml) se le añadió trietilamina (0,3 ml) y cloroformato de metilo (22 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más cloroformato de metilo (11 µl) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días más. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (20 ml) y salmuera (20 ml), la fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (119 mg) en forma de un sólido de color blanco.
IEN EM *m/z* 630 (M+H)+

Ejemplo 52: Bis(trifluoroacetato) de ácido 4-[({(2S,4S)-1-{[trans-4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-4-[4-(metoxicarbonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico



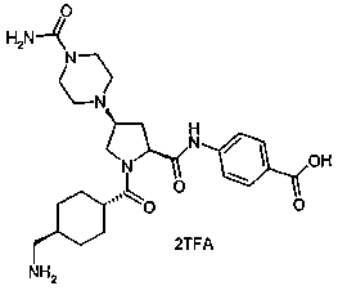
A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 51 (119 mg) en metanol (1 ml) y THF (1 ml) se le añadió hidróxido de sodio 1 N (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. los disolventes orgánicos se eliminaron al vacío, la fase acuosa residual se neutralizó por adición de ácido clorhídrico 1 N (2 ml) y se extrajo en diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo (99 mg) se volvió a disolver en diclorometano (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró. La purificación por cromatografía líquida de alta resolución ([fase móvil B del 5 al 100 % (ácido trifluoroacético al 0 1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua] proporcionó el compuesto del título (90 mg, 64 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 7,98 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 4,59 (t, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,78 (a. s, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,48-3,33 (m, 4H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,80 (d, 2H), 2,60 (tt, 1H), 2,32 (dt, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 3H), 1,69-1,55 (m, 1H), 1,55-1,41 (m, 2H), 1,23-1,09 (m, 2H).
IEN EM *m/z* 516 (M+H)+

Ejemplo 53: is(trifluoroacetato) de ácido 4-({[(2S4S)-4-(4-acetil-1-piperazinil)-1-{[trans-4-(aminometil)ciclohexil1carbonil}-2-pirrolidinil]carbonil}amino)benzoico



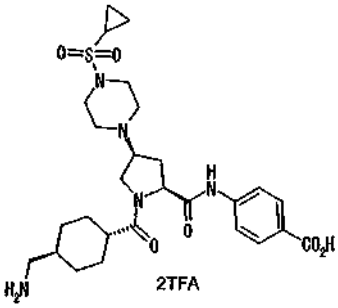
El compuesto preparado en el Ejemplo 50 se trató siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 51 y 52 para proporcionar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51, se usó anhídrido acético en lugar de cloroformato de metilo.)
RMN ^{1}H (500 MHz), CD_3OD, rotámeros presentes) δ 7,98 (d, 2H), 7,71. (d, 2H), 4,59 (t, 1H), 4,35-4,28 (m, 1H), 3,95-3,76 (m, 6H), 3,39 (a. s, 2H), 3,35 (a. s, 2H), 2,88-2,77 (m, 3H), 2,60 (tt, 1H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 3H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,53-1,42 (m, 2H), 1,21-1,09 (m, 2H).
IEN EM *m/z* 500 (M+H)+

Ejemplo 54: Bis(trifluoroacetato)4-({(2S4S)-1-{[trans-4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-4-(4-carbamoil-1-piperazinil)-2-pirrolidinil]carbonil}amino)benzoico



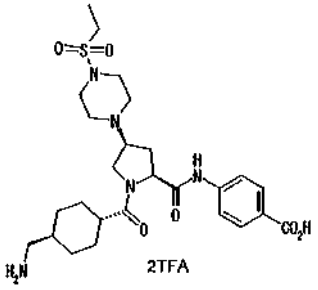
A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 50 (150 mg) en ácido acético (2 ml) y agua (2 ml) se le añadió isocianato de potasio (105 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se trató después con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y se extrajo en diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 5-10 % /diclorometano) proporcionó 4-[(2S,4S)-1-{[4-({[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}metil)ciclohexil]carbonil}-4-(4-carbamoilpiperazin-1-il)pirrolidina-2-amido]benzoato de metilo (54 mg) en forma de un aceite incoloro.
El compuesto así obtenido se trató siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 52 para proporcionar el compuesto del título (51 mg, 29%) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (500 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 7,98 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 4,60 (t, 1H), 4,36 (dd, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,74 (a. s, 4H), 3,43 (a. s, 4H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,80 (d, 2H), 2,60 (tt, 1H), 2,34 (dt, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 3H), 1,69-1,56 (m, 1H), 1,55-1,41 (m, 2H), 1,22-1,10 (m, 2H).
IEN EM *mlz* 501 (M+H)+

Ejemplo 55: Bis(trifluoroacetato) de ácido -4-[({(2S,4S)-1-{[trans-4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-4-[4-(ciclopropilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico



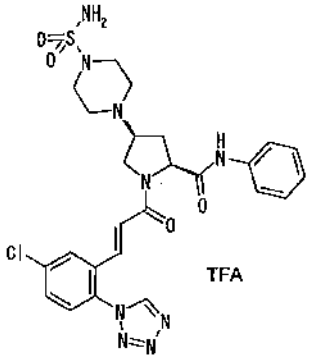
El compuesto preparado en el Ejemplo 50 se trató siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 51 y 52 para proporcionar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51, se usó cloruro de ciclopropanosulfonilo en lugar de cloroformato de metilo).
RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 8,03-7,91 (m, 2H), 7,77-7,63 (m, 2H), 4,55 (t, 1H), 4,26 (t, 1H), 3,96-3,60 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 4H), 3,40-3,09 (m, 4H), 2,88-2,45 (m, 5H), 2,43-2,08 (m, 1H), 2,06-1,35 (m, 7H), 1,27-0,96 (m, 6H).
FAB EM *m/z* 562 (M+H)+

Ejemplo 55-2: Bis(trifluoroacetato) de ácido 4-[({(2S,4S)-1-{[trans-4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-4-[4-(etilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico



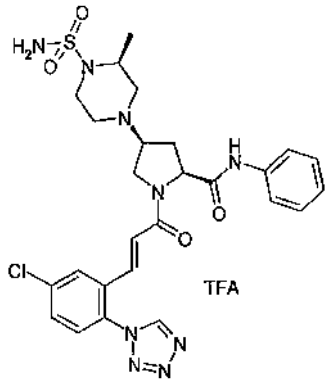
El compuesto preparado en el Ejemplo 50 se trató siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 51 y 52 para proporcionar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51, se usó cloruro de etanosulfonilo en lugar de cloroformato de metilo).
RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 8,06- 7,91 (m, 2H), 7,88-7,62 (m, 2H), 4,55 (t, 1H), 4,35-4,17 (m, 1H), 3,88-3,61 (m, 2H), 3,61-3,41 (m, 4H), 3,41-3,03 (m, 6H), 2,89-2,49 (m, 3H), 2,44-2,08 (m, 1H), 2,06-1,25 (m, 11H), 1,25-0,98 (m, 2H).
FAB EM *m/z* 550 (M+H)+

Ejemplo 56: Trifluoroacetato de (2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-N-fenil-4-(4-sulfamoil-1-piperazinil)-2-pirrolidincarboxamida



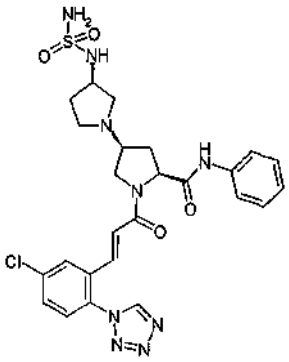
El compuesto preparado en el Ejemplo 2 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 3, 4, 5, 9, 51, 6, 8 y 9 para proporcionar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. (Nota: en las etapas correspondientes a los Ejemplos 3, 5, 8 y 51, se usaron 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperazina, anilina, ácido (2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]acrílico y sulfamida en 1,4-dioxano respectivamente).
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 10,06 (a. s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,34-7,25 (m, 3H), 7,03 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,75 (a. s, 2H), 4,43 (t, 1H), 4,32 (dd, 1H), 3,43-3,34 (obs. m, 1H), 2,98 (a. s, 4H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,58 (a. s, 4H), 2,50-2,40 (obs. m, 1H), 1,68 (dd, 1H).
IEN EM *m/z* 586 (M+H)+, 557 [(M-N_2)]

Ejemplo 57: Trifluoroacetato de (2S.4S)-1-{(2E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil1-2-propenoil}-4-[(3S)-3-metil-4-sulfamoil-1-piperazinil]-N-fenil-2-pirrolidincarboxamida



El compuesto preparado en el Ejemplo 2 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 3, 4, 5, 9, 51, 6, 8 y 9 para proporcionar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 3, 5, 8 y 51, se usaron 1-(*terc*-butoxicarbonil)-2(S)-metilpiperazina, anilina, ácido (2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]acrílico y sulfamida en 1,4-dioxano respectivamente.
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 9,65 (s, 1H), 8,23-8,00 (m, 1H), 7,74-7,60 (m, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,27 (t, 2H), 7,13-6,90 (m, 3H), 4,73-4,42 (m, 1H), 4,21-4,04 (m, 1H), 3,96-3,46 (m, 4H), 3,44-3,32 (m, 1H), 3,31-2,97 (m, 3H), 2,97-2,80 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H), 1,99-1,72 (m, 1H), 1,32-1,18 (m, 3H).
IEN EM *m/z* 600 (M+H)+

Ejemplo 58: (3R,3'S,5'S)-1'-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil1-2-propenoil}-N-fenil-3-(sulfamoilamino)-1,3'-bipirrolidina-5'-carboxamida

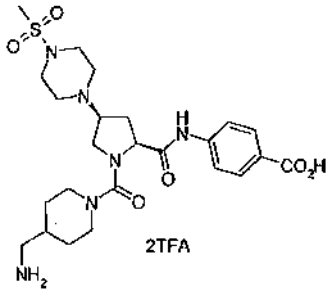


El compuesto preparado en el Ejemplo 2 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 3, 4, 5, 9, 51, 6, 8 y 9 para proporcionar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 3, 5, 8 y 51, se usaron (3R)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidina, anilina, ácido (2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il}fenil]acrílico y sulfamida en 1,4-dioxano respectivamente.
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 10,01 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,31-7,25 (m, 3H), 7,03 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,53 (a. s, 2H), 4,42 (t, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,82-3,71 (m, 1H), 3,48-3,39 (obs. m, 1H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,64-2,51 (obs. m, 3H), 2,48-2,36 (m, 2H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H).
IEN EM (ES+) m/z 608 (M+Na)+, 586 (M+H)+

Ejemplo 59: 4-[({(2S,4S)-1-({4-[({[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}amino)metil]-1-piperidinil}carbonil)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoato de 2-metil-2-propanilo

A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 6 (0,050 g, 0,11 mmol) en THF (10 ml) se le añadió trifosgeno (0,099 g, 0,33 mmol), (boc-4-aminometil)-piperidina (0,060 g, 0,28 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,146 ml, 0,84 mmol) y la reacción se agitó a 0 ºC durante 2 h. la reacción se interrumpió añadiendo agua enfriada en hielo y el precipitado resultante se recogió por filtración, se secó y el producto en bruto se purificado por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (0,052 g, 33%) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes) δ 9,12 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 4,80 (dd, 1H), 4,62-4,57 (m, 1H), 3,83-3,65 (m, 2H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,32 (t, 1H), 3,26-3,24 (m, 4H), 3,04-2,97 (m, 3H), 2,89-2,81 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,71-2,66 (m, 3H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,41-2,46 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 4H), 1,58 (s, 9H), 1,43 (s, 9H).

Ejemplo 60: Bis(trifluoroacetato) de ácido 4-[({(2S,4S)-1-{[4-(aminometil)-1-piperidinil]carbonil}-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil}-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico



El compuesto preparado en el Ejemplo 59 se trató siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 7,98 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 4,68 (dd, 1H), 3,94-3,81 (m, 1H), 3,74-3,69 (m, 1H), 3,59-3,39 (m, 4H), 3,23-3,08 (m, 4H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 4H), 2,09 (q, 1H), 1,89-1,71 (m, 3H), 1,42-1,14 (m, 5H).
IEN EM *m/z* 537 (M+H)+

Ejemplo 61: 1-(2-metil-2-propanil)(2S)-4-(4-piridinil)-2,5-dihidro-1H-pirroli-1,2-dicarboxilato de 2-metilo

Una solución de 1-(2-metil-2-propanil)(2S)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-1H-pirrol-1,2(2H,5H)-dicarboxilato de 2-metilo (11,3 g, 30,1 mmol) y ácido 4-piridinaborónico (4,44 g, 36,1 mmol) en 1,4-dioxano (120 ml) se purgó con gas argón, seguido de adición de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,04 g, 0,9 mmol) y carbonato sódico (2 M en agua, 38 ml, 76 mmol). La reacción se calentó a 105 ºC y se agitó en atmósfera de argón durante 1 h después de lo cual se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se concentró a un volumen de 50 ml. La solución se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas con una capa de sulfato sódico en la superficie. El filtrado se concentró y purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 400 g, acetato de etilo al 20-70 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (6,4 g, 70%) en forma de un sólido de color amarillo claro.
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes) δ 8,63-8,61 (m, 2H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,33 (d, 0,4H), 6,28 (d, 0,6H), 5,23 (dt, 0,4H), 5,16 (dt, 0,6H), 4,65-4,55 (m, 2H), 3,78 (s, 1,2H), 3,77 (s, 1,8H), 1,53 (s, 3,6H), 1,46 (s, 5,4H).

Ejemplo 62: (2S,4R)-1-{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidin-carboxilato de metilo

Una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 61 (4,31 g, 14,1 mmol) y ácido acético (0,8 ml) en etanol (80 ml) se purgó con hidrógeno. Se añadió óxido de platino (0,86 g, 20 % en peso) y la mezcla se calentó a 50 ºC y se agitó durante 1 noche en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas con metanol. El filtrado se concentró y el residuo se repartió entre diclorometano (100 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se ajustó a pH 10 mediante adición de hidróxido de sodio 2 M y se extrajo con diclorometano (4 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y se sometieron a destilación azeotrópica con tolueno para proporcionar el producto en bruto en forma de una espuma de color blanquecino. El material en bruto se disolvió en diclorometano (100 ml) y se enfrió a 0 ºC. Se añadió trietilamina (3,93 ml, 28,2 mmol), seguido de cloruro de metilsulfonilo (1,64 ml, 21,1 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 0 ºC durante 1 h y después a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual la mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 1 M (50 ml), bicarbonato sódico acuoso (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó después y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 120 g, metanol al 0-8 %/diclorometano) proporcionó el compuesto del título (2,6 g, 47 % para dos etapas) en forma de una espuma de color amarillo claro.
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes) δ 4,26 (dd, 0,3H), 4,20 (dd, 0,7H), 3,86-3,78 (m, 2,1H), 3,74 (s, 0,9H), 3,72 (s, 2,1H), 3,72-3,69 (m, 0,9H), 3,06 (t, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,63-2,59 (m, 2H), 2,45-2,42 (m, 1H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,79-1,73 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,46 (s, 2,7H), 1,40 (s, 6,3H), 1,46-1,25 (m, 3H).

Ejemplo 63: Ácido (2S,4R)-1-{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}-4[1-metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidincarboxílico

A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 62 (2,87 g, 7,36 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y agua (20 ml) a 0 ºC se le añadió hidróxido de litio (0,35 g, 14,7 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche después de lo cual se repartió entre metil éter de *terc-butilo* y agua. La fase acuosa se separó y se acidificó cuidadosamente a pH 1 con ácido clorhídrico 6 N. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 300 ml) y los extractos orgánicos combinados se concentraron para proporcionar el compuesto del título (2,35 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes) δ 4,35 (t, 0,7H), 4,27-4,23 (m, 0,3H), 3,83-3,73 (m, 3H), 3,10-2,97 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,62 (td, 2H), 2,54-2,47 (m, 0,3H), 2,36-2,32 (m, 0,7H), 2,13-2,06 (m, 0,7H), 1,96-1,89 (m,

1,3H), 1,77-1,73 (m, 1H), 1,50 (s, 6,3H), 1,42 (s, 2,7H), 1,45-1,32 (m, 4H).

Ejemplo 64: (2S,4R)-2-(5-{4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-1H-imidazol-2-yl)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-1-pirrolidincarboxilato de 2-metil-2-propanilo

A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 62 (2,35 g, 6,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) a 0 ºC se le añadió 4-(2-bromoacetil)fenilcarbamato de metilo (2,04 g, 7,49 mmol) seguido de carbonato de cesio (4,47 g, 13,7 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h después de lo cual la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y la torta de filtro se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo. A una suspensión del material en bruto en xileno (45 ml) en una botella de cristal a presión se le añadió acetato de amonio (2,88 g, 37,4 mmol). El recipiente de reacción se llenó con nitrógeno, se selló y se calentó a 140 ºC durante 1 h después de lo cual la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con solución de bicarbonato sódico acuosa y salmuera, se secó y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 120 g, acetato de etilo al 40-60 % /diclorometano y después metanol 3-5 % /diclorometano) proporcionó el compuesto del título (2,42 g, 71 % para dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes) δ 11,06 (s, 0,4H), 10,66 (s, 0,6H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,19 (s, 0,6H), 7,13 (s, 0,4H), 6,71 (s, 0,4H), 6,66 (s, 0,6H), 4,97-4,91 (m, 1H), 3,83-3,77 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,96-2,94 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,62-2,59 (m, 2H), 2,56-2,50 (m, 1H), 2,14-2,11 (m, 0,6H), 2,00-1,92 (m, 1,4H), 1,78-1,75 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,45-1,38 (m, 4H).
IEN EM *m/z* 548 (M+H)+

Ejemplo 65: (2S,4R)-2-(4-cloro-5-{4-[(metoxicarbonil)amino1fenil}-1H-imidazol-2-il)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-1-pirrolidincarboxilato de 2-metil-2-propanilo

A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 64 (2,41 g, 4,4 mmol) en acetonitrilo (50 ml) y N,N-dimetilformamida (20 ml) a 0 ºC se le añadió N-clorosuccinimida (0,62 g, 4,6 mmol). la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó en atmósfera de nitrógeno durante una noche y después se calentó entre 50 y 70 ºC durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con solución de bicarbonato sódico acuosa (1 × 50 ml). El residuo sólido se suspendió en una mezcla de acetato de etilo (100 ml) y diclorometano (100 ml) y se sometió a ultrasonidos. Los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar el compuesto del título (1,39 g) en forma de un sólido de color blanquecino.
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 12,28 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 4,67-4,59 (m, 1H), 3,72-3,64 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,55-3,53 (m, 2H), 3,11 (t, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,68-2,64 (m, 2H), 2,41-2,38 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,79-1,66 (m, 3H), 1,37 (s, 2, 5H), 1,37-1,12 (m, 3H), 1,11 (s, 6, 5H).
IEN EM *m/z* 582 (M+H)+

Ejemplo 66: Clorhidrato de [4-(2-{(2S,4R)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo

A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 64 (0,447 g, 0,811 mmol) en 1,4-dioxano se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (5,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por trituración con 1:1 diclorometano/hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,46 g, 99%) en forma de un sólido de color pardo claro.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (a. s, 1H), 9,81 (a. s, 1H), 7,89 (a. s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 4,93-4,89 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,65-3,52 (m, 2H), 3,50-3,46 (m, 3H), 3,27-3,24 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,72-2,69 (m, 2H), 2,68-2,65 (m, 1H), 2,22-2,19 (m, 2H), 1,81-1,79 (m, 2H), 1,29-1,27 (m, 2H).

Ejemplo 67: Clorhidrato de [4-(4-cloro-2-{(2S,4R)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenillcarbamato de metilo

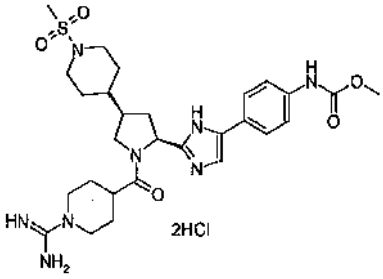
El compuesto preparado en el Ejemplo 65 se trató siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 66 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,50 (a. s, 1H), 9,95 (a. s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,28 (a. s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 4,73-4,69 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,59-3,55 (m, 3H), 3,56-3,44 (m, 2H), 3,06-3,01 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,67 (t, 1H), 2,20-2,18 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,78-1,76 (m, 2H), 1,46-1,43 (m, 1H), 1,39-1,32 (m, 2H).

Ejemplo 68: {[4-({(2S,4R)-2-(5-{4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-1H-imidazol-2-il)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-1-pirrolidinil}carbonil)-1-piperidinil]metililiden}biscarbamato de bis(2-metil-2-propanilo)

A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 66 (0,11 g, 0,25 mmol) en diclorometano (5,0 ml) y N,N-dimetilformamida (2,0 ml) se le añadió 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,034 g, 0,25 mmol), seguido de *N*-metilmorfolina (0,075 g, 0,74 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,095 g, 0,50 mmol) y el compuesto preparado en el Ejemplo 7 (0,10 g, 0,27 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante una noche después de lo cual se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con

diclorometano (20 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, metanol al 0-5 % /diclorometano) y la trituración a partir de metanol y metil éter de *terc*-butilo proporcionaron el compuesto del título (0,067 g, 38 %) en forma de un sólido de color amarillo.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes) δ 10,84 (s, 0,3H), 10,54 (s, 0,7H), 10,16 (s, 1H), 7,72-7,65 (d, 1,4H), 7,46-7,31 (m, 2,6H), 7,20-7,08 (m, 1H), 6,65-6,50 (m, 1H), 5,30-5,16 (t, 1H), 4,28-4,10 (m, 2H), 3,93-3,81 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,35-3,15 (m, 1H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,92-2,87 (m, 0,7H), 2,85-2,77 (m, 0,3H), 2,78 (s, 3H), 2,71-2,57 (m, 3H), 2,51-2,45 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 0,6H), 2,08-1,90 (m, 2,4H), 1,81-1,65 (m, 4H), 1,49 (s, 18H), 1,50-1,32 (m, 3H).
IEN EM *m/z* 801 (M+H)+

Ejemplo 69: Clorhidrato de [4-(2-{(2S,4R)-1-[(1-carbamimidoil-4-piperidinil)carbonil]-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo

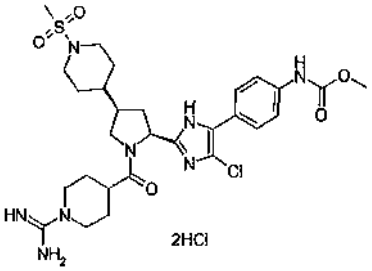


A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 68 (0,067 g, 0,084 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 ºC se le añadió ácido trifluoroacético (0,09 ml, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h después de lo cual el disolvente y el exceso de ácido trifluoroacético se eliminaron al vacío. El residuo resultante se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió ácido clorhídrico 6 M (0,70 ml). La mezcla se concentró a sequedad y el proceso se repitió dos veces. El residuo se trituró con metanol y metil éter de *terc*-butilo, los sólidos resultantes se disolvieron en agua y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0,050 g, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo.
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 15,04 (s, 1H), 14,66 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84-7,79 (d, 2H), 7,60-7,54 (d, 2H), 7,33 (app. s, 3H), 5,06-4,99 (m, 1H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,88-3,75 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,63-3,40 (m, 3H), 3,15-3,00 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,78-2,60 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 1H), 1,91-1,65 (m, 4H), 1,52-1,39 (m, 2H), 1,39-1,10 (m, 3H).
IEN EM m/z 601. (M+H)+

Ejemplo 70: {[4-({(2S,4R)-2-(4-cloro-5-{4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-1H-imidazol-2-il)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-1-pirrolidinil}carbonil)-1-piperidinil]metililiden}biscarbamato de bis(2-metil-2-propanilo)

El compuesto preparado en el Ejemplo 67 se trató con el compuesto preparado en el Ejemplo 7 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 68 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes) δ 10,91 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,15 (t, 1H), 4,25-4,11 (m, 2H), 3,88-3,85 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,16 (t, 1H), 3,08-2,99 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,70-2,60 (m, 4H), 2,51-2,44 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 3H), 1,81-1,70 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 1,59-1,40 (m, 3H).
IEN EM *m/z* 835 (M+H)+

Ejemplo 71: Clorhidrato de [4-(2-{2S,4R)-1-[(1-carbamimidoil-4-piperidinil)carbonil]-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo



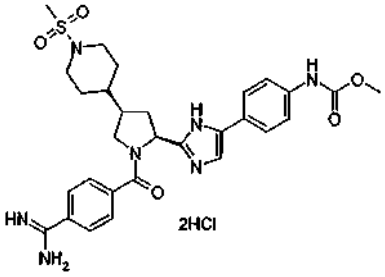
El compuesto preparado en el Ejemplo 70 se trató siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 69 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 13,05 (s, 0,4H), 12,68 (s, 0,6H), 9,80 (s, 0,4H), 9,79 (s, 0,6H), 7,65 (d, 0,8H), 7,60 (d, 1,2H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,31 (app. s, 2,4H), 7,26 (app. s, 1,6H), 5,12-5,10 (m, 0,4H), 4,84-4,80 (m, 0,6H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,58-3,53 (m, 2,4H), 3,40 (t, 0,6H), 3,09-3,07 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,72-2,64 (m, 3H), 2,49-2,43 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 0,6H), 1,87-1,65 (m, 5,4H), 1,52-1,19 (m, 5H).
IEN EM *m/z* 635 (M+H)'

Ejemplo 72: {imino[4-({(2S,4R)-2-(5-{4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-1H-imidazol-2-il)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-1-pirrolidinil}carbonil)fenil]metil}carbamato de 2-metil-2-propanilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 66 se trató con el compuesto preparado en el Ejemplo 18 siguiendo el procedimiento descrito en Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes) δ 7,90 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,65-7,52 (d, 2H), 7,44-7,35 (d, 2H), 7,22-7,15 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 5,42-5,32 (t, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,64-3,52 (m, 1H), 3,51-3,45 (d, 1H), 3,38-3,22 (t, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,69-2,54 (m, 2H), 2,10-1,88 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,43-1,38 (m, 1H), 1,35-1,20 (m, 4H), 0,85-0,90 (m, 1H).
IEN EM *m/z* 694 (M+H)+

Ejemplo 73: Diclorhidrato de [4-(2-{(2S,4R)-1-(4-carbamimidoilbenzoil)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo

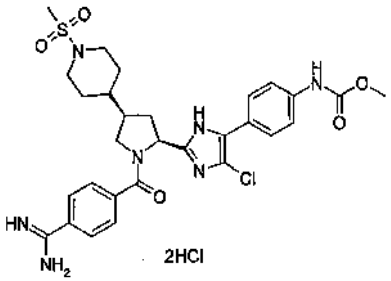


El compuesto preparado en el Ejemplo 72 se trató siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 69 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 15,25 (s, 1H), 14,87 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,46-9,38 (m, 2H), 9,15-9,05 (m, 2H), 8,05-7,75 (m, 6H), 7,65-7,50 (d, 2H), 5,35-5,22 (m, 1H), 4,10-3,89 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,70-2,55 (m, 3H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,09-1,90 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,50-1,35 (m, 2H), 1,34-1,15 (m, 1H), 0,85-0,90 (m, 1H).
IEN EM *m/z* 594 (M+H)+

Ejemplo 74: {[4-({(2S,4R)-2-(4-cloro-5-{4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-1H-imidazol-2-il)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-1-pirrolidinil}carbonil)fenil](imino)metil}carbamato de 2-metil-2-propanilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 67 se trató con el compuesto preparado en el Ejemplo 18 siguiendo el procedimiento descrito en Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes) δ 10,89-10,88 (m, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,57-7,54 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,33 (t, 1H), 3,85-3,82 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,77-3,75 (m, 1H), 3,59 (dd, 1H), 3,29 (t, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,76-2,56 (m, 4H), 1,95-1,94 (m, 2H), 1,59-1,53 (m, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,42-1,25 (m, 3H).
IEN EM *m/z* 728 (M+H)+

Ejemplo 75: diclorhidrato de [4-(2-{(2S,4R)-1-(4-carbamimidoilbenzoil)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo



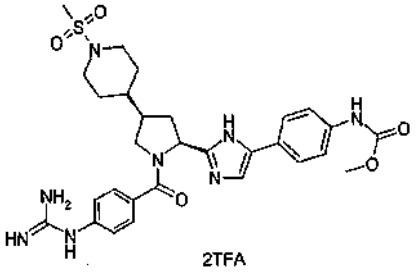
El compuesto preparado en el Ejemplo 74 se trató siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 69 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 12,80 (s, 0,8H), 12,25 (s, 0,2H), 9,78 (s, 1H), 9,41 (s, 1,6H), 9,25 (s, 0,4H), 9,09 (s, 1,6H), 8,96 (s, 0,4H), 7,88 (d, 1,6H), 7,83 (d, 1,6H), 7,76 (d, 0,4H), 7,63 (d, 1,6H), 7,54 (d, 1,6H), 7,49 (d, 0,4H), 7,39-7,34 (m, 0,8H), 5,08 (dd, 0,8H), 4,92 (t, 0,2H), 3,67 (s, 3H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,51-3,47 (m, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,67-2,61 (m, 2H), 2,07-1,78 (m, 4H), 1,53-1,51 (m, 1H), 1,39-1,36 (m, 1H), 1,23-1,16 (m, 2H).
IEN EM *m/z* 628 (M+H)+

Ejemplo 76: [4-(2-{(2R,4S)-1-[4-(N',N''-bis{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}carbamimidamido)benzoil]-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 66 se trató con el compuesto preparado en el Ejemplo 10 siguiendo el procedimiento descrito en Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes) δ 9,53 (s, 0,5H), 9,38 (s, 0,5H), 7,73 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 0,5H), 7,21-7,18 (m, 1,5H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,60-6,58 (m, 1H), 5,40-5,38 (m, 0,5H), 4,51--4,29 (m, 0,5H), 3,86-3,83 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,50-3,48 (m, 1H), 2,95-2,93 (m, 0,5H), 2,79-2,76 (m, 2,5H), 2,71-2,58 (m, 2H), 2,01-1,99 (m, 2H), 1,63-1,59 (m, 6H), 1,50-1,47 (m, 2H), 1,32-1,24 (m, 18H).

Ejemplo 77: Bis(trifluoroacetato) de [4-(2-{(2S,4R)-1-(4-carbamimidamidobenzoil)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo

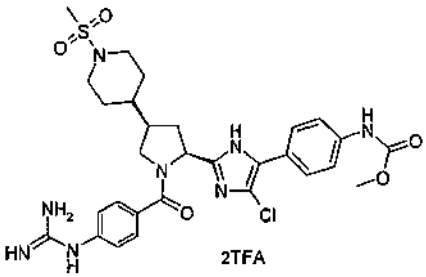


El compuesto preparado en el Ejemplo 76 se trató siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 7,88 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 5,40 (q, 1H), 3,86-3,35 (m, 8H), 2,80 (s, 3H), 2,72-2,69 (m, 3H), 2,21-2,14 (m, 1H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,71-1,68 (m, 1H), 1,67-1,32 (m, 3H).
APCI EM *m/z* 609 (M+H)+

Ejemplo 78: [4-(2-{(2R,4S)-1-[4-(N',N''-bis{(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}carbamimidamido]benzoil]-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1-H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 67 se trató con el compuesto preparado en el Ejemplo 10 siguiendo el procedimiento descrito en Ejemplo 8 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes) δ 10,90 (a. s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,41-5,30 (m, 1H), 3,91-3,79 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,36 (t, 1H), 3,21-3,06 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,76-2,51 (m, 4H), 2,02-1,83 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,41-1,27 (m, 18H).

Ejemplo 79: Bis(trifluoroacetato) de [4-(2-{(2S,4R)-1-(4-carbamimidamidobenzoil)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo



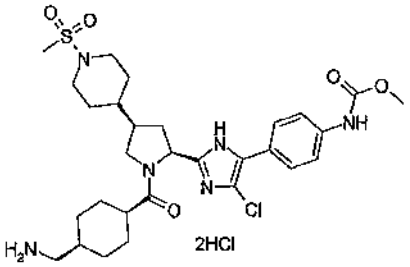
El compuesto preparado en el Ejemplo 78 se trató siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 7,74 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 5,19 (dd, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71-3,65 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,72-3,69 (m, 5H), 2,15-2,01 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 3H), 1,58-1,49

(m, 1H).
IEN EM m/z 643 (M+H)+

Ejemplo 80: {[cis-4-({(2S,4R)-2-(4-cloro-5-{4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-1H-imidazol-2-il)-4-[1-metilsulfonil)-4-piperidinil]-1-pirrrolidinil)carbonil)ciclohexil]metil}carbamato de 2-metil-2-propanilo

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, el compuesto preparado en el Ejemplo 67 se trató con ácido cis-4-[({[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}amino)metil]ciclohexanocarboxílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes. One exchangeable proton was not observed.) δ 11,12 (s, 1H), 7,65-7,35 (m, 4H), 6,80-6,64 (m, 1H), 5,80-5,06 (m, 1H), 4,64-4,52 (m, 1H), 3,88-3,81 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,09-2,97 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,67-2,56 (m, 3H), 2,56-2,44 (m, 2H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,86-1,61 (m, 5H), 1,60-1,49 (m, 6H), 1,43 (s, 9H), 1,32-1,23 (m, 2H).
IEN EM *m/z* 721 (M+H)+

Ejemplo 81: Diclorhidrato de [4-(2-{(2S,4R)-1-{[cis-4-(aminometil)ciclohexil1carbonil}-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil1-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo

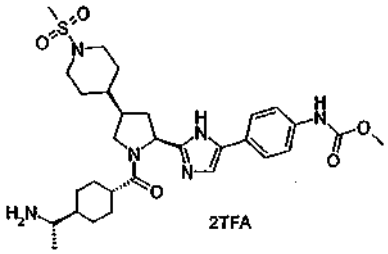


El compuesto preparado en el Ejemplo 80 se trató siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 69 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 12,84 (s, 0,3H), 12,47 (s, 0,7H), 9,81-9,76 (m, 1H), 7,76-7,48 (m, 7H), 5,00 (t, 0,3H), 4,81 (t, 0,7H), 4,03-3,70 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,59-3,51 (m, 2H), 3,39-3,30 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,78-2,59 (m, 4H), 2,44-2,34 (m, 2H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 4H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,63-1,22 (m, 9H).
IEN EM *m/z* 621 (M+H)+

Ejemplo 82: {(1S)-1-[trans-4-({(2S,4R)-2-(5-{4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-1H-imidazol-2-il)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-1-pirrolidinil}carbonil)ciclohexil]etil}carbamato de 2-metil-2-propanilo

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, el compuesto preparado en el Ejemplo 66 se trató con ácido trans-4-[(1S)-1-({[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}amino)etil]ciclohexanocarboxílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes) δ 7,52 (a. s, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,63 (a. s, 1H), 5,20 (t, 1H), 4,44-4,41 (m, 1H), 3,92-3,80 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,22-3,10 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,71-2,59 (m, 2H), 2,55-2,48 (m, 1H), 2,41-2,29 (m, 1H), 2,12-2,09 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,91-1,70 (m, 6H), 1,65-1,49 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,38-1,32 (m, 2H), 1,09 (d, 3H), 1,04-1,03 (m, 1H).

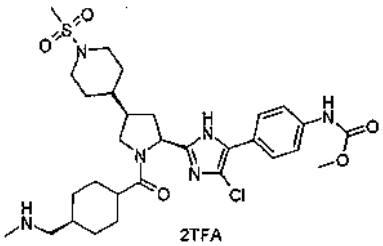
Ejemplo 83: Bis(trifluoroacetato) de [4-(2-{(2S,4R)-1-({trans-4-[(1S)-1-aminoetil]ciclohexil}carbonil)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo



El compuesto preparado en el Ejemplo 82 se trató siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 7,67 (s, 1H), 7,60-7,51 (m, 4H), 5,15-5,05 (m, 1H), 4,11-4,01 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 5H), 3,61-3,49 (m, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,80-2,65 (m, 3H), 2,62-3,50 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 1H), 1,99-1,80 (m, 7H), 1,61-1,39 (m, 6H), 1,26 (d, 3H), 1,24-1,14 (m, 2H).

APCI EM m/z 601 (M+H)+

Ejemplo 84: Bis(trifluoroacetato) de [4-(4-cloro-2-{(2S,4R)-1-({4-[(metilamino)metil]ciclohexil}carbonil)-4-[1-(metilsulfonil)-4- piperidinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo.

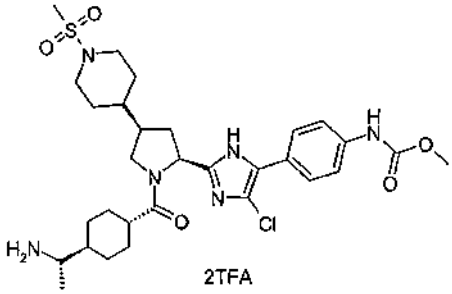


Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, el compuesto preparado en el Ejemplo 67 se trató con ácido trans-4-[(N-metil-{[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}amino)metil]ciclohexanocarboxílico para proporcionar la amida en bruto. Después de esto, la amida en bruto se trató siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 7,67-7,57 (m, 4H), 5,10 (dd, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,75-3,68 (m, 5H), 3,60 (t, 1H), 2,87-2,81 (m, 6H), 2,74-2,66 (m, 8H), 2,29-2,26 (m, 2H), 2,23-1,67 (m, 5H), 1,49-1,28 (m, 4H), 1,17-0,60 (m, 3H).
IEN EM *m/z* 635 (M+H)+

Ejemplo 85: {(1S)-1-[trans-4-({(2S,4R)-2-(4-cloro-5-{4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-1H-imidazol-2-il)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-1-pirrolidinil}carbonil)ciclohexil]etil}carbamato de 2-metil-2-propanilo

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, el compuesto preparado en el Ejemplo 67 se trató con ácido trans-4-[(1S)-1-({[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}amino)etil]ciclohexanocarboxílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes) δ 11,0 (a. s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,17 (t, 1H), 4,34 (d, 1H), 3,87-3,83 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,16 (t, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,68-2,59 (m, 3H), 2,50-2,47 (m, 1H), 2,30-2,28 (m, 1H), 2,00-1,87 (m, 3H), 1,85-1,73 (m, 5H), 1,48-1,46 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,25-1,23 (m, 4H), 1,09 (d, 3H), 1,06-1,03 (m, 1H).

Ejemplo 86: Bis(trifluoroacetato) de (4-(2-{(2S,4R)-1-({trans-4-[(1S)-1-aminoetil]ciclohexil}carbonil)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo

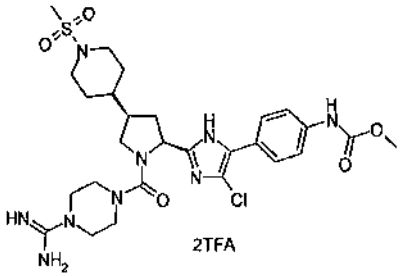


El compuesto preparado en el Ejemplo 85 se trató siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.
RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 7,62 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 5,08-5,06 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,75 (app. s, 5H), 3,54-3,49 (m, 1H), 3,19-3,03 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,73-2,70 (m, 3H), 2,56-2,53 (m, 1H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,01-1,81 (m, 6H), 1,63-1,31 (m, 7H), 1,26 (d, 3H), 1,21-1,19 (m, 2H).
APCI MS *m/z* 635 (M+H)+

Ejemplo 87: {[4-({(2S,4R)-2-(4-cloro-5-{4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-1H-imidazol-2-il)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-1-pirrolidinil}carbonil)-1-piperazinil]metililiden} biscarbamato de bis(2-metil-2-propanilo)

El compuesto preparado en el Ejemplo 67 se trató con el compuesto preparado en el Ejemplo 28 siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 29 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 12,3 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 5,32-5,31 (m, 1H), 4,93 (t, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,54-3,45 (m, 4H), 3,41-3,31 (m, 2H), 3,17-3,16 (m, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,67-2,66 (m, 3H), 2,03-1,89 (m, 4H), 1,81-1,75 (m, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,36 (s, 9H), 1,31-1,29 (m, 2H).

Ejemplo 88: Bis(trifluoroacetato) de [4-(2-{(2S,4R)-1-[(4-carbamimidoil-1-piperazinil)carbonil]-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo

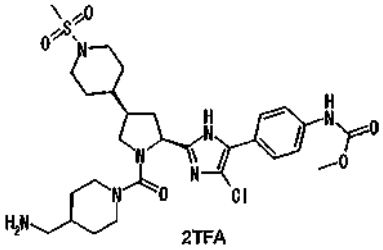


El compuesto preparado en el Ejemplo 87 se trató siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.
RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 7,62 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 5,06-5,05 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,64-3,63 (m, 4H), 3,57-3,54 (m, 5H), 2,81 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 2,52-2,48 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 4H), 1,45-1,36 (m, 4H).
IEN EM, *m/z* 636 (M+H)+

Ejemplo 89: {[1-({(2S,4R)-2-(4-cloro-5-{4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-1H-imidazol-2-il)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-1-pirrolidinil}carbonil)-4-piperidinil]metil}carbamato de 2-metil-2-propanilo

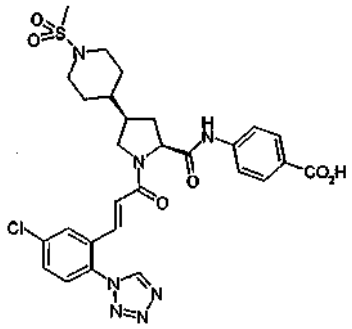
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 29, El compuesto preparado en el Ejemplo 67 se trató con 4-[({[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}amino)metil]piperidina para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes. No se observó un protón intercambiable.) δ 11,0 (s, 1H), 7,52--7,31 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 5,18-5,11 (m, 1H), 4,64-4,35 (m, 1H), 3,82-3,68 (m, 7H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,25 (t, 1H), 3,28-3,25 (m, 1H), 2,94-2,88 (m, 2H), 2,66 (s, 4H), 2,64-2,58 (m, 3H), 2,42-2,31 (m, 2H), 1,97-1,91 (m, 3H), 1,74-1,70 (m, 12H), 1,39-1,28 (m, 3H).

Ejemplo 90: Bis(trifluoroacetato) de [4-(2-{(2S,4R)-1-{4-(aminometil)-1-piperidinil]carbonil}-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo



El compuesto preparado en el Ejemplo 89 se trató siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.
RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 7,61 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 5,05 (dd, 1H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,76-3,68 (m, 4H), 3,57 (t, 1H), 3,50-3,48 (m, 1H), 2,92-2,89 (m, 1H), 2,85-2,73 (m, 6H), 2,70-2,48 (m, 3H), 2,47-2,45 (m, 1H), 2,03-2,09 (m, 1H), 1,88-1,70 (m, 4H), 1,46-1,14 (m, 7H).
IEN EM *m/z* 622 (M+H)+

Ejemplo 91: Ácido 4-[({(2S,4R)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico



4-[({(2S,4R)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoato de alilo se preparó siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 5, 9 y 8 comenzando por el compuesto preparado en el Ejemplo 63. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 5, se usó 4-aminobenzoato de alilo en lugar de 4-aminobenzoato de *terc*-butilo. En la etapa correspondiente al Ejemplo 8, se usó ácido (2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il}fenil]acrílico en lugar de ácido 1-(*N,N'*-bis(*terc*-butoxicarbonil)carbamimidoil)piperidina-4-carboxílico). Después de ello, a una solución de éster de alilo en bruto (48 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2 mg) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (4 mg) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió más tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (3 mg) en este momento y se agitó de forma continuada a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla de reacción se dejó reposar durante una noche, se diluyó en una mezcla 1: 1 de diisopropiléter y diclorometano (1 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración. El polvo de color amarillo obtenido se lavó con diclorometano y se secó para proporcionar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (25 mg).
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 12,69 (a. s, 1H), 10,38 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,77 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,42 (t, 1H), 4,21 (dd, 1H), 3,62-3,50 (m, 2H), 3,37-3,25 (obs. m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,75-2,62 (m, 2H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,14-2,01 (m, 1H), 1,88-1,77 (m, 2H), 1,53 (dd, 1H), 1,43-1,20 (m, 3H).
IEN EM m/z 628 (M+H)+

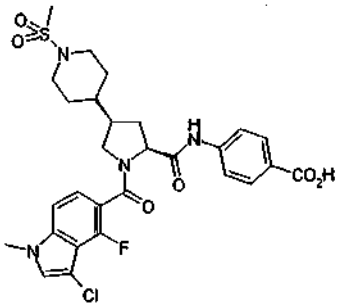
Ejemplo 92: Ácido 3-cloro-4-fluoro-1-metil-1H-indol-5-carboxílico

A una solución de ácido 4-fluoro-1-[tris(propan-2-il)silil]-1H-indol-5-carboxílico (1,86 g) en diclorometano (18 ml) y N,N-dimetilformamida (7 ml) se le añadió N-clorosuccinamida (0,741 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Se añadió dimetilsulfóxido (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El diclorometano se eliminó al vacío y la reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 7 días. después la reacción se diluyó con diclorometano (8 ml) y N,N-dimetilformamida (12 ml) y se añadió más N-clorosuccinamida (0,518 g). La reacción se agitó durante 4 h, se añadió N-clorosuccinamida (0,518 g) y se agitó de forma continuada durante 16 horas. Se añadió más N-clorosuccinamida (0,518 g x 3) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas más. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 M (pH = 1 - 2) y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron.

El residuo así obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (15 ml) y la solución se enfrió a 0 ºC. Se añadió hidruro sódico (611 mg, 63% dispersión en aceite) y la reacción se agitó a 0 ºC durante 10 minutos, después se añadió yoduro de metilo (1,33 ml) y la reacción se agitó 10 minutos más antes de diluir con N,N-dimetilformamida (15 ml) y se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio acuoso (20 ml) y la reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (diclorometano, después acetato de etilo al 20-30 % /diclorometano) para proporcionar 3-cloro-4-fluoro-1-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo (1,04 g) en forma de un sólido amarillo.

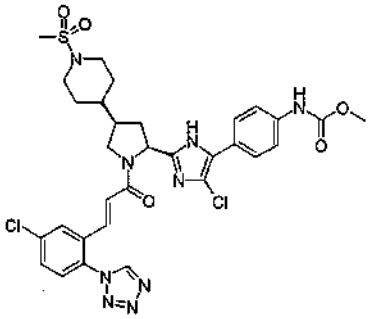
El éster así obtenido se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml), metanol (10 ml) y diclorometano (3 ml). Se añadió hidróxido de sodio 2 M (4,31 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió más hidróxido de sodio 2 M (4,31 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó en agua y se añadió acetato de etilo. La emulsión resultante se acidificó con ácido clorhídrico 1 M (pH = 2-3) y se extrajo con acetato de etilo. Las fases combinadas de acetato de etilo se secaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,274 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.
IEN EM *m/z* 228 (M+H)+

Ejemplo 93: Ácido 4-[({(2S,4R)-1-[(3-cloro-4-fluoro-1-metil-1H-indol-5-il)carbonil1-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil1-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico



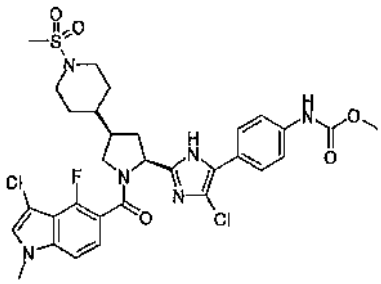
4-[({(2S,4R)-1-[(3-cloro-4-fluoro-1-metil-1H-indol-5-il)carbonil]-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}carbonil}amino]benzoato de alilo se prepare a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 63 siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 5, 9 y 8. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 5, se usó 4-aminobenzoato de alilo en lugar de 4-aminobenzoato de *terc*-butilo. En la etapa correspondiente al Ejemplo 8, se usó el ácido preparado en el Ejemplo 92 en lugar de ácido 1-(*N,N'*-bis(*terc*-butoxicarbonil)carbamimidoil)piperidina-4-carboxílico). Después de esto, el éster de alilo en bruto se trató con paladio(0) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 91 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 12,74 (a. s, 1H), 10,50 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 4,61 (t, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,58-3,38 (m, 3H), 3,27 (t, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,65-2,55 (m, 3H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,62 (dd, 1H), 1,52-1,45 (m, 1H), 1,40-1,26 (m, 1H), 1,25-1,09 (m, 2H).
IEN EM *m/z* 605 (M+H)+

Ejemplo 94: [4-(4-cloro-2-{(2S,4R)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-[1-(metil-sulfonil)-4-piperidinil1-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 68, el compuesto preparado en el Ejemplo 67 se trató con ácido (2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]acrílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 12,80 (a. s, 0,3H), 12,40 (a. s, 0,7H), 9,95-9,64 (m, 2H), 8,42-6,58 (m, 8H), 7,24 (d, 0,7H), 6,97 (d, 0,3H), 6,80 (d, 0,7H), 6,67 (d, 0,3H), 5,23 (t, 0,3H), 4,86 (t, 0,7H), 4,18 (a. t, 0,7H), 3,97 (q, 0,3H), 3,80-2,30 (m, 12H), 2,20-1,61 (m, 3H), 1,55-0,96 (m, 3H).
FAB EM *m/z* 714 (M+H)+

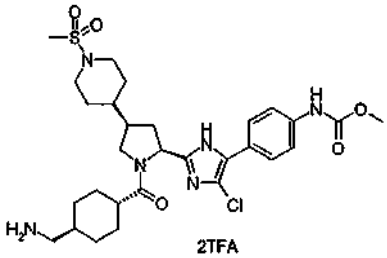
Ejemplo 95: [4-(4-cloro-2-{(2S,4R)-1-[(3-cloro-4-fluoro-1-metil-1H-indol-5-il)carbonil]-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 68, el compuesto preparado en el Ejemplo 67 se trató con el

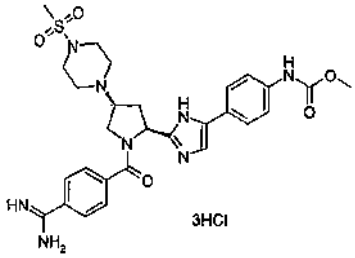
compuesto preparado en el Ejemplo 92 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 12,60 (s, 0,6H), 11,90 (s, 0,4H), 9,77 (s, 0,6H), 9,72 (s, 0,4H), 7,81-6,47 (m, 7H), 5,05 (t, 0,6H), 4,69 (a. t, 0,4H), 4,14-3,19 (m, 9H), 2,87 (s, 1,8H), 2,71 (s, 1,2H), 2,70-2,28 (m, 4H), 2,18-1,66 (m, 4H), 1,59-1,01 (m, 3H).
IEN EM *m/z* 691 (M+H)+

Ejemplo 96: Bis(trifluoroacetato) de (4-(2-{(2S,4R)-1-{[4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo



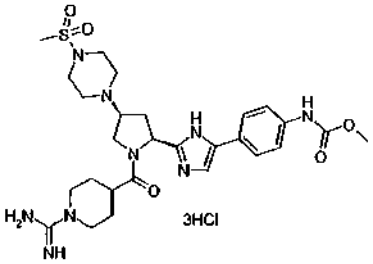
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 68, el compuesto preparado en el Ejemplo 67 se trató con ácido trans-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-ciclohexanocarboxílico. Después de esto, la amida en bruto se trató con TFA siguiendo el procedimiento descrito en Ejemplo 9 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 7,96-7,22 (m, 4H), 5,27-4,50 (m, 1H), 4,18-3,91 (m, 1H), 3,86-3,59 (m, 5H), 3,50 (a. t, 1H), 3,00-2,41 (m, 7H), 2,41-2,06 (m, 1H), 2,06-1,69 (m, 8H), 1,69-0,50 (m, 9H).
IEN EM *m/z* 621 (M+H)+

Ejemplo 97: Triclorhidrato de [4-(2-{(2S,4S)-1-(4-carbamimidoilbenzoil)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo



El compuesto preparado en el Ejemplo 4 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 64, 6, 8 y 69 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 8, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 18)
RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3OD, rotámeros presentes) δ 7,91 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (dd, 2H), 7,60 (dd, 2H), 5,38 (dd, 1H), 3,90-3,60 (m, 6H), 2,80 (s, 3H), 2,79-2,60 (m, 3H), 2,35-2,18 (m, 1H), 2,10-1,80 (m, 2H), 1,65-1,25 (m, 4H).
IEN EM *m/z* 595 (M+H)+

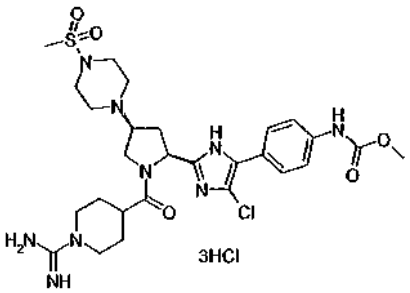
Ejemplo 98: Triclorhidrato de [4-(2-{(2S,4S)-1-[(1-carbamimidoil-4-piperidinil)carbonil1-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil1-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo



El compuesto preparado en el Ejemplo 4 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 64, 6, 8 y 69 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 8, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 7).

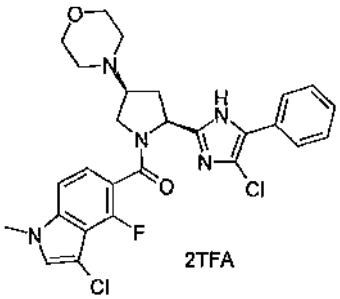
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 9,90 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,52--7,31 (m, 3H), 5,21 (t, 1H), 4,51-2,20 (m, 24H), 2,05-1,89 (m, 1H),1,89-1,69 (m, 1H), 1,57--1,25 (m, 2H).
IEN EM *m/z* 602 (M+H)+

Ejemplo 99: Triclorhidrato de [4-(2-{(2S,4S)-1-[(1-carbamimidoil-4-piperidinil)carbonil]-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo



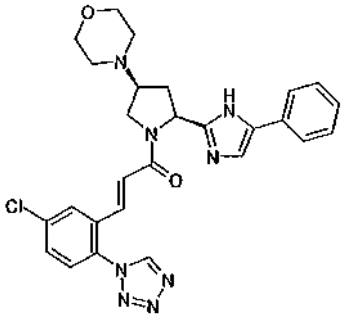
El compuesto preparado en el Ejemplo 4 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 64, 65, 6, 8 y 69 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 8, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 7).
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 9,83 (s, 0,5H), 9,84 (s, 0,5H), 7,84 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,5 8-7,49 (m, 2H), 7,49-7,18 (m, 4H), 5,40 (t, 0,5H), 4,93 (t, 0,5H), 4,42-2,30 (m, 24H), 1,93-0,49 (m, 4H).
IEN EM *m/z* 636 (M+H)+

Ejemplo 100: Bis(trifluoroacetato) (3-cloro-4-fluoro-1-metil-1H-indol-5-il)[(2S,4S)-2-(4-cloro-5-fenil-1H-imidazol-2-il)-4-(4-morfolinil)-1-pirrolidinil]metanona



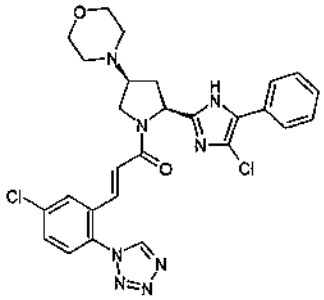
El compuesto preparado en el Ejemplo 2 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 3, 4, 64, 65, 6 y 8 para proporcionar el compuesto del título después de purificación por cromatografía líquida de alta resolución [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua)] en forma de un sólido de color blanco. (Nota: en las etapas correspondientes a los Ejemplos 3, 64 y 8, se usaron morfolina, 2-bromo-1-feniletano-1-ona y el compuesto preparado en el Ejemplo 92 respectivamente).
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes) δ 10,92 (app. a. s, 3H), 7,81 (d, 1H), 7,72-7,58 (m, 1H), 7,49-7,31 (m, 3H), 7,30-6,99 (m, 3H), 6,02-5,62 (m, 1H), 4,65-4,28 (m, 1H), 4,24-3,84 (m, 6H), 3,81-3,61 (m, 3H), 3,60-2,89 (m, 6H).
IEN EM *m/z* 542 / 544 (M+H)+

Ejemplo 101: (2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-1-[(2S,4S)-4-(4-morfolinil)-2-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil]-2-propen-1-ona



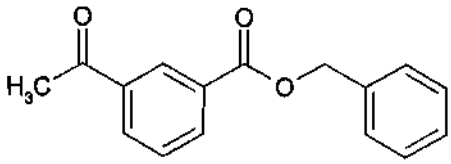
El compuesto preparado en el Ejemplo 2 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 3, 4, 64, 6 y 8 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Nota: en la etapa correspondiente a los Ejemplos 3, 64 y 8, se usaron morfolina, 2-promo-1-feniletano-1-ona y ácido (2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]acrílico respectivamente).
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes) δ 8,69 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,78-7,67 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,43-7,28 (m, 4H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 5,39 (dd, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,90-3,71 (m, 6H), 3,65 (dd, 1H), 2,97-2,81 (m, 1H), 2,78-2,62 (m, 2H), 2,63-2,54 (m, 2H).
IEN EM m/z 531 (M+H)+

Ejemplo 102: (2E)-1-[(2S,4S)-2-(4-cloro-5-fenil-1H-imidazol-2-il)-4-(4-morfolinil)-1-pirrolidinil]-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propen-1-ona



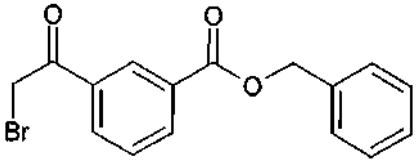
El compuesto preparado en el Ejemplo 2 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 3, 4, 64, 65, 6 y 8 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Nota: en la etapa correspondiente a los Ejemplos 3, 64 y 8, se usaron morfolina, 2-bromo-1-feniletano-1-ona y ácido (2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]acrílico respectivamente).
RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, rotámeros presentes) δ 12,60 (a. s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,74-7,60 (m, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,49-7,38 (m, 3H), 7,38-7,20 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 5,32-5,21 (m, 1H), 4,25 (d, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,87-3,57 (m, 4H), 3,08 (a. s, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,75-2,40 (m, 5H).
IEN EM *m/z* 565 / 567 (M+H)+

Ejemplo 103: 3-acetilbenzoato de bencilo



A una solución de ácido 3-acetilbenzoico (6,00 g, 0,36 mol) en DMF (36 ml) se le añadió Na_2CO_3 (4,26 g, 0,40 mol) a 0 ºC y la reacción se agitó durante 10 min. después de 10 min, se añadió bromuro de bencilo (4,80 ml, 0,40 mol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con H_2O (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía combiflash (gel de sílice, 40 g, acetato de etilo al 2-5 % /hexanos) para proporcionar el compuesto del título (7,73 g, 84%) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (dd, 1H), 8,26 (ddd, 1H), 8,15 (ddd, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,45-7,37 (m, 5H), 5,40 (s, 2H), 2,63 (s, 3H).

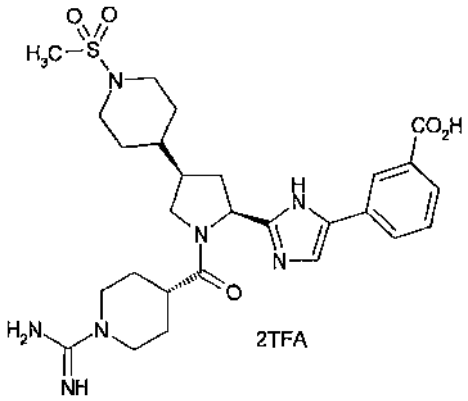
Ejemplo 104: 3-(2-bromoacetil)benzoato de bencilo



A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 103 (8,40 g, 0,33 mol) en THF (160 ml) se le añadió tribromuro de fenil trimetilamonio (12,40 g, 0,33 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con H_2O (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía combiflash (gel de sílice, 40 g, acetato de etilo al 2-3 %/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (7,99 g, 55 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (dd, 1H), 8,31 (ddd, 1H), 8,18 (ddd, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,47-7,36 (m, 5H), 5,40 (s,

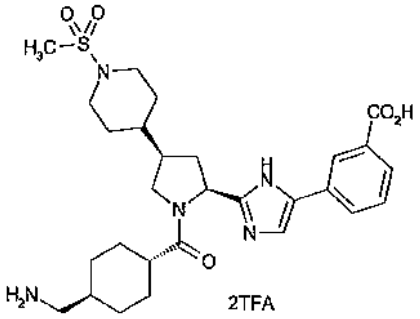
2H), 4,47 (s, 2H).

Ejemplo 105: Bis(trifluoroacetato) de ácido 3-[2-[(2S,4R)-1-(1-carbamimidoilpiperidina-4-carbonil)-4-(1-metilsulfonil-4-piperidil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il]benzoico



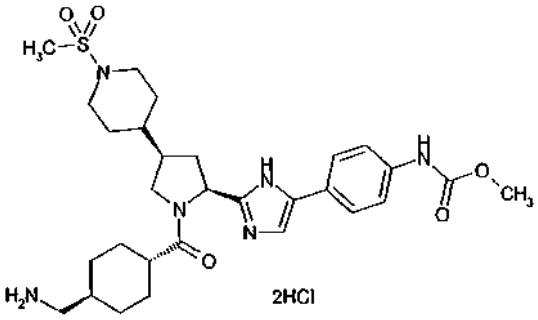
El compuesto preparado en el Ejemplo 63 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 64, 66, 68, 6 y 9 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Nota: en las etapas correspondientes al Ejemplo 64, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 104).
RMN ^{1}H (300 MHz, D_2O δ 8,19 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,61 (t, 1H), 5,19-5,16 (m, 1H), 4,11 (t, 1H), 3,85-3,81 (m, 2H), 3,70-3,57 (m, 3H), 3,20-3,11 (m, 2H), 3,00-2,98 (m, 4H), 2,84-2,71 (m, 3H), 2,32-2,30 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 5H), 1,66-1,60 (m, 3H), 1,48-1,43 (m, 2H).
IEN EM m/z 570 $[C_{27}H_{37}N_7O_5S - H]^-$

Ejemplo 106: Bis(trifluoroacetato) de ácido 3-[2-[(2S,4R)-1-[4-(aminometil)ciclohexanocarbonil1-4-(1-metilsulfonil-4-piperidil)pirrolidin-2-il1-1H-imidazol-5-il]benzoico



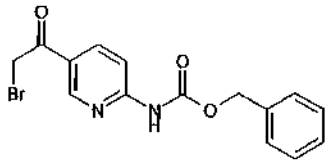
El compuesto preparado en el Ejemplo 63 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 64, 66, 68, 6 y 9 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Nota: en las etapas correspondientes a los Ejemplos 64 y 68, se usaron el compuesto preparado en el Ejemplo 104 y ácido trans-4-[({[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil}amino)metil]ciclohexanocarboxílico respectivamente).
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,75 (a. s, 3H), 7,65 (t, 1H), 5,03-4,99 (m, 1H), 3,95 (t, 1H), 3,62-3,52 (m, 2H), 3,46 (t, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,72-2,70 (m, 4H), 2,58-2,42 (m, 1H), 2,29-2,12 (m, 1H), 1,89-1,66 (m, 7H), 1,54-0,98 (m, 9H).
APCI EM m/z 558 $[C_{28}H_{39}N_5O_5S + H]+$

Ejemplo 107: Bisclorhidrato de N-(4-[2-[(2S,4R)-1-[4-(aminometil)ciclohexanocarbonil]-4-(1-metilsulfonil-4-piperidil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de metilo



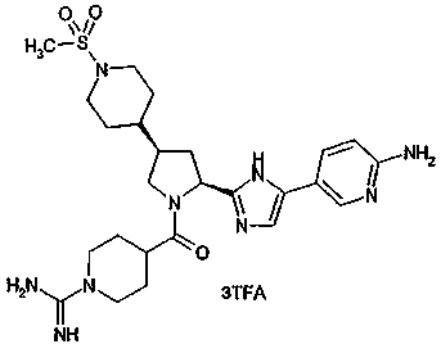
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 68, el compuesto preparado en el Ejemplo 66 se trató con ácido trans-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-ciclohexanocarboxílico. Después de esto, la amida en bruto se trató siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 69 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H(400 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 12,04 (a. s, 0,4H), 9,93 (a. s, 0,6H), 7,84-7,78 (m, 7H), 7,57-7,52 (m, 2H), 5,11-5,00 (m, 0,62H), 3,93-3,86 (m, 0,69H), 3,71-3,68 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,61-3,53 (m, 2H), 3,52-3,44 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,69-2,60 (m, 4H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 5H), 1,55-1,42 (m, 2H), 1,36-1,18 (m, 5H), 1,06-0,98 (m, 3H).
IEN EM m/z 585 $[C_{29}H_{42}N_6O_5S - H]^-$

Ejemplo 108: N-[5-(2-bromoacetil)-2-piridil]carbamato de metilo



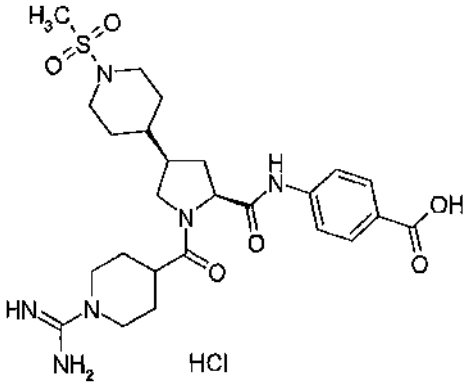
N-(5-acetil-2-pyridil)carbamato de bencilo se trató siguiendo los procedimientos descritos en Ejemplo 103 para proporcionar el compuesto del título.
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 10,93-10,68 (m, 1H), 8,99-8,78 (m, 1H), 8,41-8,19 (m, 1H), 8,05-7,89 (m, 1H), 7,48-7,25 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 4,93-4,83 (m, 1,5H), 4,77-4,67 (m, 0,5H).

Ejemplo 109: Tri(trifluoroacetato) 4-[(2S,4R)-2-[5-(6-amino-3-piridil)-1H-imidazol-2-il]-4-(1-metilsulfonil-4-piperidil)pirrolidina-1-carboni]piperidina-1-carboxamidina



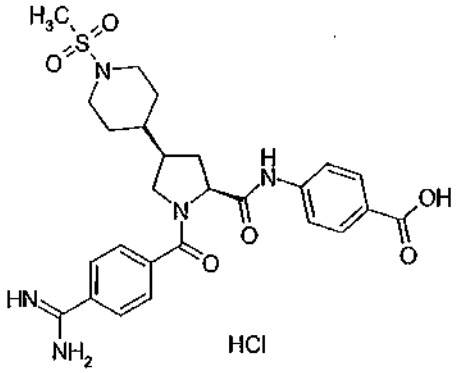
El compuesto preparado en el Ejemplo 63 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 64, 66, 68 y 9 para proporcionar el compuesto del título en forma de un semisólido de color blanco. (Nota: en las etapas correspondientes al Ejemplo 64, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 108).
RMN ^{1}H (400 MHz, D_2O) δ 8,07 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,12 (t, 1H), 4,07 (t, 1H), 3,80 (d, 2H), 3,64 (d, 2H), 3,53 (t, 1H), 3,10 (t, 2H), 2,99-2,23 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,82-2,62 (m, 3H), 2,33-2,19 (m, 1H), 1,91-1,73 (m, 5H), 1,60-1,44 (m, 3H), 1,44-1,27 (m, 2H).
IEN EM m/z 544 $[C_{25}H_{37}N_9O_3S + H]+$

Ejemplo 110: Clorhidrato de ácido 4-[({(2S,4R)-1-[(1-carbamimidoil-4-piperidinil)carbonil]-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico



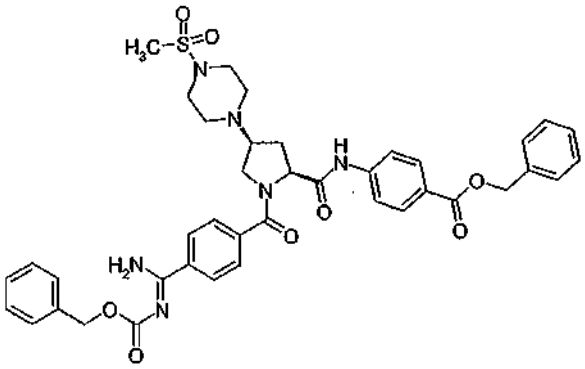
El compuesto preparado en el Ejemplo 63 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 5, 66, 68 y 69 para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.
RMN ^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,99 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 4,47-4,41 (m, 1H), 4,02 (t, 1H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,36 (t, 1H), 3,23-3,08 (m, 2H), 2,94 (s, 4H), 2,82-2,69 (m, 2H), 2,61-2,49 (m, 1H), 2,09-2,22 (m, 1H), 1,98-1,74 (m, 4H), 1,72-1,56 (m, 3H) 1,51-1,25 (m, 3H).
IEN EM m/z 549 [$C_{25}H_{36}N_6O_6S$ +H]+

Ejemplo 111: Clorhidrato de ácido 4-[({(2S,4R)-1-(4-carbamimidoilbenzoil)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico



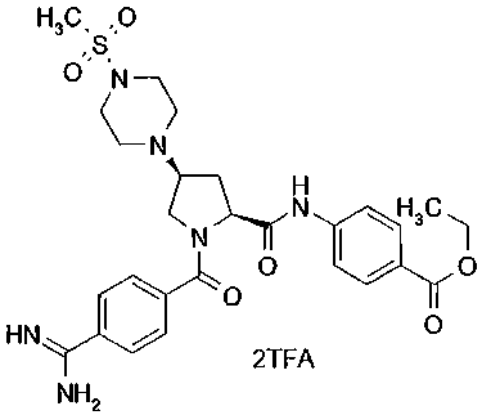
El compuesto preparado en el Ejemplo 63 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 5, 66, 68 y 69 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Nota: en las etapas correspondientes al Ejemplo 68, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 18).
RMN ^{1}H (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,98 (d, 2H), 7,91-7,85 (m, 4H), 7,75 (d, 2H), 4,77-4,69 (m, 1H), 3,77-3,60 (m, 3H), 3,51 (t, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,75-2,60 (m, 3H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,84-1,73 (m, 1H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,49-1,22 (m, 3H).
IEN EM m/z 542 [$C_{26}H_{31}N_5O_6S$ + H]+

Ejemplo 112: 4-[({(2S,4S)-1-(4-{N'-[(benciloxi)carbonil]carbamimidoil}benzoil)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoato de bencilo



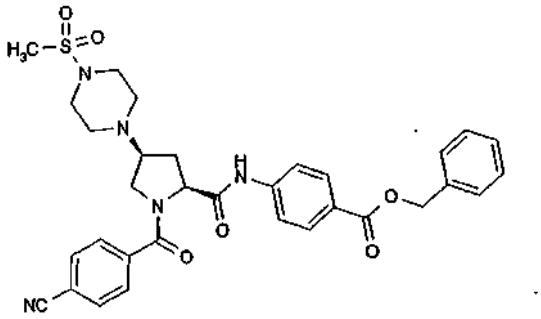
El compuesto preparado en el Ejemplo 19 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 69, 2 y 22 para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,49 (s, 1H), 9,17 (a. s, 2H), 8,03 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,49-7,24 (m, 10H), 5,31 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,62 (dd, 2H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,53 (t,, 1H), 3,14-2,88 (m, 5H), 2,83 (s, 3H), 2,64-2,31 (m, 4H), 1,85-1,63 (m, 1H).

Ejemplo 113: Bis(trifluoroacetato) de 4-[({(2S,4S)-1-(4-carbamimidoilbenzoil)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoato de etilo



A una solución agitada del compuesto preparado en el Ejemplo 20 (500 mg) en etanol (25 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (20 gotas) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 60 ºC durante 44 h después de lo cual la mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC Prep (gradiente CH_3CN-H_2O que contiene TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título (307 mg).
RMN ^{1}H (300 MHz, D_2O, rotámeros presentes) δ 8,07 (d, 1H), 7,97-7,93 (m, 2H), 7,86-7,77 (m, 2H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 4,90-4,35 (m, 3H), 4,12-3,75 (m, 3H), 3,60-3,13 (m, 8H), 3,09-2,97 (m, 4H), 2,31 (m, 1H), 1,44-1,34 (m, 3H).
FAB EM m/z 571 (M+H)+

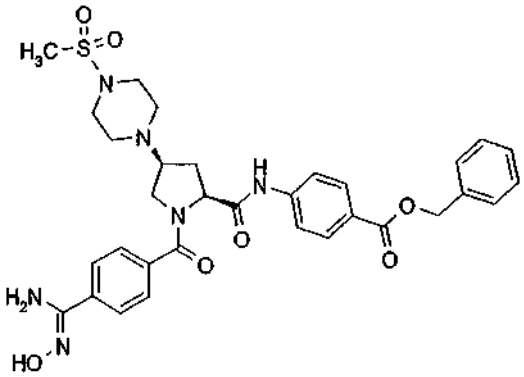
Ejemplo 114: 4-[({(2S,4S)-1-(4-cianobenzoil)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoate de bencilo



El compuesto preparado en el Ejemplo 4 se trató siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 5, 6 y 8 para proporcionar el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas. (Nota: en las etapas

correspondientes a los Ejemplos 5 y 8, se usaron 4-aminobenzoato de bencilo y ácido 4-cianobenzoico respectivamente).
TLC: Rf 0,57 (metanol al 5 % en acetato de etilo).

Ejemplo 115: 4-[({(2S,4S)-1-[4-(N'-hidroxicarbamimidoil)benzoil]-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoato de bencilo



A una solución agitada del compuesto preparado en el Ejemplo 114 (1,04 g) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se le añadieron fosfato potásico (550 mg) y clorhidrato de hidroxilamina (225 mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 70 ºC durante 21 h, después de lo cual la mezcla se diluyo con diclorometano (20 ml). Los materiales no solubles se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, metanol al 0-15 %/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (384 mg).
RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes) δ 10,05 (a. s, 1H), 9,77 (s, 1H), 7,97-7,94 (m, 2H), 7,78-7,73 (m, 4H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,47-7,26 (m, 5H), 5,88 (a. s, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,67-3,52 (m, 2H), 3,12-3,00 (m, 4H), 2,95-2,72 (m, 5H), 2,62-2,34 (m, 4H), 1,76 (m, 1H).
IEN EM m/z 649 (M+H)+

ACTIVIDADES FARMACOLÓGICAS

Los compuestos de la presente invención poseen actividad inhibidora del factor XIa, por ejemplo, dicho efecto de los compuestos de la presente invención se confirmó mediante los siguientes ensayos.

Todos los procedimientos se realizaron usando técnicas convencionales basándose en métodos biológicos básicos. Además, el método de medición de la presente invención se modificó para mejorar la exactitud y/o la sensibilidad de medición para evaluar el compuesto de la presente invención. El método experimental detallado fue como sigue.

MÉTODO EXPERIMENTAL

(1) Ensayo *in vitro*

Se evaluaron las actividades inhibidoras de los compuestos de la presente invención frente a los factores XIa, Xa, XIIa, IXa, VIIa, calicreína plasmática o trombina usando proteasas purificadas y sustratos sintéticos adecuados. Se midió de manera continua la velocidad de la hidrólisis del sustrato cromogénico por parte de la proteasa relevante a 405 nm.

La actividad inhibidora frente a cada enzima se calculó como % de inhibición usando la ecuación descrita a continuación.

% de inhibición= [[(velocidad sin compuesto) - (velocidad con compuesto)] / (velocidad sin compuesto)] x 100 %.

Cada valor de concentración inhibidora semimáxima (CI_{50}) se determinó representando la concentración del compuesto de la invención frente al % de inhibición.

(1-1) Actividad enzimática del factor XIa

La actividad del factor XIa humano (Haematologic Technologies Inc.) se midió a una concentración enzimática de 0,1 U/ml en NaCl 150 mM, KCl 5 mM, 1 mg/ml de PEG6000, HEPES-NaOH 50 mM (pH 7,4) con S-2366 300 μM (piroGlu-Pro-Arg-pNA, Chromogenix).

(1-2) Actividad enzimática de la calicreína plasmática

La actividad de la calicreína plasmática humana (Enzyme Research Laboratories Ltd) se midió a una concentración enzimática de 0,605 mU/ml en NaCl 200 mM, 5 mg/ml de PEG6000, fosfato-NaOH 100 mM (pH 7,4) con S-2302 150 μM (H-D-Pro-Phe-Arg-pNA, Chromogenix).

(1-3) Actividad enzimática del factor Xa y la trombina

Las actividades del factor Xa humano (American Diagnostica Inc.) y la trombina humana (Sigma) se midieron a las concentraciones enzimáticas de 0,18 U/ml y 0,12 U/ml, respectivamente en el mismo tampón que contenía NaCl 150 mM, 2 mg/ml de PEG6000, Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), salvo que las reacciones se iniciaron con S-2222 300 μM (fenil-Ile-Glu-Gly-Arg- pNA, Chromogenix) y S-2366 300 μM, respectivamente.

(1-4) Actividad enzimática del factor XIIa

La actividad del factor α-XIIa humano (Enzyme Research Laboratories Ltd) se midió a una concentración enzimática de 0,17 U/ml en NaCl 150 mM, Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) con S-2302 300 μM (Pro-Phe-Arg-pNA, Chromogenix).

(1-5) Actividad enzimática del factor IXa

La actividad del factor IXa humano (American Diagnostica Inc.) se midió a una concentración enzimática de 13 U/ml en NaCl 100 mM, $CaCl_2$ 5 mM, 30 % de etilenglicol, Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) con Pefachrome IXa 3960 3 mM (Leu-Ph'Gly-Arg-pNA, Pentapharm).

(1-6) Actividad enzimática del factor VIIa

La actividad del factor VIIa humano se midió usando un factor VIIa recombinante humano (American Diagnostica Inc.) en presencia de factor tisular recombinante humano que se produjo de acuerdo con el método descrito en la bibliografía (Protein expression and purification, 3, 453-460 (1992) en un tampón que contenía NaCl 150 mM, $CaCl_2$ 5 mM, 0,5 mg/ml de PEG6000, HEPES-NaCl 50 mM (pH 7,4) con S-2288 3 mM (Ile-Pro-Arg-pNA, Chromogenix).

(1-7) APTT, Mediciones de PT

El tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) y el tiempo de protrombina (PT) se midieron usando un analizador de coagulación automático (CA-1500, Sysmex Corporation). Para la medición del APTT o del PT, se mezcló plasma humano estándar (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) con cada dilución de compuesto seguido de la adición automática de reactivo para APTT (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) y cloruro de calcio 0,02 M o reactivo para PT (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) para iniciar la formación de coágulos. Las actividades anticoagulantes (APTT2 o PT2) de los compuestos de la invención se expresaron como las concentraciones necesarias para duplicar el tiempo de coagulación en el grupo de vehículo (1 % DMSO). Se determinaron el APTT2 o el PT2 representando la concentración del compuesto de la invención frente al incremento del tiempo de coagulación.

Los compuestos de la presente invención se ensayaron en el ensayo del factor XIa descrito anteriormente y se encontró que tienen una buena actividad inhibidora del factor XIa así como buena selectividad frente a otras serina proteasas plasmáticas. La tabla 1 descrita a continuación muestra una lista de los valores de CI_{50} del factor XIa, trombina y FXa medidos para los siguientes ejemplos.

Tabla 1

Ejemplo n.º	CI_{50} de la actividad inhibidora de FXIa *in vitro* (μM)	CI_{50} de la actividad inhibidora de trombina *in vitro* (μM)	CI_{50} de la actividad inhibidora de FXa *in vitro* (μM)
9*	0,017	>100	>100
20	0,0032	>100	>100
37	0,013	>100	>100
39	0,078	>100	>100
43	0,011	>100	>100
55	0,014	>100	>100
57	0,027	>100	>100
69	0,0074	>100	>100
73	0,0044	37	>100
79	0,0065	40	>100
86	0,0099	>100	>100
88	0,0054	57	>100

93	0,018	>100	>100
94	0,0054	>33	>33
96	0,0042	>100	>100
98	0,0023	>100	>100
71	0,0022	94	>100
99	0,0012	84	>100
111	0,0085	>100	No ensayado

Por lo tanto, los resultados indican que los compuestos de la presente invención poseen actividad inhibidora del factor XIa así como alta selectividad frente a otras serina proteasas plasmáticas.

Además, puede determinarse la buena biodisponibilidad oral de los compuestos de la presente invención usando los siguientes métodos experimentales.

(2-1) Estudio farmacocinético (PK) en ratas

Cada compuesto de la presente invención en una solución de wellsolve al 20 % (celeste) se administró a ratas macho Crj:CD (SD) en ayunas en una única dosis de 3 mg/kg, p.o. por sonda nasogástrica. Se tomaron muestras de sangre de la vena yugular en jeringuillas que contenían citrato sódico al 3,2 % (la relación de volumen de sangre a anticoagulante = 9:1) o jeringuillas heparinizadas a las 0,5, 1, 3, 7 horas después de administración oral. Se obtuvo el plasma por centrifugación y se almacenó a -20 ℃ hasta la medición de la concentración plasmática.

Para medir las concentraciones plasmáticas de los compuestos de la presente invención, las muestras de plasma se desproteinizaron con acetonitrilo, seguido de evaporación del acetonitrilo a sequedad. Después, la muestra se reconstituyó en la fase móvil y se analizó por CL/EM/EM. Se usaron una columna analítica (Shim-pack XR-ODSII, 2,0 mm x 75 mm, 2,2 µm) y fase móvil (ácido fórmico al 0,1 % en agua y ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo, caudal de 0,5 ml/min). El sistema se usó en modo de monitorización de reacción múltiple (MRM) con detección de iones positivos.

(2-2) Estudio farmacocinético (PK) del compuesto que tiene un grupo funcional (por ejemplo, un grupo éster, un grupo amidina sustituido, un grupo guanidina sustituido, etc.) en ratas

Cada compuesto de la presente invención en una solución de wellsolve al 20 % (celeste) se administró a ratas macho Crj:CD (SD) en ayunas en una única dosis de 3 mg/kg, p.o. por sonda nasogástrica. Se tomaron muestras de sangre de la vena yugular en jeringas tratadas con una mezcla de heparina-fluorofosfato de diisopropilo (500:1) a las 0,5, 1, 3, 7 horas después de administración oral. Se obtuvo el plasma por centrifugación y se almacenó a -20 ℃ hasta la medición de la concentración plasmática.

Para medir las concentraciones plasmáticas de los compuestos de la presente invención, las muestras de plasma se desproteinizaron con acetonitrilo, seguido de evaporación del acetonitrilo a sequedad. Después, la muestra se reconstituyó en la fase móvil y se analizó por CL/EM/EM. Se usaron una columna analítica (Shim-pack XR-ODSII, 2,0 mm x 75 mm, 2,2 µm) y fase móvil (ácido fórmico al 0,1 % en agua y ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo, caudal de 0,5 ml/min). El sistema se usó en modo de monitorización de reacción múltiple (MRM) con detección de iones positivos.

Además, la hidrólisis enzimática de un grupo funcional (por ejemplo, un grupo éster, un grupo amidina sustituido, un grupo guanidina sustituido, etc.) en el compuesto de la presente invención puede determinarse usando los siguientes métodos experimentales.

(3-1) Análisis de hidrólisis enzimática de un grupo funcional (por ejemplo, un grupo éster, un grupo amidina sustituido, un grupo guanidina sustituido, etc.) en los compuestos de la presente invención usando hepatocitos preparados de diversas especies (rata, perro, mono, ser humano)

Se llevó a cabo un procedimiento de ensayo típico usando hepatocitos criopreservados preparados de diversas especies. Se incubó una mezcla de hepatocitos, tampón (pH 7,4) y cada compuesto de ensayo. La concentración final del compuesto de ensayo fue normalmente de 100 ng/ml, con una densidad de células habitual de 1.000.000 células/ml para todas las especies. La incubación fue a 37 ℃, con puntos temporales tomados durante 1 20 minutos. La terminación de la reacción se logró por adición de una alícuota de la mezcla de hepatocitos/compuesto de ensayo a acetonitrilo/etanol (7/3) para llevar a cabo la precipitación de proteínas, seguido de centrifugación. Después, la muestra se diluyó con agua destilada y se analizó por CL/EM/EM. Se usaron una columna analítica (Shim-pack XR-ODSII, 2,0 mm x 75 mm, 2,2 µm) y fase móvil (ácido fórmico al 0,1 % en agua y ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo, caudal de 0,5 ml/min). El sistema se usó en modo monitorización de reacción múltiple (MRM) con detección de iones positivos.

(3-2) Análisis de hidrólisis enzimática de un grupo funcional (por ejemplo, un grupo éster, un grupo amidina sustituido, un grupo guanidina sustituido, etc.) en los compuestos de la presente invención usando sangre de diversas especies (rata, perro, mono, ser humano)

Se incubó cada compuesto de la presente invención en una solución de acetonitrilo en sangre de diversas especies. La incubación se realizó normalmente a una concentración de 100 ng/ml de compuesto de ensayo a 37 ℃, con puntos temporales tomados durante 60 minutos. La reacción se terminó mediante la adición de una alícuota de sangre / mezcla del compuesto de ensayo a acetonitrilo/etanol (7/3) para llevar a cabo la precipitación proteica, seguido de centrifugación. Después, la muestra se diluyó con agua destilada y se analizó por CL/EM/EM. Se usaron una columna analítica (Shim-pack XR-ODSII, 2,0 mm x 75 mm, 2,2 µm) y fase móvil (ácido fórmico al 0,1 % en agua y ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo, caudal de 0,5 ml/min). El sistema se usó en modo monitorización de reacción múltiple (MRM) con detección de iones positivos.

Ejemplo de formulación 1

Se mezclaron los siguientes componentes de manera convencional y se moldearon por compresión para obtener 10.000 comprimidos, conteniendo cada uno 10 mg del principio activo.

- [4-(4-cloro-2-{(2S,4R)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo 100 g
- Carboximetilcelulosa de calcio (agente disgregante) 20 g
- Estearato de magnesio (agente lubricante) 10 g
- Celulosa microcristalina 870 g

Ejemplo de formulación 2

Los siguientes componentes se mezclaron de la manera convencional. La solución se esterilizó de la manera convencional, se filtró a través de un equipo de eliminación de partículas, se colocaron porciones de 5 ml en ampollas y se esterilizaron en un autoclave para obtener 10.000 ampollas que contenían cada una 20 mg del ingrediente activo.

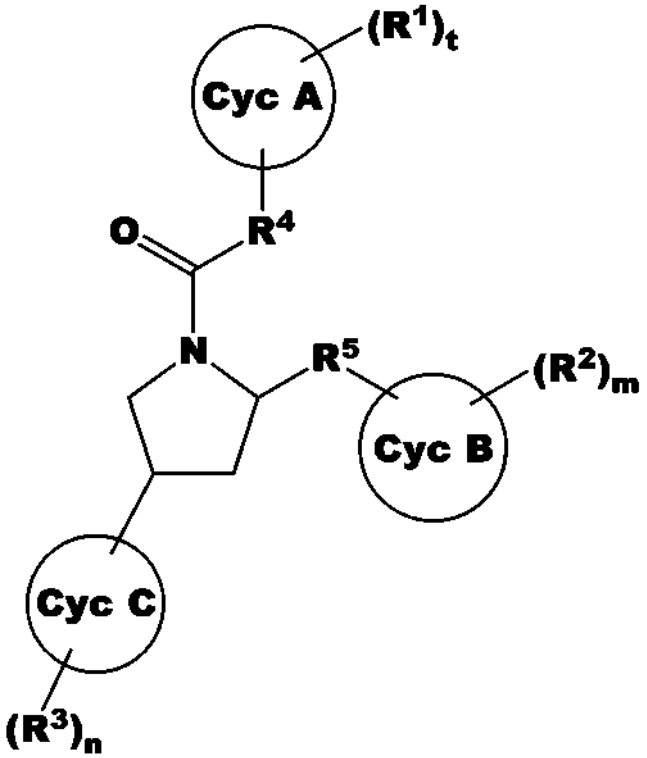
- [4-(4-cloro-2-{(2S,4R)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo 200 g
- manitol 20 g
- agua destilada 50 l

Aplicabilidad industrial

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) actúan como inhibidores potentes y selectivos del factor XIa sin efectos secundarios, tales como sangrado. En particular, los compuestos de la presente invención actúan como inhibidores del factor XIa. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles para prevenir y/o tratar enfermedades tromboembólicas, por ejemplo, trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica. El compuesto de la presente invención es, por lo tanto, útil como medicamento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):

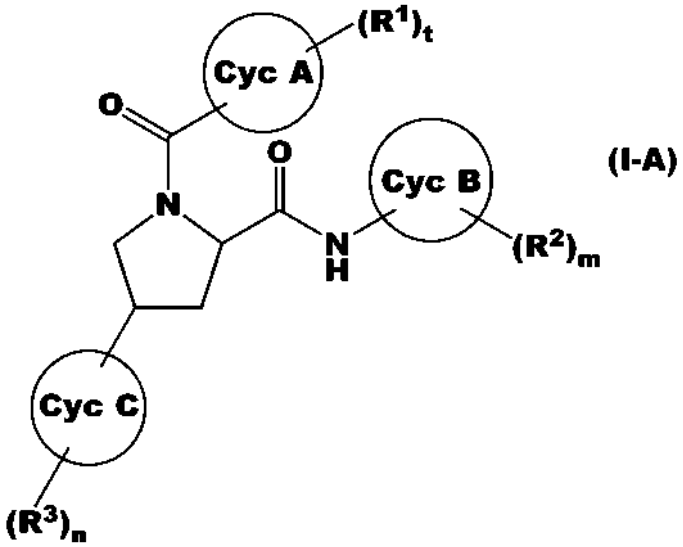


(I)

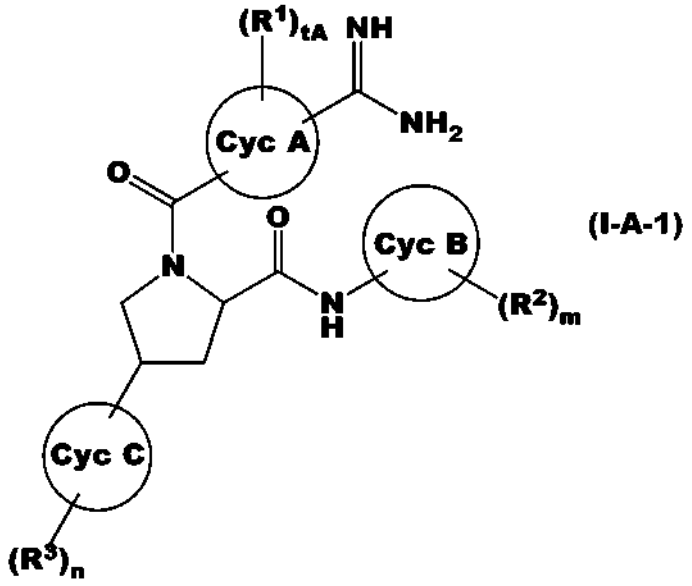
en la que Cyc A representa cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, arilo C6-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros;
Cyc B representa cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, arilo C6-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros;
Cyc C representa heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, arilo C6-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros;
cada R^1 puede ser igual o diferente y representa (1) -C(=NH)NH_2, (2) heteroarilo de 5 a 10 miembros, (3) arilo C6-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con de 1 a 5 grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C1-4, alcoxi C1-4, -alquileno C1-4-alcoxi C1-4, CN, -COOH, -COOalquilo C1-4, -CO-NH_2, -O$CONH_2$,-OCONHalquilo C1-4, -CONHalquilo C1-4, -NHCOOalquilo C1-4 y -NHCOalquilo C1-4, (4) arilo C6-C10, (5) -NH-C(=NH)NH_2, (6) alquilo C1-4, (7) alquenilo C2-4, (8) alquinilo C2-4, (9) -alquileno C1-4 -NH_2, (10) alcoxi C1-4, (11) CN, (12) -CO-alquilo C1-4, (13) halógeno o (14) -R^{10}-C(=NR^{11})$NR^{12}R^{13}$;
donde R^{10} representa (1) un enlace o (2) NH;
R^{11}, R^{12} y R^{13} representan cada uno de forma independiente (1) hidrógeno, (2) OH, (3) alquilo C1-4, (4) alquenilo C2-4, (5) alquinilo C2-4, (6) alcoxi C1-4, (7) -alquileno C1-4-alcoxi C1-4, (8) -CO-alquilo C1-4, (9) -COO-alquilo C1-4, (10) -OCOalquilo C1-4, (11) -CO-R^{14}, (12) -COO-R^{15} o (13) -OCO-R^{16}, con la condición de que R^{11}, R^{12} y R^{13} no representan todos de manera simultánea hidrógeno;
en donde R^{14}, R^{15} and R^{16} representan cada uno de forma independiente alquilo C1-4, alquenilo C2-4 o alquinilo C2-4, los cuales están sustituidos con de 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, alquenilo C2-4, alquinilo C2-4, halógeno, trifluorometilo, OH, -COOalquilo C1-4, COOH, oxo, alcoxi C1-4, arilo C6-C10, heteroarilo de 5 a 10 miembros y $NR^{17}R^{18}$;
en donde R^{17} y R^{18} representan cada uno de forma independiente (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-4, (3) alquenilo C2-4 o (4) alquinilo C2-4;
t representa un número entero de 0 a 6;
cada R^2 puede ser igual o diferente y representa (1) -COOH, (2) -COO-alquilo C 1-4, (3) -COO-alquileno C1-4-alcoxi C1-4, (4) -NH_2, (5) -NH-alquilo C1-4, (6) - NH-alquileno C1-4-alcoxi C1-4, (7) -NHCOalquilo C1-4, (8) -NHCOalquileno C1-4-alcoxi C1-4, (9) -NHCOOalquilo C1-4, (10) -NHCOOalquileno C1-4-alcoxi C1-4, (11)-$CONH_2$, (12) -CONHalquilo C1-4, (13) -CONHalquileno C2-4-alcoxi C1-4, (14) halógeno, (15) -SO_2alquilo C1-4, (16) oxo, (17) alcoxi C1-4, (18) -COalquilo C1-4, (19)-COalquileno C1-4-alcoxi C1-4 o (20) -COOalquilo C1-4 sustituidos con de 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, alquenilo C2-4, alquinilo C2-4, halógeno, trifluorometilo, OH, -COOalquilo C1-4, COOH, oxo, alcoxi C1-4, arilo C6-C10, heteroarilo de 5 a 10 miembros y $NR^{19}R^{20}$;
en donde R^{19} y R^{20} representan cada uno de forma independiente (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-4, (3) alquenilo C2-4 o (4) alquinilo C2-4;

m representa un número entero de 0 a 6;
cada R^3 puede ser igual o diferente y representa (1) $-SO_2-R^6-R^7$, (2) oxo, (3) -CO-alquilo C1-4, (4) $-CO-NH_2$, (5) $-SO_2-NH_2$ o (6) -COO-alquilo C1-4;
n representa un número entero de 0 a 6;
R^6 representa (1) un enlace o (2) NH;
R^7 representa (1) alquilo C1-4, (2) Cyc D o (3) alquilo C1-4 o Cyc D sustituido con de 1 a 5 R^8;
en donde Cyc D representa cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, arilo C6-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros;
cada R^8 puede ser igual o diferente y representa (1) -COOH, (2) -COO-alquilo C1-4, (3) -COO-alquileno C1-4-alcoxi C1-4, (4) $-NH_2$, (5) -NHalquilo C1-4, (6)-NHCOalquilo C1-4, (8) $-CONH_2$, (12) -CONHalquilo C1-4 (13) OH o (14) halógeno;
R^4 representa (1) un enlace, (2) alquileno C1-4, (3) alquenileno C2-4 o (4) alquinileno C2-4;
R^5 representa (1) -CONH-, (2) Cyc E o (3) Cyc E sustituido con de 1 a 5 R^9;
en donde Cyc E representa cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, arilo C6-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros; y
cada R^9 puede ser igual o diferente y representa alquilo C1-4 o halógeno; una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) representa un compuesto representado por la fórmula (I-A):

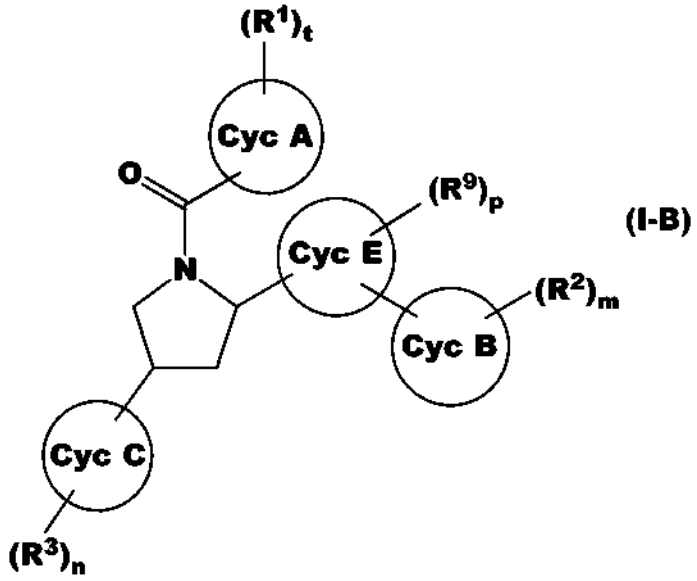


en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos en la reivindicación 1, preferentemente en donde el compuesto representado por la fórmula (I-A) representa un compuesto representado por la fórmula (I-A-1):

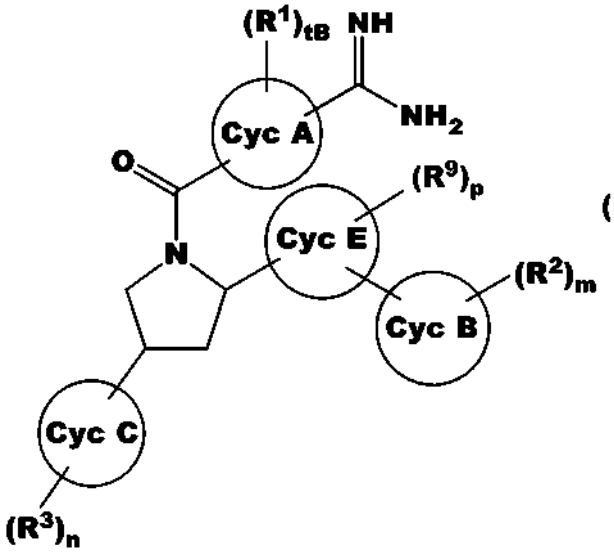


en la que tA representa un número entero de 0 a 5; y
los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito en la reivindicación 1.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) representa un compuesto representado por la fórmula (I-B):



en la que p representa un número entero de 0 a 5; y
los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito en la reivindicación 1, preferentemente en donde el compuesto representado por la fórmula (I-B) representa un compuesto representado por la fórmula (I-B-1):



(I-B-1)

en la que tB representa un número entero de 0 a 5; y
los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito en la reivindicación 1.

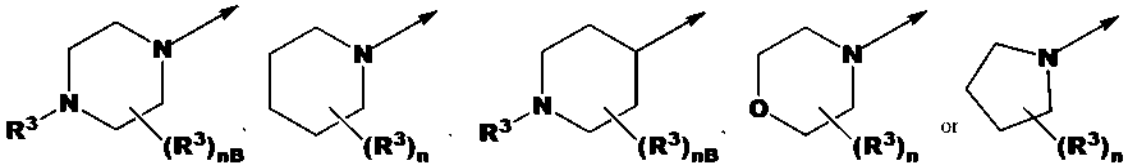
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que Cyc E representa imidazolilo.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Cyc A representa cicloalquilo C3-C6, arilo C6-C10 o heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, preferentemente en el que Cyc A representa ciclohexilo, fenilo, piperidinilo o piperazinilo.

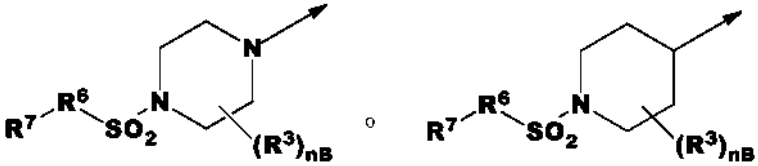
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Cyc B representa arilo C6-C10 o heteroarilo de 5 a 6 miembros, preferentemente en el que Cyc B representa fenilo piridilo.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Cyc C representa pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que -Cyc C - $(R^3)_n$ representa



en las que nB representa un número entero de 0 a 5; la flecha representa una posición de unión; y
los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito en la reivindicación 1, preferentemente en donde -Cyc C -$(R^3)_n$ representa



en las que la flecha representa una posición de unión; y
los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se han descrito en la reivindicación 1.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

(1) Ácido 4-[({(2S,4S)-1-[(1-carbamimidoil-4-piperidinil)carbonil]-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil}amino]benzoico,
(2) Ácido 4-({[(2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-(4-morfolinil)-2-pirrolidinil]carbonil}amino)benzoico,
(3) (2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-N-fenil-4-[4-(fenilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidincarboxamida,

(4) (2S,4S)-N-(1H-benzotriazol-6-il)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-(4-morfolinil)-2-pirrolidincarboxamida,
(5) Ácido 4-[({(2S,4S)-1-{[trans-4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-4-[4-(cidopropilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico,
(6) (2S,4S)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-[(3S)-3-metil-4-sulfamoil-1-piperazinil]-N-fenil-2-pirrolidincarboxamida,
(7) [4-(2-{(2S,4R)-1-[(1-carbamimidoil-4-piperidinil)carbonil]-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
(8) [4-(2-{(2S,4R)-1-(4-carbamimidoilbenzoil)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
(9) [4-(2-{(2S,4R)-1-(4-carbamimidamidobenzoil)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
(10) [4-(2-{(2S,4R)-1-({trans-4-[(1S)-1-aminoetil]ciclohexil}carbonil)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
(11) [4-(2-{(2S,4R)-1-[(4-carbamimidoil-1-piperazinil)carbonil]-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
(12) Ácido 4-[({(2S,4R)-1-[(3-cloro-4-fluoro-1-metil-1H-indol-5-il)carbonil]-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico,
(13) [4-(4-cloro-2-{(2S,4R)-1-{(2E)-3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2-propenoil}-4-[1-(metil-sulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
(14) [4-(2-{(2S,4R)-1-{[4-(aminometil)ciclohexil]carbonil}-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
(15) [4-(2-{(2S,4S)-1-[(1-carbamimidoil-4-piperidinil)carbonil]-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
(16) [4-(2-{(2S,4R)-1-[(1-carbamimidoil-4-piperidinil)carbonil]-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
(17) [4-(2-{(2S,4R)-1-(4-carbamimidoilbenzoil)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil] carbamato de metilo,
(18) [4-(2-{(2S,4S)-1-(4-carbamimidoilbenzoil)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
(19) [4-(2-{(2S,4S)-1-[(1-carbamimidoil-4-piperidinil)carbonil]-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-2-pirrolidinil}-4-cloro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo y
(20) Ácido 4-[({(2S,4R)-1-(4-carbamimidoilbenzoil)-4-[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]-2-pirrolidinil}carbonil)amino]benzoico.

10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, para su uso como inhibidor del factor XIa.

12. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 en el tratamiento o la prevención de una enfermedad tromboembólica.

13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad tromboembólica.

14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la enfermedad tromboembólica se selecciona entre el grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.

15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14 en donde la enfermedad tromboembólica se selecciona entre coagulopatía intravascular diseminada (CID), síndrome de la dificultad respiratoria aguda, lesión pulmonar aguda, septicemia, angina, angina inestable, un síndrome coronario agudo, enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, fibrilación auricular, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, ictus agudo, infarto lacunar, infarto cerebral trombótico aterosclerótico, aterotrombosis, ateroesclerosis, enfermedad arterial periférica oclusiva, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflevitis, embolismo arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis cerebral, trombosis arterial cerebral, embolismo cerebral, embolismo cardiogénico, embolismo renal, trombosis en la vena porta, embolia pulmonar, infarto pulmonar, embolismo hepático, embolismo en la arteria y/o la vena mesentéricas, oclusión de la vena y/o la arteria retinales, embolismo sistémico, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, trombosis a causa de una cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria y trombosis a causa de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis.