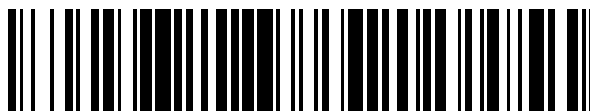


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 342**

51 Int. Cl.:

C07D 491/107	(2006.01)	C07D 409/04	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	C07D 409/12	(2006.01)
C07D 207/16	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61K 31/40	(2006.01)
C07D 403/06	(2006.01)	A61K 31/4025	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 405/06	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2009 E 09782745 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012 EP 2340021**

54 Título: **Pirrolidina-2-carboxamidas sustituidas**

30 Prioridad:

18.09.2008 US 97884 P
15.07.2009 US 225633 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.03.2013

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

DING, QINGJIE;
JIANG, NAN;
LIU, JIN-JUN;
ROSS, TINA, MORGAN;
ZHANG, JING y
ZHANG, ZHUMING

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 398 342 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

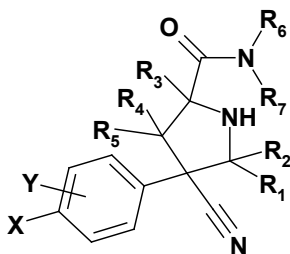
Pirrolidina-2-carboxamidas sustituidas

5 La p53 es una proteína supresora tumoral que desempeña un papel central en la protección contra el desarrollo del cáncer. Preserva la integridad celular y previene la propagación de clones dañados de forma irreparable de las células mediante la inducción del paro del crecimiento o apoptosis. A nivel celular, la p53 es un factor de trans-
 10 cripción que puede activar un panel de genes implicados en la regulación del ciclo celular y de la apoptosis. La p53 es un potente inhibidor del ciclo celular, que está estrechamente regulado por el MDM2 a nivel celular. El MDM2 y la p53 forman un bucle de control de realimentación. El MDM2 puede fijar la p53 e inhibir su capacidad de transactivar los genes regulados por la p53. Además, el MDM2 media en la degradación de la p53 dependiente de la ubiquitina. La p53 puede activar la expresión de los genes MDM2, incrementando de este modo el nivel celular del MDM2. El bucle de control de realimentación asegura que tanto el MDM2 y como la p53 se mantengan en un nivel bajo en las células de proliferación normal. El MDM2 es además un cofactor del E2F, que desempeña un papel central en la
 15 regulación del ciclo celular.

La proporción entre MDM2 y p53 (E2F) se desregula en muchos tipos de cáncer. Los defectos moleculares que aparecen a menudo en el lugar p16INK4/p19ARF, por ejemplo, se ha puesto de manifiesto que afectan la degradación de la proteína MDM2. La inhibición de la interacción MDM2-p53 en las células tumorales con el tipo
 20 salvaje de p53 debería conducir a la acumulación de la p53, interrupción del ciclo celular y/o apoptosis. Por lo tanto, los antagonistas del MDM2 pueden brindar una nueva estrategia para la terapia del cáncer en forma de agentes individuales o en combinación con un amplio espectro de otras terapias antitumorales. La viabilidad de esta estrategia se ha puesto de manifiesto en el uso de diferentes herramientas macromoleculares para inhibir la interacción de MDM2-p53 (p.ej. anticuerpos, oligonucleótidos antisentido, péptidos). El MDM2 fija además el E2F a través de un región de fijación conservada en forma de p53 y activa la transcripción dependiente de E2F de la ciclina A, sugiriendo que los antagonistas de MDM2 puede tener efectos en las células mutantes de la p53.

La WO 2006/091646 y la WO 2008/005268 describen compuestos heterocíclicos estructuralmente diferentes como
 30 inhibidores de la interacción de DM2-p53.

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula



I

en la que

35 X se elige entre el grupo formado por H, F, Cl, Br, I, ciano, nitro, etinilo, ciclopropilo, metilo, etilo, isopropilo, vinilo y metoxi;

Y es de uno a cuatro restos elegidos con independencia entre el grupo formado por H, F, Cl, Br, I, CN, OH, nitro, alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxi inferior, alqueno inferior, cicloalqueno inferior, alquino inferior, arilo, heteroarilo, heterociclo, COOR', OCOR', CONR'R'', NR'COR'', NR'SO₂R', SO₂NR'R'' y NR'R'', en los que

40 R' y R'' se eligen con independencia entre H, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, alqueno inferior sustituido o sin sustituir, cicloalqueno inferior sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir o heterociclo sustituido o sin sustituir; y en el caso de que R' y R'' puedan unirse de modo independiente para formar una estructura cíclica elegida entre cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir o heterociclo sustituido o sin sustituir,

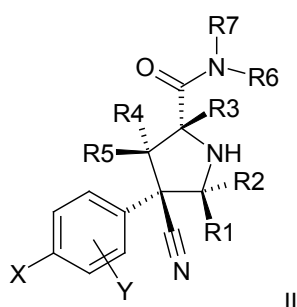
45 entonces uno de R₁ y R₂ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alqueno inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido y el otro es hidrógeno o alquilo inferior;

R₃ es H o alquilo inferior;

50 uno de R₄ y R₅ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alqueno inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido y el otro es hidrógeno;

- R₆ y R₇ se eligen entre el grupo formado por (CH₂)_n-R', (CH₂)_n-NR'R'', (CH₂)_n-NR'COR'', (CH₂)_n-NR'SO₂R'', (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_n-COOR', (CH₂)_n-CONR'R'', (CH₂)_n-OR', (CH₂)_n-SR', (CH₂)_n-SOR', (CH₂)_n-SO₂R', (CH₂)_n-COR', (CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-SONR'R'', (CH₂)_n-SO₂NR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'COR'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'SO₂R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-CONR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SONR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂NR'R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-R', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OH, (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'COR'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'SO₂R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOH, (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-CONR'R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂R', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SONR'R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂NR'R'', -COR', -SOR' y SO₂R', en los que R' y R'' tienen los significados definidos anteriormente;
- m, n y p son con independencia un número de 0 a 6;
- y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 15 Son preferidos los compuestos de la fórmula I que tienen la estructura estereoquímica representada en la fórmula II



en la que

X se elige entre el grupo formado por H, F, Cl, Br, I, ciano, nitro, etinilo, ciclopropilo, metilo, etilo, isopropilo, vinilo y metoxi;

- 20 Y es de uno a cuatro restos elegidos con independencia entre el grupo formado por H, F, Cl, Br, I, CN, OH, nitro, alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxi inferior, alqueno inferior, cicloalqueno inferior, alquino inferior, arilo, heteroarilo, heterociclo, COOR', OCOR', CONR'R'', NR'COR'', NR'SO₂R', SO₂NR'R'' y NR'R'', en los que

R' y R'' se eligen con independencia entre H, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo inferior sustituido o sin sustituir, alqueno inferior sustituido o sin sustituir, cicloalqueno inferior sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir y heterociclo sustituido o sin sustituir y

- 25 en los que R' y R'' pueden unirse con independencia para formar una estructura cíclica elegida entre cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir y heterociclo sustituido o sin sustituir;

R₁ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alqueno inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido;

- 30 R₂ es hidrógeno o alquilo inferior;

R₃ es H o alquilo inferior;

R₅ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alqueno inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido;

- 35 R₄ es hidrógeno;

R₆ y R₇ se eligen entre el grupo formado por (CH₂)_n-R', (CH₂)_n-NR'R'', (CH₂)_n-NR'COR'', (CH₂)_n-NR'SO₂R'', (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_n-COOR', (CH₂)_n-CONR'R'', (CH₂)_n-OR', (CH₂)_n-SR', (CH₂)_n-SOR', (CH₂)_n-SO₂R', (CH₂)_n-COR', (CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-SONR'R'', (CH₂)_n-SO₂NR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'COR'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'SO₂R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-CONR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SONR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂NR'R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-R', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OH, (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'COR'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'SO₂R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOH, (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-CONR'R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂R', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SONR'R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂NR'R'', -COR', -SOR' y SO₂R', en los que R' y R'' tienen los significados definidos anteriormente;

m, n y p son con independencia un número de 0 a 6; y

- 50 las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son especialmente preferidos los compuestos de fórmula II en la que:

X es F, Cl o Br;

Y es uno o dos restos elegidos con independencia entre el grupo formado por H, F, Cl, Br, I, CN, OH, nitro, alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxi inferior, alqueno inferior, cicloalqueno inferior y alquino inferior;

- 55

R₁ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo y cicloalquenilo sustituido;

R₂ es hidrógeno;

5 R₃ es H;

R₅ se elige entre el grupo formado por arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

R₄ es hidrógeno;

R₆ y R₇ se eligen entre el grupo formado por (CH₂)_n-R', (CH₂)_n-NR''', (CH₂)_n-NR'COR'', (CH₂)_n-NR'SO₂R'', (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_n-COOR', (CH₂)_n-CONR'R'', (CH₂)_n-OR', (CH₂)_n-SR', (CH₂)_n-SOR', (CH₂)_n-SO₂R', (CH₂)_n-COR', (CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-SONR'R'', (CH₂)_n-SO₂NR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'COR'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'SO₂R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-CONR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SONR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂NR'R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-R', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OH, (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'COR'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'SO₂R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOH, (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-CONR'R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂R', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SONR'R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂NR'R'', -COR', -SOR' y SO₂R' en los que

R' y R'' se eligen con independencia entre H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo inferior, cicloalquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, cicloalquenilo inferior, cicloalquenilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido, y en los que R' y R'' pueden unirse también con independencia para formar una estructura cíclica elegida entre cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir y heterociclo sustituido o sin sustituir;

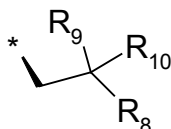
25 m, n y p son con independencia un número de 0 a 6; y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula II en la que X es F, Cl o Br;

30 Y es un resto monosustituyente elegido entre H y F; y

R₁ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo y cicloalquenilo sustituido.

35 Otro R₁ preferido es un alquilo inferior sustituido elegido entre



en el que R₈ y R₉ son ambos metilo, o están unidos para formar un resto ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

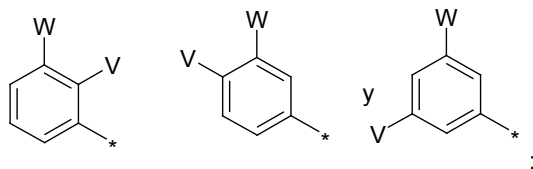
40 R₁₀ es (CH₂)_m-R₁₁;
m es el número 0, 1 ó 2;

R₁₁ se elige entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido,

R₂ es H;

R₃ es H;

45 R₅ es un fenilo sustituido elegido entre:



W es F, Cl o Br;

V es H o F;

R₄ es hidrógeno;

50 uno de R₆ y R₇ es hidrógeno y el otro es (CH₂)_n-R';

n es el número 0 ó 1 y

R' se elige entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido.

Son especialmente preferidos los compuestos elegidos entre el grupo formado por:

- (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 5 (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- dimetilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 10 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazina-1-carbonil]-pirrolidina-3-carbonitrilo,
- rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazina-1-carbonil]-pirrolidina-3-carbonitrilo,
- 15 rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-carbonil]-pirrolidina-3-carbonitrilo,
- (4-hidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 20 (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- (2-piperazin-1-il-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butirato de metilo,
- 25 ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butírico,
- (1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- (1-hidroximetil-ciclobutilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 30 (3,3-dimetil-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- (2,2-dimetil-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 35 (2S,3R,4R,5R)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carbonil)-pirrolidina-3-carbonitrilo,
- 2-(3,4-dimetoxi-fenil)etilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 40 ((R)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido (2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- (3-hidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- [2-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 45 (2-ciclopropil-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- rac-(3-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-propil]-carbamato de tert-butilo,
- (3-amino-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 50 [3-(1-acetil-piperidin-4-il-amino)-propil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- (3-hidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxílico,
- 55 (3-hidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-5-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-3-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- (3-hidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-2-metil-pirrolidina-2-carboxílico,
- 60 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclo-pentilmetil-pirrolidina-2-carboxílico,
- (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- (3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 65 (2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,

- [2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (2-acetilamino-etil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 5 (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((R)-4-hidroxi-3-metil-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ciclopropilmetoxi-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 10 [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico,
 15 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 20 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxílico,
 25 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5,5-dietil-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isopropil-pirrolidina-2-carboxílico,
 30 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexil-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-butil-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico,
 35 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 40 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-bromo-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-4-(4-fluor-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 45 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 50 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidina-2-carboxílico,
 55 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluor-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluor-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 60 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 65 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,

- ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-3-(3-fluor-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 5 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-3-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 10 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 15 ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 20 ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 25 ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 30 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 35 ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 40 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-metil-2-fenil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 45 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-[5-cloro-2-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 50 (quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido rac(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 4-hidroxi-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (2-etil-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 55 rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo,
 sal trifluoracetato de la piperidin-4-ilamida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (1-metanosulfonilpiperidin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 60 (1-metil-carbonil-piperidin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (1-benzoil-piperidin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 65 isopropilamida del ácido rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-piperidina-1-carboxílico,

- [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral,
- 5 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral,
- {1-[2-metil-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 10 {1-[2-((R)-3-amino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- (1-[2-((R)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-propilamino)-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- (1-[2-((R)-2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 15 {1-[2-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- {1-[2-((S)-3-amino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 20 {1-[2-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- {1-[2-((S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- ácido rac-((S)-3-[2-(3-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-pirazol-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-2-hidroxi-propilamino}-acético,
- 25 {1-[2-((S)-2-hidroxi-3-metilamino-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- {1-[2-((R)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 30 [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- [1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- ((S)-2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 35 ((S)-2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 2-trifluormetil-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 40 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- (tetrahydro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 45 (3-hidroxi-2-hidroximetil-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- [2-(2-amino-etoxi)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- (3-metanosulfonil-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 50 (2-metanosulfonil-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-ciclohexilamino-1-carboxilato de tert-butilo,
- 55 sal trifluoracetato de la rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-trans-ciclohexilamina,
- rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-trans-ciclohexil-N-metanosulfonamida,
- rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-trans-ciclohexil-N-metanosulfonamida,
- 60 rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-trans-ciclohexil-(1,1-dioxo)-2-isotiazolidina,
- rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-trans-ciclohexil-urea,
- 65 N-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,

- amida del ácido rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-piperidina-1-sulfónico,
 ácido rac-3-[4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il]-acético,
- 5 rac-3-[4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il]-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida,
 rac-3-[4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il]-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-acetamida,
- 10 rac-3-[4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il]-N-(3-metoxi-propil)-acetamida,
 rac-2-[4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il]-acetamida,
 rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-3-(4-cloro-2-fluor-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazina-1-carbonil]-pirrolidina-3-carbonitrilo,
- 15 rac-2-[4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il]-N-[2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-acetamida,
 rac-2-[4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il]-N-((S)-3,4-dihidroxi-butil)-acetamida,
- 20 rac-[1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperidin-4-il]-acetato de metilo,
 sal clorhidrato del ácido rac-[1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperidin-4-il]-acético,
 rac-2-[1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperidin-4-il]-acetamida,
- 25 rac-2-[1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperidin-4-il]-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-acetamida,
 rac-2-[1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperidin-4-il]-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-acetamida,
 rac-2-[1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperidin-4-il]-N-(2-hidroxi-propil)-acetamida,
- 30 rac-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-acetato de tert-butilo,
 sal trifluoracetato del ácido rac-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-acético,
 carbamoilmetil-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 35 sal trifluoracetato del ácido [[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-acético,
 rac-3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de etilo,
 (3-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 40 rac-3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo,
 ácido rac-3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoico,
 (3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 50 rac-(3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-propil)-carbamato de tert-butilo,
 (3-amino-propil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 [3-(aminosulfonil-amino)-propil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 55 rac-2-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo,
 rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo,
 rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de etilo,
- 60 (2-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 65 rac-2-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de etilo,

- ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-2,2-dimetil-butil]-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico,
 5 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-acetilamino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico,
 10 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-metanosulfonilamino-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-benzoilamino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2-metil-2-(5-metil-furan-2-il)-propil]-pirrolidina-2-carboxílico,
 15 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[3-(4-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-propil]-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-piperidin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico,
 20 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propil]-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2-metil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-propil]-pirrolidina-2-carboxílico,
 25 ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 30 ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 35 ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-3-(4-cloro-2-fluor-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-pirrolidina-3-carbonitrilo,
 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 40 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 45 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 rac-6-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil)-amino)-nicotinato de metilo,
 50 rac-6-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil)-amino)-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida,
 (6-acetilamino-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 55 (1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 [5-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 60 (1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 rac-5-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil)-amino)-furano-2-carboxilato de metilo,
 65 ácido rac-5-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil)-amino)-furano-2-carboxílico,

- amida del ácido rac-5-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-furano-2-carboxílico,
 (6-cloro-piridazin-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 5 (2-metil-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 [4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 [4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 10 rac-5-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-tiofeno-2-carboxilato de metilo,
 ácido rac-5-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico,
 15 ácido 5-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-tiofeno-2-carboxílico,
 (2-metoxi-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (2-hidroxi-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 20 (2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (4-acetil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 [4-(2-bromo-acetil)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 25 [4-(2-dimetilamino-acetil)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ácido rac-(5-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-acético,
 ácido rac-(3-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-pirazol-1-il)-acético,
 30 (1H-imidazol-4-ilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-3-(4-cloro-2-fluor-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano-6-carbonil)-pirrolidina-3-carbonitrilo,
 35 ácido rac-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-azetidina-3-carboxílico,
 (2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (1-carbamoilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 40 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (3-metanosulfonilamino-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 45 {1-[2-((S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral,
 {1-[2-((S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral,
 50 ácido rac-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-ciclopropano-carboxílico,
 [1-(4-hidroxi-piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (2-acetil-tiofen-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 55 (2-carbamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 [1-((S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ácido rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-benzoico,
 60 rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-benzoato de metilo,
 ácido rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-benzoico,
 65 rac-4-[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-benzoato de metilo,

ácido rac-4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoico,
 rac-4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de metilo,
 5 ácido rac-4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoico,
 rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de metilo,
 10 ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoico,
 rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de metilo y
 ácido rac-[4-(3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-pirazol-1-ilmetil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-acético.

En la descripción, cuando se indique, los diversos grupos pueden estar sustituidos por 1-5 o, con preferencia, 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, dioxa-alqueno inferior (formando p.ej. un resto benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, CN, CF₃, NH₂, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)₂, aminocarbonilo, carboxi, NO₂, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilsufonilo inferior, aminosulfonilo, (alquilo inferior)-carbonilo, (alquilo inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquilo inferior)-carbonil-NH, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-carbonil-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoil-alcoxi inferior, hidroxil-alcoxi inferior, NH₂-alcoxi inferior, N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, N(alquilo inferior)₂-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-1-oxiranil-(alcoxi inferior)-alquilo inferior, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, (1,1-dioxo)-2-isotiazolidina, 3-(alquilo inferior)-sulfonilo, un anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, un anillo arilo sustituido o sin sustituir, un anillo heteroarilo sustituido o sin sustituir, (trifluor-alquilo inferior)-sulfonilamino-arilo, (alquilo inferior)-sulfonilaminocarbonilo, (alquilo inferior)-sulfonilaminocarbonil-arilo, hidroxicarbamoil-fenilo, benciloxi-alcoxi inferior, (amino mono- o di-sustituido por alquilo inferior)-sulfonilo y alquilo inferior que puede estar opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, NH₂, N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂. Los sustituyentes preferidos de los anillos cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclo son halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior, hidroxicarbonilo, carboxi, carboxi-alcoxi inferior, oxo y CN. LOs sustituyentes preferidos del alquilo son alcoxi y N(alquilo inferior)₂.

El término "alquilo" indica restos hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, incluidos los restos que tienen de 1 a 7 átomos de carbono. En ciertas formas de ejecución, los sustituyentes alquilo pueden ser sustituyentes alquilo inferior. El término "alquilo inferior" indica restos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, y en ciertas formas de ejecución de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y s-pentilo.

Tal como se emplea aquí, "cicloalquilo" indica cualquier sistema monocíclico o policíclico estable, que consta solamente de átomos de carbono, dichos anillos son saturados, y el término "cicloalqueno" indica cualquier sistema monocíclico o policíclico estable, que consta solamente de átomos de carbono, pero por lo menos uno de los anillos está parcialmente insaturado. "Cicloalquilo" se emplea aquí con preferencia para indicar de 3 a 10 átomos de carbono y "cicloalqueno" de 5 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, bicicloalquilo, incluidos los biciclooctanos tales como el [2.2.2]biciclooctano o [3.3.0]biciclooctano, los biciclononanos tales como el [4.3.0]biciclononano y los biciclodecanos tales como el [4.4.0]biciclodecano (decalina) o los compuestos espiro. Los ejemplos de cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a: ciclopentenilo o ciclohexenilo.

El término "alqueno" tal como se emplea aquí indica un resto hidrocarburo alifático insaturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene un doble enlace y tiene de 2 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 4. Los ejemplos de tales restos "alqueno" son el vinilo, etenilo, alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo y 5-hexenilo.

El término "alquino" se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo alifático insaturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene un triple enlace y tiene de 2 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 4. Los ejemplos de tales restos "alquino" son el etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.

El término "halógeno" empleado en las definiciones indica flúor, cloro, bromo o yodo, con preferencia flúor y cloro.

"Arilo" indica un resto hidrocarburo carbocíclico aromático monovalente, monocíclico o bicíclico, con preferencia un sistema de anillo aromático de 6-10 eslabones. Los restos arilo preferidos incluyen, pero no se limitan a: fenilo, naftilo, tolilo y xililo. Si el grupo arilo es bicíclico, entonces un grupo preferido es el 1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilo.

5 “Heteroarilo” significa un hidrocarburo aromático mono- o bicíclico, de 5 a 10 eslabones, en el que de 1 a 4, con preferencia de 1 a 3 átomos de carbono se han reemplazado por heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los restos heteroarilo preferidos incluyen, pero no se limitan a: tienilo, furilo, indolilo, pirrolilo, piridinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, quinolinilo, pirimidinilo, imidazol, triazolilo sustituido o sin sustituir y tetrazolilo sustituido o sin sustituir.

10 En el caso de que el arilo o heteroarilo sean bicíclicos, se entiende que uno anillo puede ser arilo y el otro heteroarilo, pudiendo ambos estar sustituidos o sin sustituir. En el caso de sistemas bicíclicos, los dos anillos pueden estar fusionados (p.ej. el naftilo) o unidos mediante un enlace simple (p.ej. el bifenilo).

15 “Heterociclo” o “anillo heterocíclico” significa un resto hidrocarburo no aromático, mono- o bicíclico, de 5 a 10 eslabones, con preferencia de 5 a 8 eslabones, sustituido o sin sustituir, en el que de 1 a 3 átomos de carbono se han reemplazado por un heteroátomo elegido entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos incluyen al pirrolidin-2-ilo; pirrolidin-3-ilo; piperidinilo; morfolin-4-ilo; y similares, que, a su vez, pueden estar sustituidos.

“Heteroátomo” significa un átomo elegido entre N, O y S.

20 “Alcoxi, alcoxilo o alcoxi inferior” indica cualquiera de los anteriores restos alquilo inferior unidos a un átomo de oxígeno. Los restos alcoxi inferior típicos incluyen al metoxi, etoxi, isopropoxi o propoxi, butiloxi y similares. Están también incluidos dentro del significado de alcoxi las cadenas laterales alcoxi múltiples, p.ej. etoxi-etoxi, metoxi-etoxi, metoxi-etoxi-etoxi y similares y las cadenas laterales alcoxi sustituidas, p.ej., dimetilamino-etoxi, dietilamino-etoxi, dimetoxi-fosforil-metoxi y similares.

25 “Farmacéuticamente aceptable”, por ejemplo vehículo, excipiente, etc. farmacéuticamente aceptable, significa que es farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto, al que se administra un compuesto particular.

30 “Sal farmacéuticamente aceptable” indica las sales convencionales de adición de ácido o de adición de base, que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de los compuestos de la presente invención y se han formado con los ácidos orgánicos o inorgánicos o las bases orgánicas o inorgánicas adecuados y no tóxicos. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen a las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido sulfámico, el ácido fosfórico y el ácido nítrico y las derivadas de ácidos orgánicos, tales como el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico, el ácido metanosulfónico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido cítrico, el ácido málico, el ácido láctico, el ácido fumárico, el ácido trifluoracético y similares. Los ejemplos de sales de adición de base incluyen a las derivadas de hidróxidos amónico, potásico, sódico y amónico cuaternario, por ejemplo el hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, un fármaco) para formar una sal es una técnica que los químicos farmacéuticos conocen perfectamente y aplican cuando desean obtener compuestos con una mejor estabilidad física y química, mejor carácter higroscópico, mejor fluidez y solubilidad; véase p.ej., Ansel y col., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6ª ed., 1995) en las pp. 196 y 1456-1457.

40 Los compuestos de la fórmula I y II así como sus sales tienen por lo menos un átomo de carbono asimétrico y pueden estar presentes en forma de mezclas racémicas o de estereoisómeros diferentes. Los diversos isómeros pueden aislarse por métodos separativos ya conocidos, p.ej. por cromatografía.

45 Los compuestos aquí descritos y representados mediante la fórmula I y II pueden presentar tautomería o isomería estructural. Se describe también cualquier forma tautómera o isómera estructural de estos compuestos o a las mezclas de tales formas.

50 Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o control de los trastornos proliferativos celulares, en particular para trastornos oncológicos. Estos compuestos y las formulaciones que contienen tales compuestos pueden ser útiles para el tratamiento o control de tumores sólidos, por ejemplo tumores de mama, colon, pulmón o próstata.

55 Por consiguiente, en otra forma de ejecución de la presente invención se proporcionan compuestos de la fórmula I y de la II para el uso como medicamentos, en especial para el uso como medicamentos destinados al tratamiento del cáncer, más en particular de tumores sólidos y de modo muy especial para de tumores de mama, de colon, de pulmón y de próstata.

60 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención indica una cantidad de compuesto que es efectiva para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que está siendo tratado. La determinación de las cantidades terapéuticamente efectivas incumbe a los expertos.

65 La cantidad o dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con esta invención puede variar dentro de amplios límites y puede determinarse de una manera conocida en la técnica. Tales dosis serán ajustadas a los requerimientos individuales en cada caso en particular incluyendo el o los compuestos específicos a administrar, la

vía de administración, la enfermedad a tratar, además del paciente a tratar. En general, en el caso de la administración oral o parenteral a un adulto de un peso aproximado de 70 kg, puede ser apropiada una dosis diaria entre 10 mg y 10.000 mg, preferiblemente entre 200 mg y 1.000 mg, aunque el límite superior puede rebasarse, si se considera indicado. La dosis diaria puede administrarse como dosis única o dividirse en dosis menores y, en caso de administración parenteral, puede darse en forma de infusión continua.

Las formulaciones de la presente invención incluyen a las que son idóneas para la administración oral, nasal, tópica (incluidas la bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse de modo conveniente en una forma de dosificación unitaria y pueden fabricarse por métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. La cantidad de ingrediente activo, que puede combinarse con un material vehículo/excipiente para producir una forma de dosificación unitaria, puede variar en función del hospedante a tratar así como del modo concreto de administración. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material vehículo para producir una forma de dosificación unitaria será en general aquella que cantidad de un compuesto de la fórmula I que produzca el efecto terapéutico. En general, aparte del uno por ciento, esta cantidad se situará entre el 1 por ciento y el noventa y cinco por ciento de ingrediente activo, con preferencia entre el 5 por ciento al 70 por ciento, con preferencia especial entre el 10 por ciento y el 30 por ciento.

Los métodos para fabricar estas formulaciones o composiciones incluyen la puesta en contacto y asociación de un compuesto de la presente invención y un vehículo y, opcionalmente uno o más ingredientes adicionales. En general, las formulaciones se fabrican por asociación uniforme e íntima de un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos, o con vehículos sólidos finamente divididos, o con ambos, después, si fuera necesario, por moldeo del producto.

Las formulaciones de la invención idóneas para la administración oral pueden presentarse en forma de cápsulas, sellos, bolsitas, píldoras, tabletas, comprimidos (empleando una base aromatizada, habitualmente de sucrosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o en forma de solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en forma de emulsión de aceite-en-agua o de agua-en-aceite, o en forma de elixir o jarabe, o en forma de pastillas (empleando una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia) y/o en forma de colutorios y similares, cada uno de los cuales contendrá una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención en calidad de ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención puede administrarse también en forma de bolo, electuario o pasta.

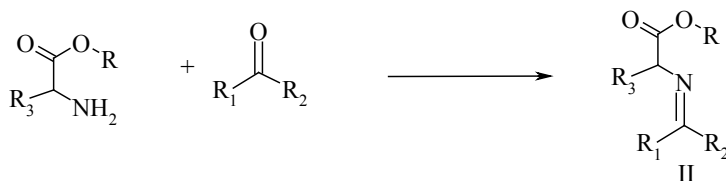
La "cantidad eficaz" indica una cantidad que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas o la enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto tratado.

La "IC₅₀" indica la concentración de un compuesto particular que se requiere para inhibir en un 50% una actividad específica medida. La IC₅₀ puede determinarse, entre otros, del modo que se describe a continuación.

La presente invención proporciona métodos para la síntesis de la pirrolidina-2-carboxamida. Los compuestos de la invención pueden obtenerse por procedimientos ya conocidos de la técnica. Los procesos idóneos para sintetizar estos compuestos se describen en los ejemplos.

Los compuestos de esta invención pueden sintetizarse con arreglo a los siguientes esquemas generales. La transformación clave es una cicloadición [2+3] convergente de la amina II y con la olefina activada III para generar los compuestos pirrolidina-3-carbonitrilo IV en de una manera estereoselectiva y eficaz.

Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden sintetizarse por métodos que los expertos en química orgánica conocen bien. Las obtenciones de los compuestos intermedios II y III se ilustran en los esquemas 1 y 2. En general, un aldehído o una cetona apropiadamente seleccionados se pueden hacer reaccionar con el éster de tert-butilo de la glicina o con el éster de metilo de la glicina para generar la imina II y se utilizan como productos en bruto (esquema 1).



Reactivos y condiciones: R es tert-butilo o metilo

(1) si R1 o R2 es H, CH₂Cl₂, temperatura ambiente, durante una noche;

(2) si R1 y R2 no son H, etanol, 100°C, 48 h;

Esquema 1

Se puede obtener un compuesto intermedio de la fórmula III por condensación catalizada con una base de un fenil-acetonitrilo apropiadamente sustituido y un aldehído. La reacción se efectúa de modo muy estereoselectivo, siendo el isómero Z (cis) el producto principal o exclusivo.



Reactivos y condiciones:

si R_5 es H, NaOH acuoso, iPrOH, temperatura ambiente, 5 min

o NaOMe, MeOH, 50°C, 3 h

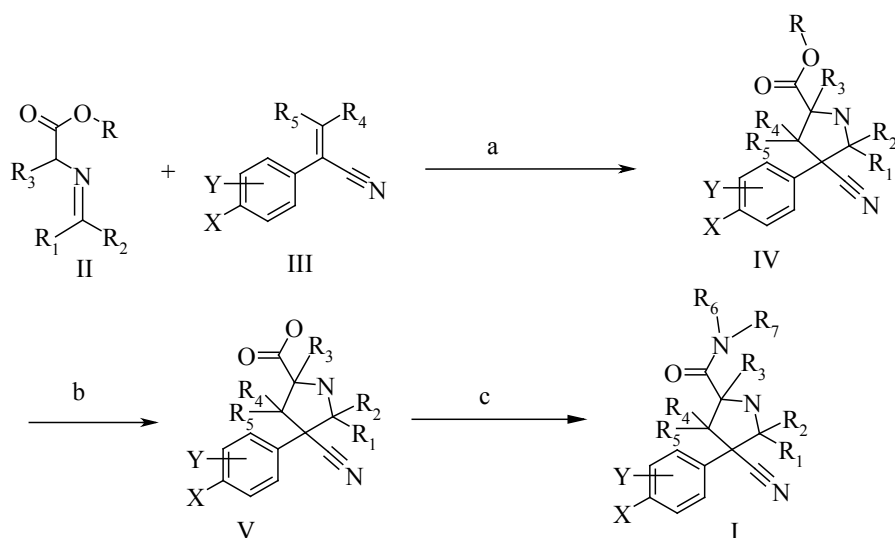
5

Esquema 2

Tal como se ilustra en el esquema 3, se puede obtener la pirrolidina de la fórmula IV a partir de los compuestos intermedios II y III mediante una cicloadición 1,3-dipolar convergente con un ácido de Lewis, AgF y trietilamina. Las reacciones de cicloadición [2+3] de azometina-ilidas 1,3-dipolares con dipolarófilos olefínicos permiten obtener un anillo pirrolidina y se han descrito en procedimientos ya publicados, véase p.ej. Jorgensen, K.A. y col. (Org. Lett. vol. 58, nº 21, 4569-4572, 2005), Grigg, R. y col. (Tetrahedron vol. 48, nº 47, 10431-10442, 1992; Tetrahedron vol. 58, 1719-1737, 2002), Schreiber, S.L. y col. (J. Am. Chem. Soc. 125, 10174-10175, 2003) y Carretero, J.C. y col. (Tetrahedron 63, 6587-6602, 2007). A continuación se convierte el compuesto IV en el ácido V que puede dar lugar a la formación de amidas por reacción con varias aminas empleando HATU como reactivo de condensación, obteniéndose los compuestos de la fórmula I. La formación de amida a partir del compuesto V para obtener I puede realizarse también en otras condiciones, empleando EDCI y HOBT o cloruro de oxalilo como reactivo de condensación para activar el ácido V.

10

15



Reactivos y condiciones:

a. AgF, NEt_3 , CH_2Cl_2 o $ClCH_2CH_2Cl$, t.amb., 18 h;

b. 1) si R es tert-butilo, H_2SO_4 conc.; o TFA, CH_2Cl_2 , t.amb., 18 h;

o 2) si R es metilo, NaOH o LiOH, H_2O y MeOH y THF, t.amb., 18 h;

c. HNR_6R_7 , HATU, iPr_2NEt , CH_2Cl_2 , t.amb., 18 h

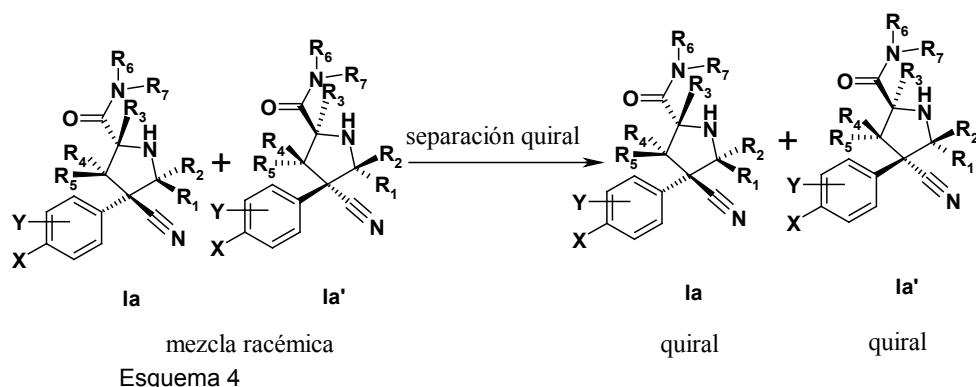
20

Esquema 3

El proceso según el esquema 3 constituye otra forma de ejecución de la presente invención.

Se obtienen los compuestos pirrolidina I, IV, V inicialmente en forma de mezcla racémica, que puede separarse en sus componentes quirales aplicando una cromatografía de superfluido quiral (SFC) o HPLC quiral o cromatografía de columna quiral. Por ejemplo, la mezcla racémica de los compuestos Ia y Ia' puede resolverse fácilmente en los enantiómeros ópticamente puros o quirales enriquecidos por separación mediante cromatografía de superfluidos quirales (SFC) (esquema 4).

5

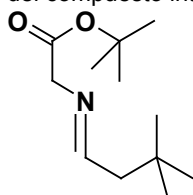


Ejemplos

- 10 Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse con arreglo a técnicas ya conocidas. Los siguientes ejemplos y referencias se facilitan para una mejor comprensión de la presente invención, cuyo verdadero alcance se define en las reivindicaciones anexas.

Ejemplo 1a

- 15 Obtención del compuesto intermedio [3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo

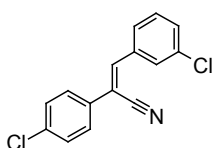


P.M. = 213,32 C₁₂H₂₃NO₂

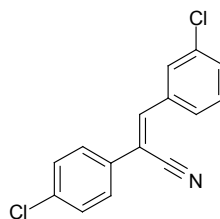
- 20 Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de éster de tert-butilo de la glicina (Alfa) (2,71 g, 20,0 mmoles) y 3,3-dimetil-butiraldehído (Alfa) (2,21 g, 21,0 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 ml). Se concentra la mezcla reaccionante y se seca el residuo con vacío, obteniéndose el [3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo (4,29 g, 100%) en forma de aceite incoloro, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

Ejemplo 1b

- 25 Obtención del compuesto intermedio (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo



RO5302754-000



P.M. = 274,2 C₁₅H₉Cl₂N

- 30 **Método A**
A una solución de cianuro de 4-clorobencilo (5,62 g, 4,00 mmoles) y 3-cloro-benzaldehído (Aldrich) (6,06 g, 4,00 mmoles) en iPrOH (250 ml) se le añade por goteo a t.amb. NaOH 4 N (5 ml) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 10 min, formándose una suspensión blanca. Se filtra el sólido, se lava con agua e iPrOH y se seca durante una noche con vacío, obteniéndose el (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (9,33 g, 85,1%) en forma de polvo blanco, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

35

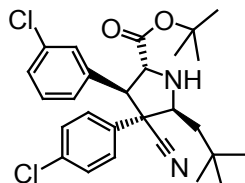
Método B

A una solución de cianuro de 4-clorobencilo (Aldrich) (4,5 g, 30 mmoles) y 3-cloro-benzaldehído (Aldrich) (4 g, 29 mmoles) en metanol (150 ml) se le añade lentamente una solución metanólica (Aldrich, 25 % en peso) de metóxido sódico (10 ml, 44 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante y se agita a 50°C durante 3 h. La mezcla se enturbia,

se enfría a temperatura ambiente y se filtra. Se lava el precipitado blanco con agua, metanol frío y se seca con vacío, obteniéndose el primer lote del producto deseado (5,5 g). Se concentra el líquido filtrado, se diluye con agua, se neutraliza con una solución acuosa de HCl hasta pH 7 y se extrae con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca con MgSO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc/hexanos = 1/20, después 1/10), obteniéndose el segundo lote del producto deseado (1,6 g). Se reúnen los dos lotes, obteniéndose el (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo en forma de polvo blanco (7,1 g, 88%). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₁₅H₉Cl₂N [M⁺] = 273,0112, hallado = 273,0113.

Ejemplo 1c

- 10 Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

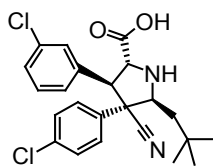


P.M. = 487,5 C₂₇H₃₂Cl₂N₂O₂

- 15 A una solución de [3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo (4,26 g, 20,00 mmoles) y (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (5,48 g, 20,00 mmoles) en ClCH₂CH₂Cl (100 ml) se le añade la trietilamina (4,2 g, 40,00 mmoles) y AgF (2,53 g, 20,00 mmoles) en una porción. Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con CH₂Cl₂. Se separa la fase orgánica, se filtra a través de Celite y se seca con Na₂SO₄. Se separa la mezcla y se concentra. Se tritura el residuo con EtOAc y n-hexano, se recoge el precipitado por filtración, se concentran las aguas madres y se siguen purificando por cromatografía de columna flash (SiO₂, EtOAc del 1 al 20% en hexanos), obteniéndose el rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo (6,65 g, 68,2%; EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₂Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺] = 487,1914, hallado = 487,1910) y el rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo (0,86 g, 8,8%). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₂Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺] = 487,1914, hallado = 487,1910).

Ejemplo 1d

Obtención del compuesto intermedio ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

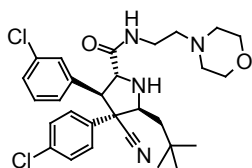


P.M. = 431,4 C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂

- 35 Se agita a t.amb. durante 2 h una solución del rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo (3,78 g, 7,75 mmoles) en H₂SO₄ conc. (20 ml). Se vierte la mezcla sobre hielo y se extrae con EtOAc. Se separa la fase orgánica, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se tritura el residuo con EtOAc y n-hexano, se recoge el precipitado por filtración y se lava con éter, obteniéndose el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (3,60 g, 100%) en forma de sólido blanco, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación: EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺] = 431,1288, hallado = 431,1287.

Ejemplo 1e

Obtención de la (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



P.M. = 543,5 C₂₉H₃₆Cl₂N₄O₂

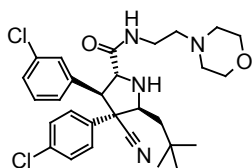
45

Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (61,0 mg, 0,14 mmoles), 2-morfolin-4-il-etilamina (36,0 mg, 0,28 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 106,0 mg, 0,28 mmoles) e iPr_2NEt (38,8 mg, 0,30 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 ml). Se diluye la mezcla con CH_2Cl_2 y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se filtra y se seca con Na_2SO_4 . Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía de columna flash a través de SiO_2 (EtOAc del 20 al 100% en hexanos), obteniéndose la (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (60,5 mg, 86,4%) en forma de sólido blanco amorfo.

EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{29}H_{36}Cl_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$ = 543,2288, hallado = 523,2284.

Ejemplo 1f

Obtención de la (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

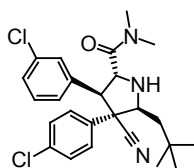


P.M. = 543,5 $C_{29}H_{36}Cl_2N_4O_2$

Se sigue separando el producto racémico anterior (ejemplo 1e, 45 mg) por cromatografía SFC en columna quiral obteniéndose la (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (13,1 mg, 29,1%) y la (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido (2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidina-2-carboxílico (14,6 mg, 32,4%).

Ejemplo 2

Obtención de la dimetilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



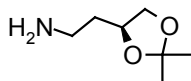
P.M. = 458,4 $C_{25}H_{29}Cl_2N_3O_2$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a t.amb. durante una noche el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (61,0 mg, 0,14 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, con dimetilamina (1,0 M en THF, 2 ml), HATU (106,0 mg, 0,28 mmoles) e iPr_2NEt (38,8 mg, 0,30 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 ml), obteniéndose la dimetilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (57,8 mg, 90,0 %).

EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{25}H_{29}Cl_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$ = 458,1761, hallado = 458,1757.

Ejemplo 3a

Obtención del compuesto intermedio 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina



P.M. = 145,20 $C_7H_{15}NO_2$

Paso A

A una solución de (4S)-(+)-4-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (Aldrich) (21,1 g, 0,14 moles) y trietilamina (40 ml, 0,28 moles) en diclorometano (250 ml) se le añade por goteo a $0^\circ C$ el cloruro de metanosulfonilo (13,4 ml, 0,17 moles). Se agita la mezcla reaccionante a $0^\circ C$ durante 1,5 h y se le añade agua. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con $MgSO_4$ y se concentra, obteniéndose el metanosulfonato de 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilo en forma de aceite amarillo (31,7 g, 98%).

Paso B

A una solución de metanosulfonato de 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilo (31,7 g, 0,14 moles) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se le añade el NaN_3 (46 g, 0,71 moles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 70 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se lava con

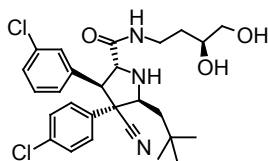
agua, salmuera, varias veces, se seca con $MgSO_4$ y se concentra, obteniéndose el (S)-4-(2-azido-etil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano en forma de aceite amarillo (21,3 g, 88%).

Paso C

- 5 En un aparato Parr se agita vigorosamente con una presión de H_2 de 50 psi durante 18 h una suspensión de (S)-4-(2-azido-etil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano en forma de aceite amarillo (18,7 g, 0,11 moles) y PtO_2 (2,5 g) en acetato de etilo (100 ml). Se filtra la mezcla a través de un lecho corto de Celite. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose la 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina en forma de aceite incoloro (14 g, 88%).

10 Ejemplo 3b

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

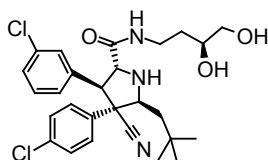


P.M. = 518,5 $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3$

- 15 Se agita a t.amb. durante 1 hora una mezcla de ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (431,4 mg, 1,00 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (217,5 mg, 1,5 mmoles), HATU (570,30 mg, 1,50 mmoles) e iPr_2NEt (258,6 mg, 2,00 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml). Se diluye la mezcla con CH_2Cl_2 y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se filtra y se seca con Na_2SO_4 . Se concentra la mezcla y se trata el residuo a $120^\circ C$ durante 5 min en un reactor de microondas CEM con PPTS (cat.) en MeOH (20 ml). Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye el residuo con EtOAc y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se filtra y se seca con Na_2SO_4 . Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía de columna flash a través de SiO_2 (MeOH al 5% en EtOAc), obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (450,0 mg, 86,7%) en forma de sólido blanco amorfo.
- 20
- 25 EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ = 518,1972, hallado = 518,1970.

Ejemplo 3c

- 30 Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

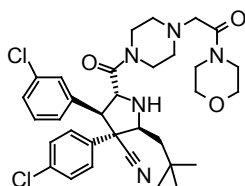


P.M. = 518,5 $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3$

- 35 Se sigue separando el producto racémico anterior (ejemplo 3b, 450,0 mg) por cromatografía SFC en columna quiral, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (178,6 mg, 34,4%) y la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (159,8 mg, 30,8%).

40 Ejemplo 4

Obtención del rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazina-1-carbonil]-pirrolidina-3-carbonitrilo



P.M. = 626,6 $C_{35}H_{41}Cl_2N_5O_3$

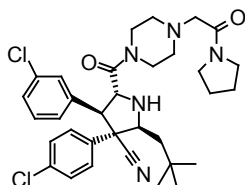
- 45 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a t.amb. durante una noche el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (61,0 mg, 0,14

mnoles), obtenido en el ejemplo 1d, con 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (65,0 mg, 0,30 mmoles), HATU (106,0 mg, 0,28 mmoles) e iPr_2NEt (38,8 mg, 0,30 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 ml), obteniéndose el rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazina-1-carbonil]-pirrolidina-3-carbonitrilo (45,5 mg, 51,9 %).

5 EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{35}H_{41}Cl_2N_5O_3 + H [(M+H)^+]$ = 626,2659, hallado = 626,2654.

Ejemplo 5

Obtención del rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazina-1-carbonil]-pirrolidina-3-carbonitrilo



10

P.M. = 610,6 $C_{33}H_{41}Cl_2N_5O_2$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a t.amb. durante una noche el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (61,0 mg, 0,14 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, con 2-piperazin-1-il-1-pirrolidin-1-il-etanona (65,0 mg, 0,33 mmoles), HATU (106,0 mg, 0,28 mmoles) e iPr_2NEt (38,8 mg, 0,30 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 ml), obteniéndose el rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazina-1-carbonil]-pirrolidina-3-carbonitrilo (60,5 mg, 70,8 %).

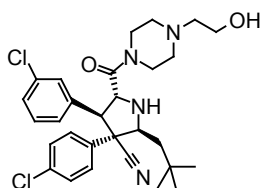
15

EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{33}H_{41}Cl_2N_5O_2 + H [(M+H)^+]$ = 610,2710, hallado = 610,2708.

20

Ejemplo 6

Obtención del rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-carbonil]-pirrolidina-3-carbonitrilo



25

P.M. = 543,5 $C_{29}H_{36}Cl_2N_4O_2$

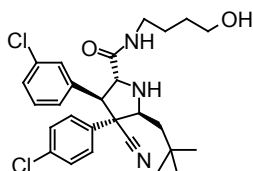
De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a t.amb. durante una noche el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (61,0 mg, 0,14 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, con 2-piperazin-1-il-etanol (65,0 mg, 0,50 mmoles), HATU (106,0 mg, 0,28 mmoles) e iPr_2NEt (38,8 mg, 0,30 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 ml), obteniéndose el rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-carbonil]-pirrolidina-3-carbonitrilo (48,3 mg, 63,5 %).

30

EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{29}H_{36}Cl_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$ = 543,2288, hallado = 543,2284.

35 Ejemplo 7

Obtención de la (4-hidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



40

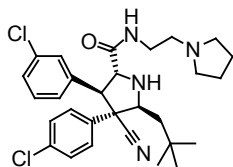
P.M. = 502,4 $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_2$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a t.amb. durante una noche el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (61,0 mg, 0,14 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, con 4-metilamino-butan-1-ol (44,5 mg, 0,50 mmoles), HATU (106,0 mg, 0,28 mmoles) e iPr_2NEt (38,8 mg, 0,30 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 ml), obteniéndose la (4-hidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (30,5 mg, 43,4 %). EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$ = 502,2023, hallado = 502,2020.

45

Ejemplo 8

5 Obtención de la (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

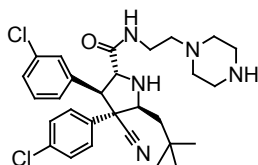


P.M. = 527,5 C₂₉H₃₆Cl₂N₄O

10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a t.amb. durante una noche el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (82,2 mg, 0,20 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, con 2-pirrolidin-1-il-etilamina (34,2 mg, 0,30 mmoles), HATU (76,0 mg, 0,20 mmoles) e iPr₂NEt (38,8 mg, 0,30 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml), obteniéndose la (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (50,6 mg, 64,0 %). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₃₆Cl₂N₄O +H [(M+H)⁺] = 527,2339, hallado = 527,2338.

Ejemplo 9

15 Obtención de la (2-piperazin-1-il-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

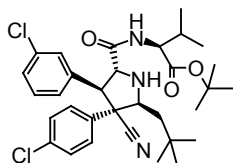


20 P.M. = 542,6 C₂₉H₃₇Cl₂N₅O

25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a t.amb. durante una noche el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (82,2 mg, 0,20 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, con 2-piperazin-1-il-etilamina (38,7 mg, 0,30 mmoles), HATU (76,0 mg, 0,20 mmoles) e iPr₂NEt (38,8 mg, 0,30 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml), obteniéndose la (2-piperazin-1-il-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (45,9 mg, 58,0 %). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₃₇Cl₂N₅O +H [(M+H)⁺] = 542,2448, hallado = 542,2445.

Ejemplo 10a

30 Obtención del (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butirato de tert-butilo

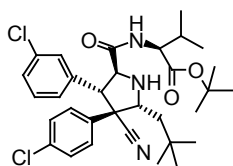


P.M. = 586,6 C₃₂H₄₁Cl₂N₃O₃

35 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a t.amb. durante una noche el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (215,7 mg, 0,50 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, con (S)-2-amino-3-metil-butirato de tert-butilo (125,4 mg, 0,60 mmoles), HATU (210,1,0 mg, 0,60 mmoles) e iPr₂NEt (129,3 mg, 1,00 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml), obteniéndose el (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butirato de tert-butilo (95,0 mg, 32,4 %) después de la separación en columna. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₂H₄₁Cl₂N₃O₃+H [(M+H)⁺] = 586,2602, hallado = 586,2598.

Ejemplo 10b

45 Obtención del (S)-2-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butirato de tert-butilo

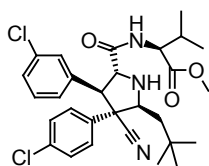


P.M. = 586,6 C₃₂H₄₁Cl₂N₃O₃

- 5 Por separación en columna del compuesto del ejemplo anterior (ejemplo 10a) se obtiene el (S)-2-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butirato de tert-butilo (98,0 mg, 33,4 %).
EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₂H₄₁Cl₂N₃O₃+H [(M+H)⁺] = 586,2601, hallado = 586,2598.

Ejemplo 10c

- 10 Obtención del (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butirato de metilo

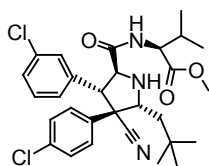


P.M. = 544,5 C₂₉H₃₅Cl₂N₃O₃

- 15 Por separación en columna del compuesto del ejemplo anterior (ejemplo 10a) se obtiene una mezcla de (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butirato de tert-butilo y (S)-2-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butirato de tert-butilo (45,8 mg, 15,6 %). Se trata la mezcla a 120°C durante 10 min con H₂SO₄ 2N (catalítico) en MeOH (1 ml) empleando un reactor de microondas CEM, obteniéndose después de la purificación por HPLC-RP el (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butirato de metilo (15,5 mg, 36,5%).
20 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₃₅Cl₂N₃O₃+H [(M+H)⁺] = 544,2128, hallado = 544,2127.

Ejemplo 10d

- 25 Obtención del (S)-2-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butirato de metilo

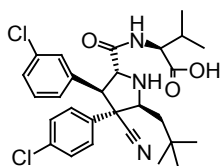


P.M. = 544,5 C₂₉H₃₅Cl₂N₃O₃

- 30 Por separación en columna del compuesto del ejemplo anterior (ejemplo 10a) se obtiene una mezcla de (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butirato de tert-butilo y (S)-2-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butirato de tert-butilo (45,8 mg, 15,6 %). Se trata la mezcla a 120°C durante 10 min con H₂SO₄ 2N (catalítico) en MeOH (1 ml) empleando un reactor de microondas CEM, obteniéndose después de la purificación por cromatografía en fase inversa (MeCN del 20 al 95% en agua) el (S)-2-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butirato de metilo (13,5 mg, 31,8%).
35 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₃₅Cl₂N₃O₃+H [(M+H)⁺] = 544,2128, hallado = 544,2126.

Ejemplo 11

- 40 Obtención del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butírico

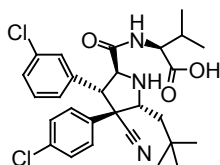


P.M. = 530,5 C₂₈H₃₃Cl₂N₃O₃

- 5 En un reactor de microondas CEM se calienta a 120°C durante 10 min una mezcla de (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butirato de tert-butilo (86,0 mg, 0,15 mmoles), obtenido en el ejemplo 10a y H₂SO₄ 2 N (0,5 ml) en MeCN (1 ml). Se concentra la mezcla y se purifica el residuo por cromatografía en fase inversa (MeCN del 20 al 95% en agua), obteniéndose el ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butírico (45,1 mg, 58,0%).
- 10 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₃Cl₂N₃O₃+H [(M+H)⁺] = 530,1972, hallado = 530,1971.

Ejemplo 12

Obtención del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butírico



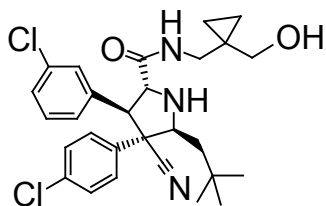
15

P.M. = 530,5 C₂₈H₃₃Cl₂N₃O₃

- 20 En un reactor de microondas CEM se calienta a 120°C durante 10 min una mezcla de (S)-2-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butirato de tert-butilo (90 mg, 0,15 mmoles), obtenido en el ejemplo 10b y H₂SO₄ 2 N (0,5 ml) en MeCN (1 ml). Se concentra la mezcla y se purifica el residuo por cromatografía en fase inversa (MeCN del 20 al 95% en agua), obteniéndose el ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butírico (45,8 mg, 56,3%).
- 25 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₃Cl₂N₃O₃+H [(M+H)⁺] = 530,1972, hallado = 530,1971.

Ejemplo 13

Obtención de la (1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



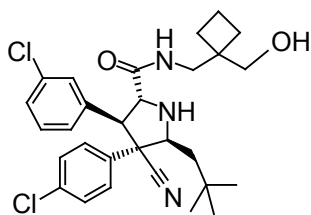
30

P.M. = 514,50 C₂₈H₃₃Cl₂N₃O₂

- 35 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se agitan a t.amb. durante una noche el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, (1-aminometil-ciclopropil)-metanol (30,3 mg, 0,3 mmoles), HATU (76,0 mg, 0,2 mmoles) e iPr₂NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml). Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se filtra y se seca con Na₂SO₄. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en fase inversa (MeCN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la (1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (23,9 mg, 24,7 %) en forma de polvo blanco.
- 40 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₃Cl₂N₃O₂ + H [(M+H)⁺] = 514,2023, hallado = 514,2024.

Ejemplo 14

Obtención de la (1-hidroximetil-ciclobutilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

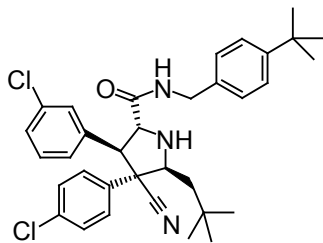


P.M. = 528,53 C₂₉H₃₅Cl₂N₃O₂

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a t.amb. durante una noche el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, con (1-aminometil-ciclobutil)-metanol (34,5 mg, 0,3 mmoles), HATU (76 mg, 0,2 mmoles) e iPr₂NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml), obteniéndose la (1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (11,2 mg, 10,6 %).
- 10 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₃₅Cl₂N₃O₂ + H [(M+H)⁺] = 528,2179, hallado = 528,2179.

Ejemplo 15

Obtención de la 4-tert-butil-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



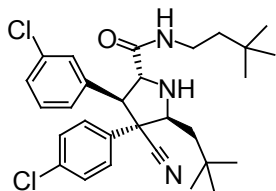
P.M. = 576,62 C₃₄H₃₉Cl₂N₃O

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a t.amb. durante una noche el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, con 4-tert-butilbencilamina (48,98 mg, 0,3 mmoles), HATU (76 mg, 0,2 mmoles) e iPr₂NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml), obteniéndose la 4-tert-butil-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (41,8 mg, 36,25 %).
- 20 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₄H₃₉Cl₂N₃O + H [(M+H)⁺] = 576,2543, hallado = 576,2541.

25

Ejemplo 16

Obtención de la (3,3-dimetil-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

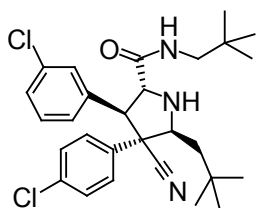


P.M. = 514,54 C₂₉H₃₇Cl₂N₃O

- 30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a t.amb. durante una noche el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, con 3,3-dimetilbutilamina (30,36 mg, 0,3 mmoles), HATU (76 mg, 0,2 mmoles) e iPr₂NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml), obteniéndose la (3,3-dimetil-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (30,4 mg, 29,5 %).
- 35 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₃₇Cl₂N₃O + H [(M+H)⁺] = 514,2387, hallado = 514,2384.

Ejemplo 17

Obtención de la (2,2-dimetil-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

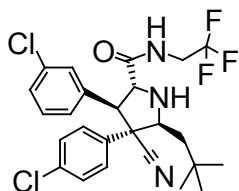


P.M. = 500,52 C₂₈H₃₅Cl₂N₃O

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a t.amb. durante una noche el ácido rac-
 5 (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, con 2,2-dimetil-propilamina (34,2 mg, 0,3 mmoles), HATU (76 mg, 0,2 mmoles) e iPr₂NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml), obteniéndose la (2,2-dimetil-propil)-amida del ácido rac-
 10 (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (24,6 mg, 24,6 %).
 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₅Cl₂N₃O + H [(M+H)⁺] = 500,2230, hallado = 500,2229.

Ejemplo 18

Obtención de la (2,2,2-trifluor-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



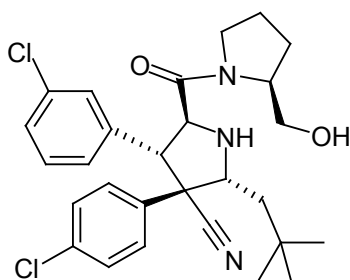
15

P.M. = 512,41 C₂₅H₂₆Cl₂F₃N₃O

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se agitan a t.amb. durante una noche el ácido rac-
 (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2
 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, 2,2,2-trifluoretilamina (29,7 mg, 0,3 mmoles), HATU (76 mg, 0,2 mmoles) e
 20 iPr₂NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml). Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se filtra y se seca con Na₂SO₄. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía de columna flash (SiO₂, EtOAc del 1 al 20 % en heptano), obteniéndose la (2,2,2-trifluor-etil)-amida (2,2-dimetil-propil)-
 amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-
 25 carboxílico (48,1 mg, 46,9 %).
 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₅H₂₆Cl₂F₃N₃O + H [(M+H)⁺] = 512,1478, hallado = 512,1478.

Ejemplo 19a

Obtención del (2R,3S,4S,5S)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-((S)-2-hidroxi-metil-pirrolidina-1-carbonil)-pirrolidina-3-carbonitrilo



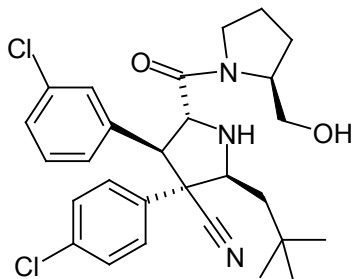
30

P.M. = 514,494 C₂₈H₃₃Cl₂N₃O₂

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a t.amb. durante una noche el ácido rac-
 (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2
 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, con (S)-1-pirrolidin-2-il-metanol (30,3 mg, 0,3 mmoles), HATU (76 mg, 0,2
 mmoles) e iPr₂NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml). Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y se lava con agua,
 salmuera. Se separa la fase orgánica, se filtra y se seca con Na₂SO₄. Se concentra la mezcla y se purifica por
 35 cromatografía en fase inversa (MeCN del 30 al 95 % en agua), obteniéndose el (2R,3S,4S,5S)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-
 cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-((S)-2-hidroxi-metil-pirrolidina-1-carbonil)-pirrolidina-3-carbonitrilo (12,0 mg, 11,7
 40 %).
 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₃Cl₂N₃O₂ + H [(M+H)⁺] = 514,2023, hallado = 514,2023.

Ejemplo 19b

Obtención del (2S,3R,4R,5R)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-((S)-2-hidroxi-metil-pirrolidina-1-carbonil)-pirrolidina-3-carbonitrilo



5

P.M. = 514,494 C₂₈H₃₃Cl₂N₃O₂

Por separación de cromatografía en fase inversa del compuesto del ejemplo anterior (ejemplo 19a) se obtiene el (2S,3R,4R,5R)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-((S)-2-hidroxi-metil-pirrolidina-1-carbonil)-pirrolidina-3-carbonitrilo (18,1 mg, 17,6 %).

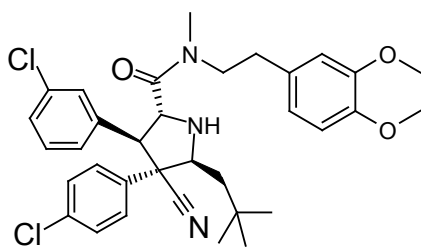
10

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₃Cl₂N₃O₂ + H [(M+H)⁺] = 514,2023, hallado = 514,2023.

Ejemplo 20

Obtención de la [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

15



P.M. = 608,606 C₃₄H₃₉Cl₂N₃O₃

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, con [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amina (58,6 mg, 0,3 mmoles), HATU (76,0 mg, 0,2 mmoles) e iPr₂NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml), obteniéndose la [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (57,3 mg, 48,26 %)

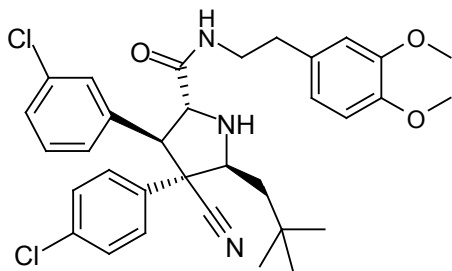
20

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₄H₃₉Cl₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺] = 608,2441, hallado = 608,2437.

25

Ejemplo 21

Obtención de la 2-(3,4-dimetoxi-fenil)etilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



30

P.M. = 594,579 C₃₃H₃₇Cl₂N₃O₃

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a t.amb. durante una noche el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, con 2-(3,4-dimetoxi-fenil)etilamina (30,3 mg, 0,3 mmoles), HATU (76 mg, 0,2 mmoles) e iPr₂NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml), obteniéndose la 2-(3,4-dimetoxi-fenil)etilamida del ácido

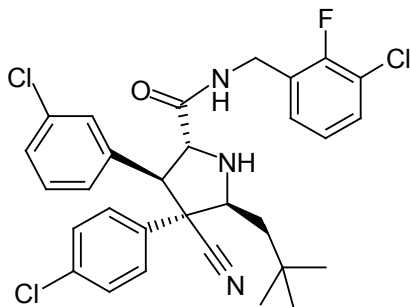
35

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (53,6 mg, 45,07 %).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₃H₃₇Cl₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺] = 594,2285, hallado = 594,2283.

5 Ejemplo 22

Obtención de la 3-cloro-2-fluor-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



P.M. = 572,936 C₃₀H₂₉Cl₃FN₃O

10

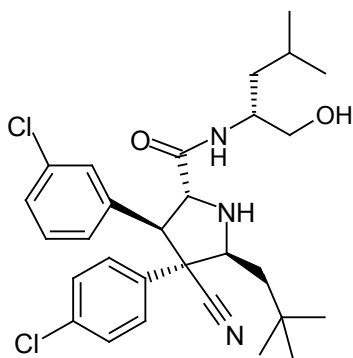
De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a t.amb. durante una noche el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, con 3-cloro-2-fluor-bencilamina (47,9 mg, 0,3 mmoles), HATU (76 mg, 0,2 mmoles) e iPr₂NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml), obteniéndose la 3-cloro-2-fluor-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (24,5 mg, 21,4 %).

15

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₀H₂₉Cl₃FN₃O + H [(M+H)⁺] = 572,1433, hallado = 572,1431.

Ejemplo 23a

20 Obtención de la ((R)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



P.M. = 530,54 C₂₉H₃₇Cl₂N₃O₂

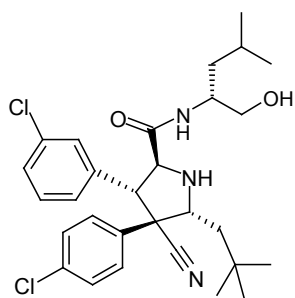
25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se agitan a t.amb. durante una noche el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, (R)-2-amino-4-metil-pentan-1-ol (35,16 mg, 0,3 mmoles), HATU (76 mg, 0,2 mmoles) e iPr₂NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml). Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se filtra y se seca con Na₂SO₄. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en fase inversa (MeCN del 30 al 95 % en agua), obteniéndose la ((R)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (26,2 mg, 24,7%).

30

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₃₇Cl₂N₃O₂ + H [(M+H)⁺] = 530,2336, hallado = 530,2333.

35 Ejemplo 23b

Obtención de la ((R)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido (2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



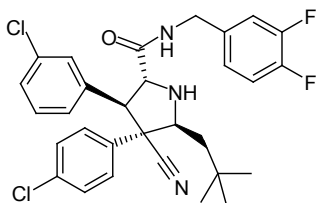
P.M. = 530,54 $C_{29}H_{37}Cl_2N_3O_2$

- 5 Por separación de cromatografía en fase inversa del compuesto del ejemplo anterior (ejemplo 23a) se obtiene la ((R)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido (2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (23,3 mg, 21,9 %).

EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{29}H_{37}Cl_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$ = 530,2336, hallado = 530,2336.

Ejemplo 24

- 10 Obtención de la 3,4-difluor-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



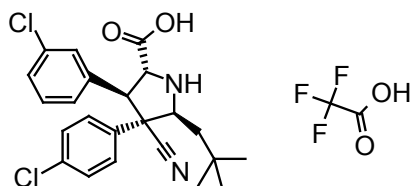
P.M. = 556,49 $C_{30}H_{29}Cl_2F_2N_3O$

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a t.amb. durante una noche el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, con 3,4-difluor-bencilamina (42,94 mg, 0,3 mmoles), HATU (76 mg, 0,2 mmoles) e iPr_2NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 ml), obteniéndose la 3,4-difluor-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (53,5 mg, 48,1 %).

EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{30}H_{29}Cl_2F_2N_3O + H [(M+H)^+]$ = 556,1729, hallado = 556,1728.

Ejemplo 25a

- 25 Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



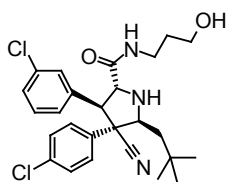
P.M. = 431,37 $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

- 30 A una solución de rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 1c (2 g, 4,12 mmoles) en diclorometano (30 ml) se le añade ácido trifluoracético (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h y se concentra. Se tritura el residuo con éter de etilo/hexanos, se concentra y se seca a presión reducida, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (2,1 g, 94%)

- 35 EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ = 431,1288, hallado = 431,1287.

Ejemplo 25b

- Obtención de la (3-hidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

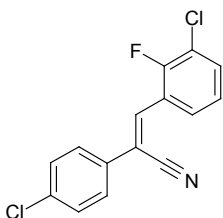


P.M. = 488,46 C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₂

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 25a (0,5 g, 1,1 mmoles), con 3-amino-1-propanol (Aldrich) (0,4 g, 5,3 mmoles), HATU (0,5 g, 1,31 mmoles) e iPr₂NEt (1 g, 7,7 mmoles) en CH₂Cl₂ (30 ml), obteniéndose la (3-hidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,56 g, 93%).
- 10 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₂ + H [(M+H)⁺] = 488,1866, hallado = 488,1864.

Ejemplo 26a

Obtención del compuesto intermedio (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo

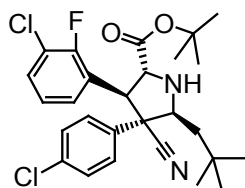


15 P.M. = 292,14 C₁₅H₈Cl₂FN

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1b, se hace reaccionar a 40°C durante 5 h el cianuro de 4-clorobencilo (8,9 g, 59 mmoles) con 3-cloro-2-fluorbenzaldehído (Oakwood) (10 g, 63 mmoles), una solución metanólica (al 25 % en peso) de metóxido sódico (15 ml, 66 mmoles) en metanol (300 ml), obteniéndose el (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo en forma de polvo blanco (16 g, 92%).
- 20

Ejemplo 26b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

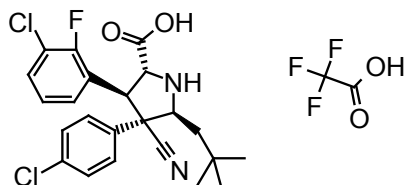


25 P.M. = 505,46 C₂₇H₃₁Cl₂FN₂O₂

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 1a (2,1 g, 10 mmoles) con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (2,3 g, 7,9 mmoles), obtenido en el ejemplo 26a, AgF (1,5 g, 12 mmoles) y trietilamina (2 g, 20 mmoles) en 1,2-dicloroetano (130 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (2,7 g, 68%).
- 30

35 Ejemplo 26c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



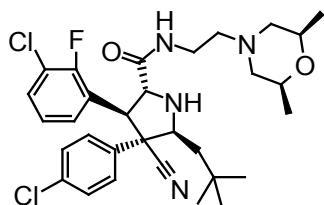
P.M. = 449,36 C₂₃H₂₃Cl₂FN₂O₂·C₂HF₃O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 26b (0,8 g, 1,6 mmoles), con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,9 g, 100%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₃H₂₃Cl₂FN₂O₂+ H [(M+H)⁺] = 449,1194, hallado = 449,1194.

10 Ejemplo 26d

Obtención de la [2-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

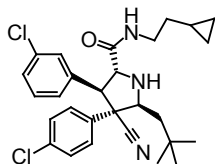


P.M. = 589,58 C₃₁H₃₉Cl₂FN₄O₂

15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 26c (0,20 g, 0,36 mmoles) con 4-(2-aminoetil)-cis-2,6-dimetilmorfolina (Oakwood) (0,20 g, 1,2 mmoles), HATU (0,3 g, 0,78 mmoles) e iPr₂NEt (0,60 g, 4,6 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml), obteniéndose la [2-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,20 g, 94%). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₁H₃₉Cl₂FN₄O₂+ H [(M+H)⁺] = 589,2507, hallado = 589,2507.

25 Ejemplo 27

Obtención de la (2-ciclopropil-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

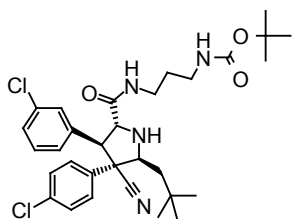


P.M. = 498,50 C₂₈H₃₃Cl₂N₃O

30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 25a (0,16 g, 0,37 mmoles) con 2-ciclopropiletilamina (Bridge Organics) (0,1 g, 1,1 mmoles), HATU (0,2 g, 0,5 mmoles) e iPr₂NEt (0,3 g, 2 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml), obteniéndose la (2-ciclopropil-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,11 g, 37%). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₃Cl₂N₃O+ H [(M+H)⁺] = 498,2074, hallado = 498,2075.

40 Ejemplo 28

Obtención del rac-(3-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-propil]-carbamato de tert-butilo



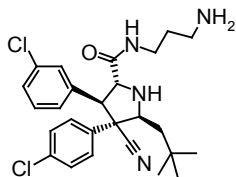
P.M. = 587,59 C₃₁H₄₀Cl₂N₄O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 60 h el ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenido en el ejemplo 25a (1 g, 1,8 mmoles), con N-Boc-1,3-diaminopropano (Aldrich) (0,7 g, 4 mmoles), HATU (1,4 g, 3,7 mmoles) e iPr_2NEt (2,8 g, 21 mmoles) en CH_2Cl_2 (100 ml), obteniéndose el *rac*-(3-[[*rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-propil)-carbamato de tert-butilo en forma de sólido blanco (0,92 g, 87%).

EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{31}H_{40}Cl_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$ = 587,2550, hallado = 587,2551.

Ejemplo 29

- 10 Obtención de la (3-amino-propil)-amida del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

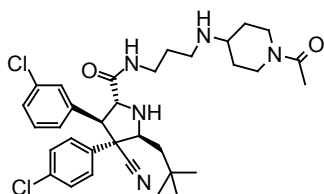


P.M. = 487,47 $C_{26}H_{32}Cl_2N_4O$

- 15 A una solución del *rac*-(3-[[*rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-propil)-carbamato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 28 (0,9 g, 1,5 mmoles), en diclorometano (30 ml) se le añade el ácido trifluoroacético (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h y se concentra. Se neutraliza el residuo con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca con $MgSO_4$, se concentra, se seca a presión reducida, obteniéndose la (3-amino-propil)-amida del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,8 g, 100%)
- 20 EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{26}H_{32}Cl_2N_4O + H [(M+H)^+]$ = 487,2026, hallado = 487,2027.

Ejemplo 30

- 25 Obtención de la [3-(1-acetil-piperidin-4-ilamino)-propil]-amida del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

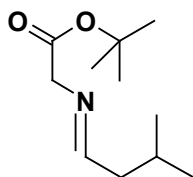


P.M. = 640,65 $C_{34}H_{43}Cl_2N_5O_3$

- 30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la (3-amino-propil)-amida del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 29 (0,18 g, 0,37 mmoles), con el ácido 1-acetilpiperidina-4-carboxílico (Lancaster) (0,7 g, 0,58 mmoles), HATU (0,3 g, 0,78 mmoles) e iPr_2NEt (0,5 g, 3,9 mmoles) en CH_2Cl_2 (20 ml), obteniéndose la [3-(1-acetil-piperidin-4-ilamino)-propil]-amida del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,16 g, 67%).
- 35 EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{34}H_{43}Cl_2N_5O_3 + H [(M+H)^+]$ = 640,2816, hallado = 640,2818.

Ejemplo 31a

Obtención del compuesto intermedio [3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo

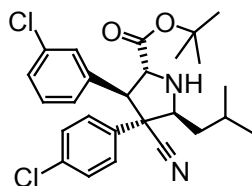


P.M. = 199,16 $C_{11}H_{21}NO_2$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el éster de tert-butilo de la glicina (0,65 g, 5 mmoles) con isovaleraldehído (Alfa) (0,43 g, 5 mmoles) en CH_2Cl_2 , obteniéndose el [3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (0,98 g, 98%).

Ejemplo 31b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

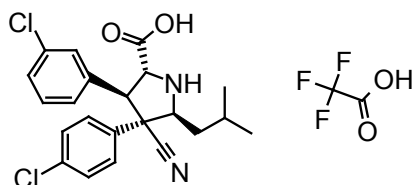


5 P.M. = 473,45 C₂₆H₃₀Cl₂N₂O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 31a (2 g, 10 mmoles) con (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (2 g, 7,3 mmoles), obtenido en el ejemplo 1b, AgF (1,3 g, 10 mmoles) y trietilamina (2 g, 20 mmoles) en diclorometano (100 ml), obteniéndose el rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (0,7 g, 20%).

Ejemplo 31c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxílico



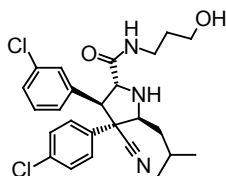
P.M. = 417,34 C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₂·C₂HF₃O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 31b (0,4 g, 0,85 mmoles) con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate (0,4 g, 89%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺] = 417,1131, hallado = 417,1131.

Ejemplo 31d

Obtención de la (3-hidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxílico



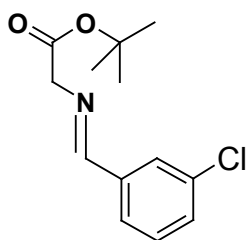
30 P.M. = 474,43 C₂₅H₂₉Cl₂N₃O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 31c (0,6 g, 1,1 mmoles), con 3-amino-1-propanol (Aldrich) (0,4 g, 5,3 mmoles), HATU e iPr₂NET en CH₂Cl₂, obteniéndose la (3-hidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,21 g, 40%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₅H₂₉Cl₂N₃O₂ + H [(M+H)⁺] = 474,1710, hallado = 474,1710.

Ejemplo 32a

Obtención del compuesto intermedio [[1-(3-cloro-fenil)-met-(E)-ilideno]-amino]-acetato de tert-butilo

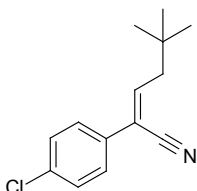


P.M. = 253,73 C₁₃H₁₆ClNO₂

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el éster de tert-butilo de la glicina (1,31 g, 10 mmoles) con 3-clorobenzaldehído (Aldrich) (1,4 g, 10 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el {[1-(3-cloro-fenil)-met-(E)-ilideno]-amino}-acetato de tert-butilo en forma de aceite amarillo pálido (2,4 g, 95%).

Ejemplo 32b

- 10 Obtención del compuesto intermedio (Z)-2-(4-cloro-fenil)-5,5-dimetil-hex-2-enonitrilo

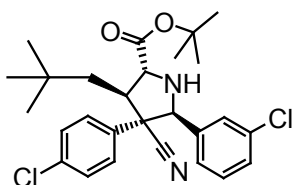


P.M. = 233,74 C₁₄H₁₆ClN

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1b, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h el cianuro de 4-clorobencilo (4,5 g, 30 mmoles) con 3,3-dimetil-butiraldehído (Aldrich) (3 g, 30 mmoles), una solución metanólica (al 25 % en peso) de metóxido sódico (7 ml, 30 mmoles) en metanol (130 ml), obteniéndose el (Z)-2-(4-cloro-fenil)-5,5-dimetil-hex-2-enonitrilo en forma de aceite incoloro (5 g, 71%).

Ejemplo 32c

- 20 Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3R,4R,5S)-5-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-3-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



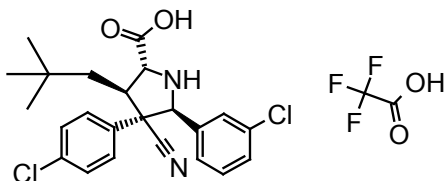
P.M. = 487,47 C₂₇H₃₂Cl₂N₂O₂

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h el {[1-(3-cloro-fenil)-met-(E)-ilideno]-amino}-acetato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 32a (2,6 g, 11 mmoles) con (Z)-2-(4-cloro-fenil)-5,5-dimetil-hex-2-enonitrilo (2 g, 7,9 mmoles), obtenido en el ejemplo 32b, AgF (1,3 g, 10 mmoles) y trietilamina (2,2 g, 22 mmoles) en 1,2-dicloroetano (100 ml), obteniéndose el rac-(2R,3R,4R,5S)-5-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-3-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (1,2 g, 31%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₂Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺] = 487,1914, hallado = 487,1912.

Ejemplo 32d

- 35 Obtención del compuesto intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-5-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-3-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

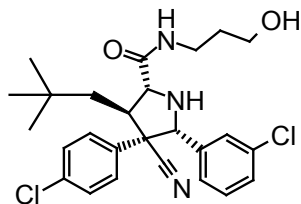


P.M. = 431,37 C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂·C₂HF₃O₂

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3R,4R,5S)-5-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-3-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 32c (1,2 g, 2,5 mmoles) con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-5-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-3-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido amarillo (1,0 g, 76%).
- EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂+ H [(M+H)⁺] = 431,1288, hallado = 431,1288.

Ejemplo 32e

- 10 Obtención de la (3-hidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-5-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-3-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

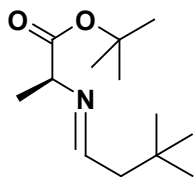


P.M. = 488,46 C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₂

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-5-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-3-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 32d (0,6 g, 1,1 mmoles), con 3-amino-1-propanol (Aldrich) (0,6 g, 8 mmoles), HATU e iPr₂NEt en CH₂Cl₂, obteniéndose la (3-hidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-5-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-3-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido amarillo (0,12 g, 22%).
- 20 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₂+ H [(M+H)⁺] = 488,1866, hallado = 488,1864.

Ejemplo 33a

Obtención del compuesto intermedio (S)-2-[3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-propionato de tert-butilo

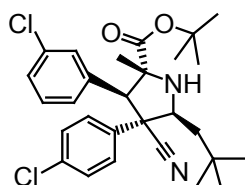


- 25 P.M. = 227,35 C₁₃H₂₅NO₂

- A una mezcla del clorhidrato del éster de tert-butilo de la L-alanina (Bachem) (1,8 g, 10 mmoles) y MgSO₄ en CH₂Cl₂ (100 ml) se le añade la trietilamina (1,5 g, 15 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y se le añade el 3,3-dimetil-butiraldehído (1 g, 10 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtra la mezcla, se lava el líquido filtrado con agua, salmuera y se concentra. Se seca el residuo a presión reducida, obteniéndose el (S)-2-[3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-propionato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (2,3 g, 100%), que se emplea sin más purificación.

Ejemplo 33b

- 35 Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-2-metil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



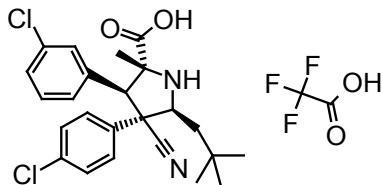
P.M. = 501,50 C₂₈H₃₄Cl₂N₂O₂

- 40 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h el (S)-2-[3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-propionato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 33a (2,4 g, 11 mmoles), con (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (2,4 g, 8,8 mmoles), obtenido en el ejemplo 1b, AgF (1,6 g, 13 mmoles) y trietilamina (2,4 g, 24 mmoles) en 1,2-dicloroetano (150 ml), obteniéndose el rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-2-metil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (2,4 g, 54%).

EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{28}H_{34}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ = 501,2070, hallado = 501,2066.

Ejemplo 33c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-2-metil-pirrolidina-2-carboxílico



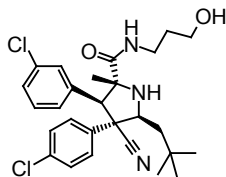
P.M. = 445,39 $C_{24}H_{26}Cl_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-2-metil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 33b (1 g, 2 mmoles), con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-2-metil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (1,1 g, 98%).

EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{24}H_{26}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ = 445,1444, hallado = 445,1443.

Ejemplo 33d

Obtención de la (3-hidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-2-metil-pirrolidina-2-carboxílico



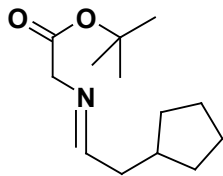
P.M. = 502,48 $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_2$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-2-metil-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 33c (0,4 g, 0,7 mmoles), con 3-amino-1-propanol (Aldrich) (0,4 g, 5,3 mmoles), HATU (0,5 g, 1,3 mmoles) e iPr_2NEt (1 g, 7,7 mmoles) en CH_2Cl_2 (30 ml), obteniéndose la (3-hidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-2-metil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,21 g, 60%).

EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$ = 502,2023, hallado = 502,2021.

Ejemplo 34a

Obtención del compuesto intermedio [2-ciclopentil-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo

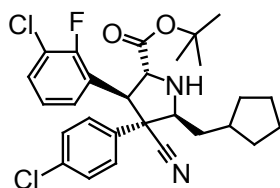


P.M. = 225,33 $C_{13}H_{23}NO_2$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h el éster de tert-butilo de la glicina (0,7 g, 5 mmoles) con 2-ciclopentilacetaldehído (Betapharma) (0,9 g, 8 mmoles) en CH_2Cl_2 , obteniéndose el [2-ciclopentil-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (1 g, 90%).

Ejemplo 34b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclopentilmetil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



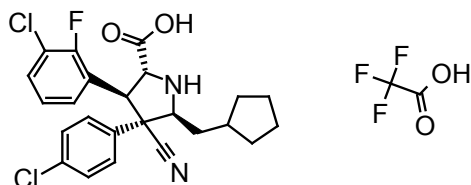
P.M. = 517,48 C₂₈H₃₁Cl₂FN₂O₂

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h el [2-ciclopentil-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 34a (1 g, 4,4 mmoles), con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (0,9 g, 3 mmoles), obtenido en el ejemplo 26a, AgF (1,3 g, 10 mmoles) y trietilamina (2 g, 20 mmoles) en diclorometano (150 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclopentilmetil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (0,4 g, 26%).

10

Ejemplo 34c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclopentilmetil-pirrolidina-2-carboxílico



15

P.M. = 461,37 C₂₄H₂₃Cl₂FN₂O₂·C₂HF₃O₂

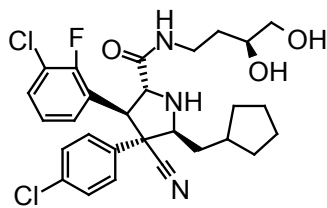
20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclopentilmetil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 34b (0,4 g, 0,77 mmoles) con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclopentilmetil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate (0,5 g, 100%).

20

Ejemplo 34d

25 Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclopentilmetil-pirrolidina-2-carboxílico

25



P.M. = 548,48 C₂₈H₃₂Cl₂FN₃O₃

30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3b, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclopentilmetil-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 34c (0,4 g, 0,71 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,2 g, 1,4 mmoles), HATU (0,4 g, 1,1 mmoles) e iPr₂NEt (0,6 g, 4,7 mmoles) en CH₂Cl₂ y después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclopentilmetil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,14 g, 36%).

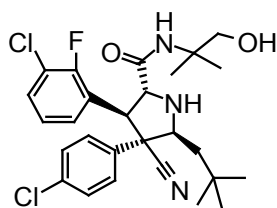
35

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₂Cl₂FN₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 548,1878, hallado = 548,1880.

Ejemplo 35

40 Obtención de la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

40

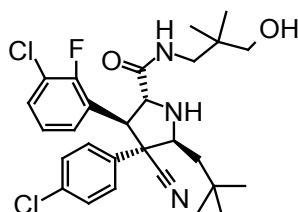


P.M. = 520,47 C₂₇H₃₂Cl₂FN₃O₂

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 26c (0,2 g, 0,36 mmoles), con 2-amino-2-metil-1-propanol (Fluka) (0,2 g, 2,2 mmoles), HATU (0,3 g, 0,78 mmoles) e iPr₂NEt (0,5 g, 3,8 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml), obteniéndose la (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,17 g, 91%).
- EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₂Cl₂FN₃O₂+ H [(M+H)⁺] = 520,1929, hallado = 590,1929.

Ejemplo 36

Obtención de la (3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

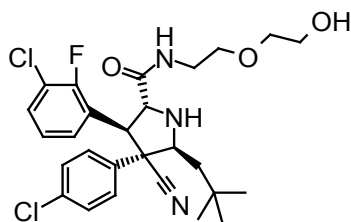


P.M. = 534,5 C₂₈H₃₄Cl₂FN₃O₂

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 26c (0,2 g, 0,36 mmoles), con 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol (TCI-US) (0,2 g, 2 mmoles), HATU (0,2 g, 0,5 mmoles) e iPr₂NEt (0,2 g, 1,6 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml), obteniéndose la (3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,16 g, 83%).
- EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₄Cl₂FN₃O₂+ H [(M+H)⁺] = 534,2085, hallado = 534,2084.

Ejemplo 37

Obtención de la [2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

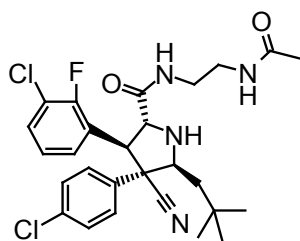


P.M. = 536,47 C₂₇H₃₂Cl₂FN₃O₃

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 26c (0,3 g, 0,54 mmoles), con 2-(2-aminoetil)etanol (Aldrich) (0,15 g, 1,4 mmoles), HATU (0,3 g, 0,75 mmoles) e iPr₂NEt (0,6 g, 4,8 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml), obteniéndose la [2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,18 g, 62%).
- EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₂Cl₂FN₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 536,1878, hallado = 536,1877.

Ejemplo 38

Obtención de la (2-acetilamino-etil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

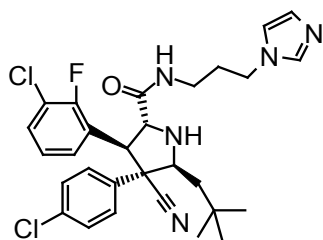


P.M. = 533,47 C₂₇H₃₁Cl₂FN₄O₂

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 26c (0,3 g, 0,54 mmoles), con N-acetil-etilendiamina (Aldrich) (0,15 g, 1,5 mmoles), HATU (0,3 g, 0,75 mmoles) e iPr₂NEt (0,6 g, 4,8 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml), obteniéndose la (2-acetil-amino-etil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,24 g, 83%).
- 10 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₁Cl₂FN₄O₂ + H [(M+H)⁺] = 533,1881, hallado = 533,1882.

Ejemplo 39

Obtención de la (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



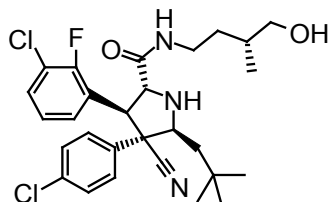
P.M. = 556,51 C₂₉H₃₂Cl₂FN₅O

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 26c (0,2 g, 0,36 mmoles), con 1-(3-aminopropil)imidazol (Aldrich) (0,15 g, 1,2 mmoles), HATU (0,3 g, 0,75 mmoles) e iPr₂NEt (0,5 g, 3,6 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml), obteniéndose la (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,19 g, 94%).
- 20 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₃₂Cl₂FN₅O + H [(M+H)⁺] = 556,2041, hallado = 556,2040.

25

Ejemplo 40

Obtención de la ((R)-4-hidroxi-3-metil-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



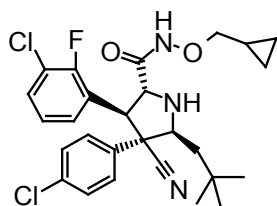
P.M. = 534,5 C₂₈H₃₄Cl₂FN₃O₂

30

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 26c (0,16 g, 0,29 mmoles), con (R)-4-amino-2-metil-1-butanol (TCI-US) (0,1 g, 1 mmol), HATU (0,2 g, 0,5 mmoles) e iPr₂NEt (0,3 g, 2 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml), obteniéndose la ((R)-4-hidroxi-3-metil-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,1 g, 65%).
- 35 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₄Cl₂FN₃O₂ + H [(M+H)⁺] = 534,2085, hallado = 534,2084.

40 Ejemplo 41

Obtención de la ciclopropilmetoxi-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



P.M. = 518,46 C₂₇H₃₀Cl₂FN₃O₂

5

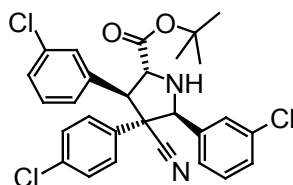
De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 26c (0,15 g, 0,27 mmoles), con O-ciclopropilmetilhidroxiamina (HUHU Tech) (0,1 g, 1,1 mmoles), HATU (0,2 g, 0,5 mmoles) e iPr₂NEt (0,3 g, 2 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml), obteniéndose la ciclopropilmetoxi-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (30 mg, 21%).

10

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₀Cl₂FN₃O₂+ H [(M+H)⁺] = 518,1772, hallado = 518,1773.

Ejemplo 42a

15 Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



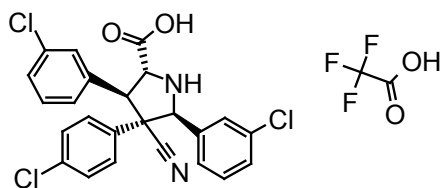
P.M. = 527,88 C₂₈H₂₅Cl₃N₂O₂

20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a 50°C durante 20 h el {[1-(3-cloro-fenil)-met-(E)-ilideno]-amino}-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 32a (2 g, 7,6 mmoles), con (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (0,55 g, 2 mmoles), obtenido en el ejemplo 1b, AgF (1,3 g, 10 mmoles) y trietilamina (1,9 g, 19 mmoles) en diclorometano (30 ml), obteniéndose el rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (0,45 g, 44%).

25 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₂₅Cl₃N₂O₂+ H [(M+H)⁺] = 527,1055, hallado = 527,1051.

Ejemplo 42b

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico



30

P.M. = 471,77 C₂₄H₁₇Cl₃N₂O₂·C₂HF₃O₂

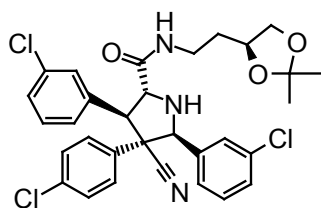
De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 42a (0,45 g, 0,85 mmoles) con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate (0,49 g, 98%).

35

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₄H₁₇Cl₃N₂O₂+ H [(M+H)⁺] = 471,0429, hallado = 471,0429.

40 Ejemplo 42c

Obtención de la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico

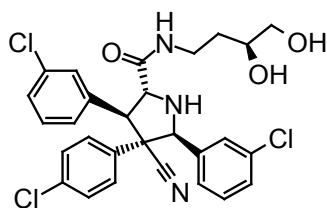


P.M. = 598,96 $C_{31}H_{30}Cl_3N_3O_3$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 42b (0,3 g, 0,5 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,3 g, 2 mmoles), HATU (0,3 g, 0,75 mmoles) e iPr_2NEt (0,6 g, 4 mmoles) en CH_2Cl_2 (30 ml), obteniéndose la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate (0,25 g, 83%).
- 10 EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{31}H_{30}Cl_3N_3O_3 + H$ [(M+H) $^+$] = 598,1426, hallado = 598,1424.

Ejemplo 42d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico



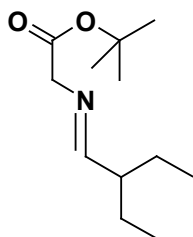
15

P.M. = 558,89 $C_{28}H_{26}Cl_3N_3O_3$

- 20 A una solución de la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 42c (0,4 g, 0,66 mmoles), en tetrahidrofurano (10 ml) se le añade una solución acuosa de HCl (1N, 10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, salmuera, se seca con $MgSO_4$, se concentra y se seca a presión reducida, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,2 g, 89%).
- 25 EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{28}H_{26}Cl_3N_3O_3 + H$ [(M+H) $^+$] = 558,1113, hallado = 558,1110.

Ejemplo 43a

Obtención del compuesto intermedio [2-etil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo



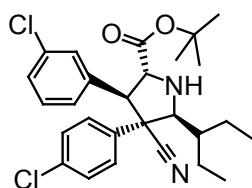
30

P.M. = 213,32 $C_{12}H_{23}NO_2$

- 35 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el éster de tert-butilo de la glicina (0,65 g, 5 mmoles) con 2-etilbutiraldehído (Aldrich) (0,55 g, 5 mmoles) en CH_2Cl_2 , obteniéndose el [2-etil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (1 g, 94%).

Ejemplo 43b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

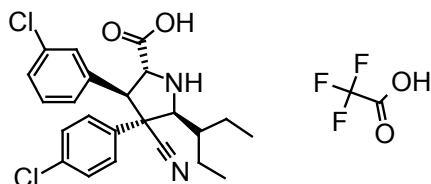


P.M. = 487,5 C₂₇H₃₂Cl₂N₂O₂

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [2-etil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 43a (1 g, 4,7 mmoles), con (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (0,91 g, 3,3 mmoles), obtenido en el ejemplo 1b, AgF (1,5 g, 12 mmoles) y trietil-amina (1,9 g, 19 mmoles) en 1,2-dicloroetano (50 ml), obteniéndose el rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (1,1 g, 68%).

10 Ejemplo 43c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



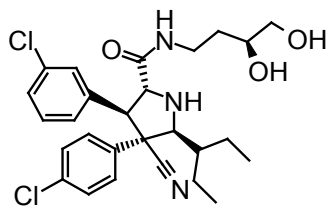
P.M. = 431,37 C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂·C₂HF₃O₂

15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 43b (1,1 g, 2,3 mmoles), con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (1,2 g, 98%).

20 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂+ H [(M+H)⁺] = 431,1288, hallado = 431,1286.

Ejemplo 43d

25 Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



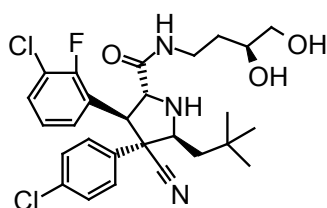
P.M. = 518,48 C₂₇H₃₃Cl₂N₃O₃

30 De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 43c (0,55 g, 1 mmol), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,2 g, 1,3 mmoles), HATU (0,4 g, 1,1 mmoles) e iPr₂NEt (0,2 g, 1,5 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,5 g, 96%).

35 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₃Cl₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 518,1972, hallado = 518,1970.

Ejemplo 44a

40 Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

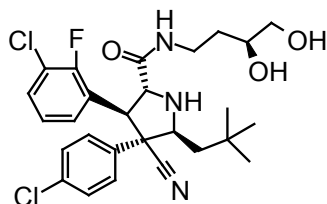


P.M. = 536,47 $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

- De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 26c (0,25 g, 0,44 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,2 g, 1,3 mmoles), HATU (0,3 g, 0,79 mmoles) e iPr_2NEt (0,5 g, 3,9 mmoles) en CH_2Cl_2 , después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,21 g, 89%).
EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$ = 536,1878, hallado = 536,1875.

Ejemplo 44b

- Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

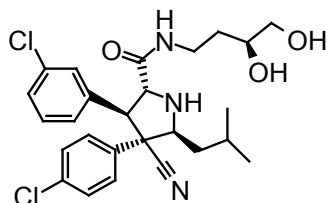


P.M. = 536,47 $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

- Se separa la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,19 g) por cromatografía SFC quiral, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (85 mg, 45%) y la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4SR,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (81 mg, 43%).

Ejemplo 45

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxílico

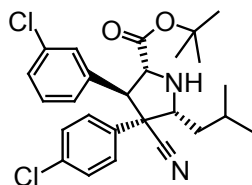


P.M. = 504,46 $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3$

- De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 31c (0,4 g, 0,75 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,25 g, 1,6 mmoles), HATU (0,4 g, 1,1 mmoles) e iPr_2NEt (1 g, 7,8 mmoles) en CH_2Cl_2 , después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,4 g, 95%).
EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ = 504,1815, hallado = 504,1815.

Ejemplo 46a

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

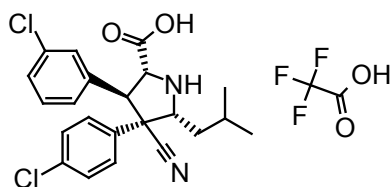


P.M. = 473,45 $C_{26}H_{30}Cl_2N_2O_2$

- 5 En la síntesis del rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo descrita en el ejemplo 31b se obtiene como segundo producto el rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo: polvo blanco, rendimiento = 0,82 g, 24%. EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{26}H_{30}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ = 473,1757, hallado = 473,1756.

Ejemplo 46b

- 10 Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxílico

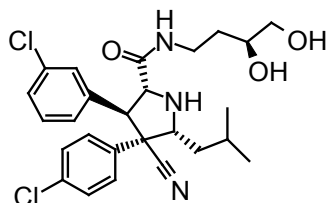


P.M. = 417,34 $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 46a (0,6 g, 1,3 mmoles) con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate (0,6 g, 89%).

Ejemplo 46c

20 Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxílico

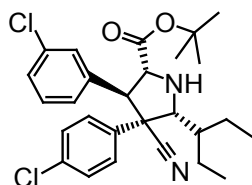


P.M. = 504,46 $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3$

- 25 De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 46b (0,6 g, 1,1 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,3 g, 2 mmoles), HATU (0,5 g, 1,3 mmoles) e iPr_2NEt (1,2 g, 9,3 mmoles) en CH_2Cl_2 , después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,6 g, 95%). EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ = 504,1815, hallado = 504,1816.

Ejemplo 47a

35 Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

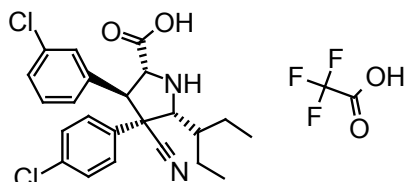


P.M. = 487,5 C₂₇H₃₂Cl₂N₂O₂

En la síntesis del rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo descrita en el ejemplo 43b, se obtiene como segundo producto el rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo: espuma blanca, rendimiento = 0,26 g, 16%.

Ejemplo 47b

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



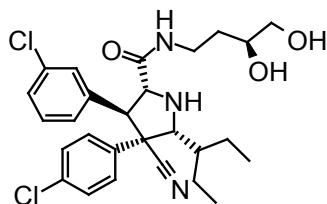
P.M. = 431,37 C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂·C₂HF₃O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 47a (0,25 g, 0,5 mmoles) con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate (0,2 g, 73%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺] = 431,1288, hallado = 431,1285.

Ejemplo 47c

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



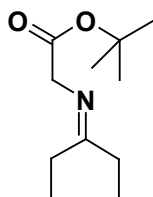
P.M. = 518,48 C₂₇H₃₃Cl₂N₃O₃

De manera similar al método descrito en el ejemplo 42e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 47b (0,27 g, 0,5 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,2 g, 1,3 mmoles), HATU (0,4 g, 1,1 mmoles) e iPr₂NEt (0,4 g, 3 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,23 g, 88%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₃Cl₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺] = 518,1972, hallado = 518,1971.

Ejemplo 48a

Obtención del compuesto intermedio (1-etil-propilidenoamino)-acetato de tert-butilo

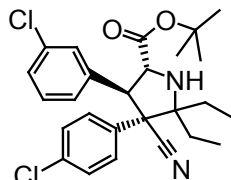


P.M. = 199,16 C₁₁H₂₁NO₂

En un tubo sellado se calienta a 110°C durante 48 h una mezcla de éster de tert-butilo de la glicina (Alfa) (0,66 g, 10 mmoles) y 3-pentanona (6 g, 70 mmoles) en etanol (6 ml). Se concentra la mezcla reaccionante y se seca con vacío, obteniéndose el (1-etil-propilidenoamino)-acetato de tert-butilo en bruto, en forma de aceite incoloro (1,0 g). El producto en bruto contiene éster de tert-butilo de la glicina sin reacción y se emplea sin más purificación.

Ejemplo 48b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3R,4R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5,5-dietil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



5

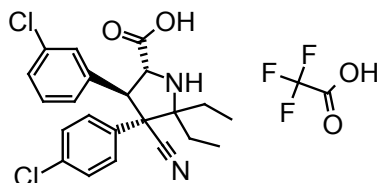
P.M. = 473,45 C₂₆H₃₀Cl₂N₂O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 10 h el (1-etil-propilidenoamino)-acetato de tert-butilo en bruto, obtenido en el ejemplo 48a (1,2 g, 6 mmoles), con (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (0,7 g, 2,5 mmoles), obtenido en el ejemplo 1b, AgF (1,9 g, 15 mmoles) y trietilamina (2,5 g, 25 mmoles) en 1,2-dicloroetano (130 ml), obteniéndose el rac-(2R,3R,4R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5,5-dietil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de goma amarilla (0,33 g, 28%).

10

Ejemplo 48c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5,5-dietil-pirrolidina-2-carboxílico



P.M. = 417,34 C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₂·C₂HF₃O₂

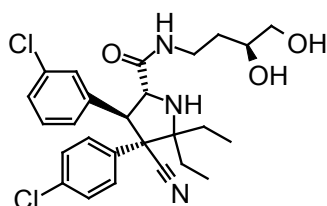
De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3R,4R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5,5-dietil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 48c (0,33 g, 0,7 mmoles), con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5,5-dietil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de espuma blanca mate (0,35 g, 96%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺] = 417,1131,0429, hallado = 417,1132.

25

Ejemplo 48d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5,5-dietil-pirrolidina-2-carboxílico



30

P.M. = 504,46 C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₃

De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5,5-dietil-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 48c (0,33 g, 0,62 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,15 g, 1 mmol), HATU (0,34 g, 0,89 mmoles) e iPr₂NEt (1 g, 7,8 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5,5-dietil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate (0,4 g, 95%).

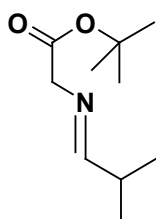
35

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺] = 504,1815, hallado = 504,1815.

40

Ejemplo 49a

Obtención del compuesto intermedio [2-metil-prop-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo

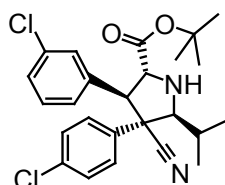


P.M. = 185,27 C₁₀H₁₉NO₂

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h el éster de tert-butilo de la glicina (0,65 g, 5 mmoles) con isobutiraldehído (Aldrich) (0,4 g, 5 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el [2-metil-prop-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (0,9 g, 97%).

Ejemplo 49b

- 10 Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isopropil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

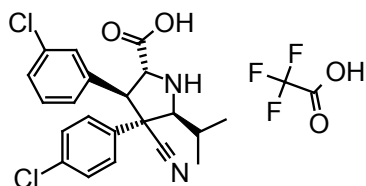


P.M. = 459,42 C₂₅H₂₈Cl₂N₂O₂

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h el [2-metil-prop-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 49a (1 g, 5,4 mmoles), con (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (0,85 g, 3,1 mmoles), obtenido en el ejemplo 1b, AgF (1,5 g, 12 mmoles) y trietilamina (2 g, 20 mmoles) en diclorometano (100 ml), obteniéndose el rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isopropil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (0,64 g, 45%).

Ejemplo 49c

20 Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isopropil-pirrolidina-2-carboxílico



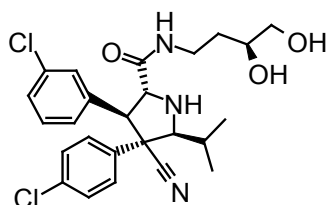
P.M. = 403,31 C₂₁H₂₀Cl₂N₂O₂·C₂HF₃O₂

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isopropil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 49b (0,64 g, 1,4 mmoles), con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isopropil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate (0,7 g, 100%).

30 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₁H₂₀Cl₂N₂O₂+ H [(M+H)⁺] = 403,0975, hallado = 403,0974.

Ejemplo 49d

- 35 Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isopropil-pirrolidina-2-carboxílico



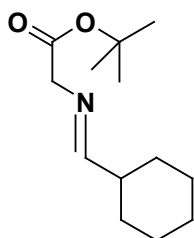
P.M. = 490,43 C₂₅H₂₉Cl₂N₃O₃

De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isopropil-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 49c (0,5 g, 0,97 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,25 g, 1,7 mmoles), HATU (0,5 g, 1,3 mmoles) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1 g, 7,8 mmoles) en CH_2Cl_2 , después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isopropil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,25 g, 52%).

EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$ = 490,1659, hallado = 490,1657.

Ejemplo 50a

Obtención del compuesto intermedio {[1-ciclohexil-met-(E)-ilideno]-amino}-acetato de tert-butilo

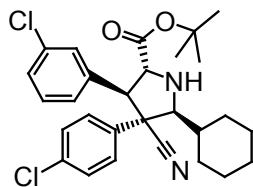


P.M. = 225,33 $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_2$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h el éster de tert-butilo de la glicina (0,65 g, 5 mmoles) con ciclohexanocarbaldehído (Aldrich) (0,6 g, 5 mmoles) en CH_2Cl_2 , obteniéndose el {[1-ciclohexil-met-(E)-ilideno]-amino}-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (1,2 g, 100%).

Ejemplo 50b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

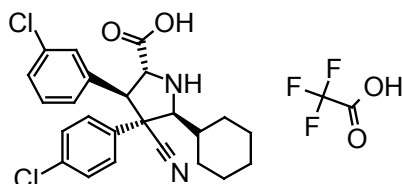


P.M. = 499,49 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h el {[1-ciclohexil-met-(E)-ilideno]-amino}-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 50a (1,2 g, 5,3 mmoles), con (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (1 g, 3,7 mmoles), obtenido en el ejemplo 1b, AgF (1,5 g, 12 mmoles) y trietilamina (2 g, 20 mmoles) en diclorometano (100 ml), obteniéndose el rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (0,69 g, 38%).

Ejemplo 50c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexil-pirrolidina-2-carboxílico



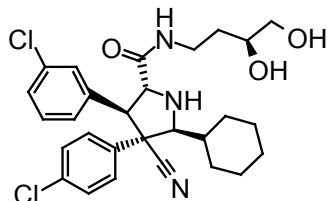
P.M. = 443,38 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 50b (0,69 g, 1,4 mmoles) con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate (0,8 g, 100%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₄H₂₄Cl₂N₂O₂+ H [(M+H)⁺] = 443,1288, hallado = 443,1286.

Ejemplo 50d

5 Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexil-pirrolidina-2-carboxílico



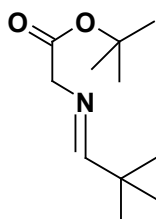
P.M. = 530,49 C₂₈H₃₃Cl₂N₃O₃

10 De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexil-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 50c (0,5 g, 0,76 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,3 g, 2 mmoles), HATU (0,4 g, 1,1 mmoles) e iPr₂NEt (0,9 g, 7 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,25 g, 62%).

15 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₃Cl₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 530,1972, hallado = 530,1971.

Ejemplo 51a

Obtención del compuesto intermedio [2,2-dimetil-prop-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo



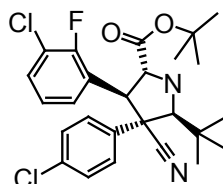
20

P.M. = 199,16 C₁₁H₂₁NO₂

25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h el éster de tert-butilo de la glicina (0,65 g, 5 mmoles) con trimetilacetaldehído (Aldrich) (0,42 g, 5 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el [2,2-dimetil-prop-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (1,0 g, 100%).

Ejemplo 51b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-butil-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



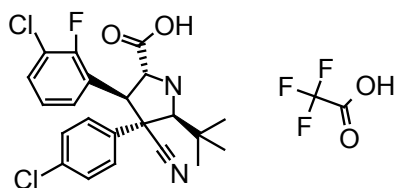
30

P.M. = 491,44 C₂₆H₂₉Cl₂FN₂O₂

35 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h el [2,2-dimetil-prop-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 51a (1 g, 5 mmoles), con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (0,8 g, 2,7 mmoles), obtenido en el ejemplo 26a, AgF (1,5 g, 12 mmoles) y trietilamina (2 g, 20 mmoles) en diclorometano (50 ml), obteniéndose el (2R,3S,4R,5S)-5-tert-butil-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (0,4 g, 30%).

40 Ejemplo 51c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-butil-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico



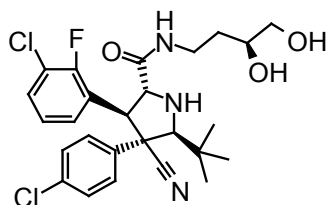
P.M. = 435,33 $C_{22}H_{21}Cl_2FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-
 5 (2R,3S,4R,5S)-5-tert-butil-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo
 obtenido en el ejemplo 51b (0,3 g, 0,6 mmoles) con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal tri-
 fluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-butil-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-
 carboxílico en forma de sólido blanco mate (0,4 g, 100%).
 EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{22}H_{21}Cl_2FN_2O_2 + H [(M+H)^+]$ = 435,1037, hallado = 435,1036.

10

Ejemplo 51d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-butil-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-
 cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico



15

P.M. = 522,45 $C_{26}H_{30}Cl_2FN_3O_3$

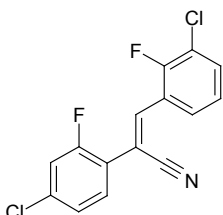
De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante
 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-
 20 propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 51c (0,4 g, 0,73 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-
 4-il)-etilamina (0,2 g, 1,3 mmoles), HATU (0,3 g, 0,79 mmoles) e iPr_2NEt (0,6 g, 4,7 mmoles) en CH_2Cl_2 , después se
 hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahydrofurano,
 obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-butil-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-
 cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,22 g, 58%).

25

EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{26}H_{30}Cl_2FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$ = 522,1721, hallado = 522,1719.

Ejemplo 52a

Obtención del compuesto intermedio (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo



30

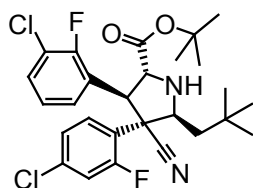
P.M. = 310,13 $C_{15}H_7Cl_2F_2N$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1b, se hace reaccionar a 45°C durante 5 h el 4-cloro-2-fluorfe-
 nilacetnitrilo (5 g, 30 mmoles) con 3-cloro-2-fluorbenzaldehído (5 g, 32 mmoles), una solución metanólica (al 25 %
 35 en peso) de metóxido sódico (21 ml, 92 mmoles) en metanol (200 ml), obteniéndose el (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-
 (4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo en forma de polvo blanco (9 g, 97%).

35

Ejemplo 52b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-
 (2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



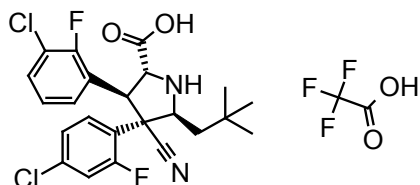
P.M. = 523,46 C₂₇H₃₀Cl₂F₂N₂O₂

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 1a (2,3 g, 11 mmoles) con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (2,5 g, 8 mmoles), obtenido en el ejemplo 52a, AgF (0,7 g, 5,5 mmoles) y trietilamina (2,9 g, 29 mmoles) en diclorometano (200 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (3 g, 64%).

10

Ejemplo 52c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



15

P.M. = 467,35 C₂₃H₂₂Cl₂F₂N₂O₂·C₂HF₃O₂

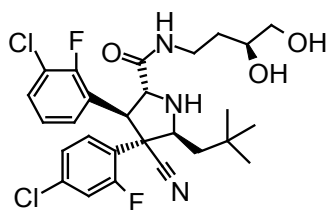
De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 52b (0,4 g, 0,8 mmoles), con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,5 g, 100%).

20

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₃H₂₂Cl₂F₂N₂O₂+ H [(M+H)⁺] = 467,1099, hallado = 467,1098.

Ejemplo 52d

25 Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



P.M. = 554,46 C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

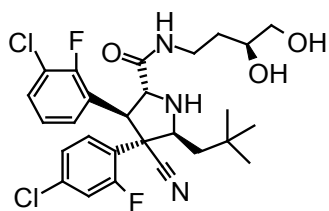
30 De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 52c (0,4 g, 0,69 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,25 g, 1,7 mmoles), HATU (0,35 g, 0,92 mmoles) e iPr₂NEt (0,75 g, 5,8 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,26 g, 84%).

35

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 554,1784, hallado = 554,1783.

Ejemplo 52e

40 Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



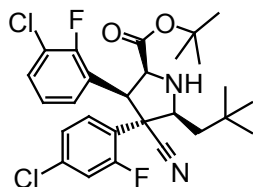
P.M. = 554,46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

5 Se separa la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,3 g) por cromatografía SFC quiral, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (120 mg, 40%) y la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (121 mg, 40%).

10

Ejemplo 53a

Obtención del compuesto intermedio rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



15

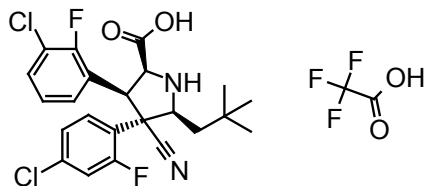
P.M. = 523,46 $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2$

En la síntesis del rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo descrita en el ejemplo 52b, se obtiene como segundo producto el rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo: espuma blanca (0,98 g, 21%).

20

Ejemplo 53b

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



25

P.M. = 467,35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 53a (0,4 g, 0,8 mmoles) con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,5 g, 100%).

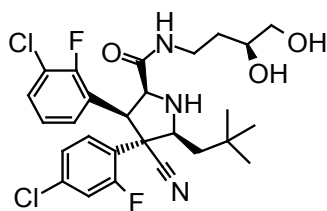
30

EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ = 467,1099, hallado = 467,1099.

Ejemplo 53c

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

35

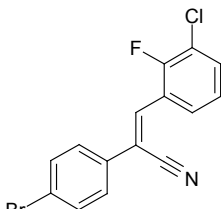


P.M. = 554,46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

- De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 53b (0,3 g, 0,5 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,15 g, 1 mmol), HATU (0,3 g, 0,79 mmoles) e iPr_2NEt (0,4 g, 3,1 mmoles) en CH_2Cl_2 , después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,26 g, 94%). EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ = 554,1784, hallado = 554,1782.

Ejemplo 54a

Obtención del compuesto intermedio (Z)-2-(4-bromo-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo

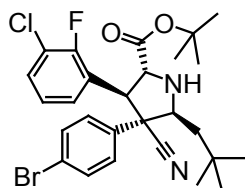


P.M. = 336,59 $C_{15}H_8BrClFN$

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1b, se hace reaccionar a 50°C durante 3 h el 4-bromofenilacetnitrilo (Aldrich) (4,5 g, 23 mmoles) con 3-cloro-2-fluorbenzaldehído (5,2 g, 33 mmoles), una solución metanólica (al 25 % en peso) de metóxido sódico (15 ml, 66 mmoles) en metanol (150 ml), obteniéndose el (Z)-2-(4-bromo-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo en forma de polvo blanco (7,8 g, 100%).

Ejemplo 54b

- Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-bromo-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

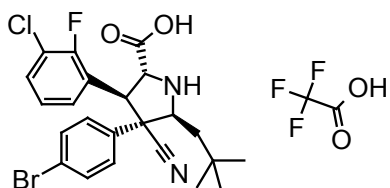


P.M. = 549,92 $C_{27}H_{31}BrClFN_2O_2$

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h el [3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 1a (1,1 g, 5 mmoles) con (Z)-2-(4-bromo-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (1,2 g, 3,6 mmoles), obtenido en el ejemplo 54a, AgF (1,3 g, 10 mmoles) y trietilamina (2 g, 20 mmoles) en diclorometano (100 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-bromo-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (1,1 g, 56%).

Ejemplo 54c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-bromo-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



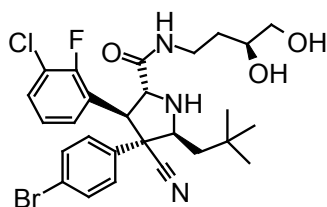
P.M. = 493,81 $C_{23}H_{23}BrClFN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-
 5 (2R,3S,4R,5S)-4-(4-bromo-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 54b (1,1 g, 2 mmoles), con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-bromo-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate (1,2 g, 99%).

EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{23}H_{23}BrClFN_2O_2 + H [(M+H)^+]$ = 493,0688, hallado = 493,0689.

Ejemplo 54d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-bromo-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



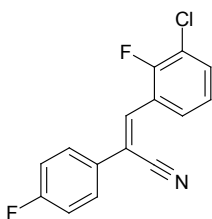
P.M. = 580,92 $C_{27}H_{32}BrClFN_3O_3$

De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante
 20 h la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-bromo-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 54c (0,3 g, 0,49 mmoles) con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,15 g, 1 mmol), HATU (0,23 g, 0,6 mmoles) e iPr_2NEt (0,4 g, 3,1 mmoles) en CH_2Cl_2 , después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahydrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-bromo-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,18 g, 63%).

EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{27}H_{32}BrClFN_3O_3 + H [(M+H)^+]$ = 580,1373, hallado = 580,1372

Ejemplo 55a

Obtención del compuesto intermedio (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-fluor-fenil)-acrilonitrilo

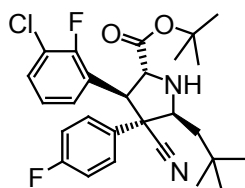


P.M. = 275,69 $C_{15}H_8ClF_2N$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1b, se hace reaccionar a 50°C durante 3 h el 4-fluorfenilacetoni-
 30 trilo (Aldrich) (3,5 g, 26 mmoles) con 3-cloro-2-fluorbenzaldehído (5,3 g, 34 mmoles), una solución metanólica (al 25 % en peso) de metóxido sódico (15 ml, 66 mmoles) en metanol (200 ml), obteniéndose el (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-fluor-fenil)-acrilonitrilo en forma de polvo blanco (5,7 g, 80%).

Ejemplo 55b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-4-(4-fluor-fenil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



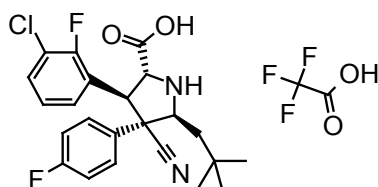
P.M. = 489,01 C₂₇H₃₁ClF₂N₂O₂

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 5 h el [3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 1a (1,1 g, 5 mmoles) con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-fluor-fenil)-acrilonitrilo (1,25 g, 4,5 mmoles), obtenido en el ejemplo 55a, AgF (1,6 g, 13 mmoles) y trietilamina (1,6 g, 16 mmoles) en diclorometano (100 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-4-(4-fluor-fenil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (1,6 g, 72%).

10

Ejemplo 55c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-4-(4-fluor-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico



15

P.M. = 432,90 C₂₃H₂₃ClF₂N₂O₂·C₂HF₃O₂

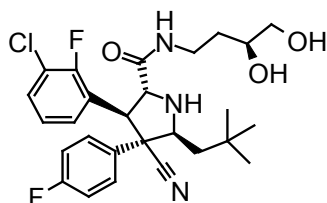
De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-4-(4-fluor-fenil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 55b (1,6 g, 3,3 mmoles) con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-4-(4-fluor-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (1,7 g, 94%).

20

Ejemplo 55d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-4-(4-fluor-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico

25



P.M. = 520,02 C₂₇H₃₂ClF₂N₃O₃

De manera similar al método descrito en el ejemplo 42e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-4-(4-fluor-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 55c (0,4 g, 0,73 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,2 g, 1,4 mmoles), HATU (0,3 g, 0,8 mmoles) e iPr₂NEt (0,6 g, 4,6 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-4-(4-fluor-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,21 g, 55%).

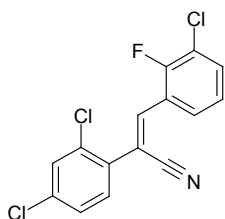
30

35

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₂ClF₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 520,2173, hallado = 520,2175.

Ejemplo 56a

Obtención del compuesto intermedio (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-acrilonitrilo

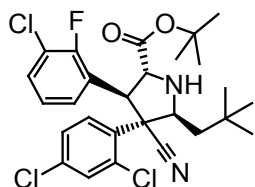


P.M. = 326,59 C₁₅H₇Cl₃FN

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1b, se hace reaccionar a 50°C durante 3 h el cianuro de 2,4-diclorobencilo (6 g, 32 mmoles) con 3-cloro-2-fluorbenzaldehído (6 g, 38 mmoles), una solución metanólica (al 25 % en peso) de metóxido sódico (30 ml, 131 mmoles) en metanol (200 ml), obteniéndose el (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-acrilonitrilo en forma de polvo blanco (7 g, 67%).

Ejemplo 56b

- 10 Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

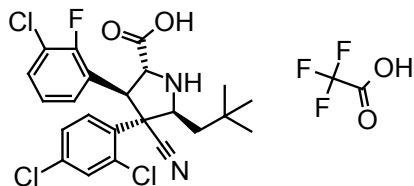


P.M. = 539,91 C₂₇H₃₀Cl₃FN₂O₂

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h el [3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 1a (2,1 g, 10 mmoles) con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-acrilonitrilo (2,2 g, 6,7 mmoles), obtenido en el ejemplo 56a, AgF (2 g, 16 mmoles) y trietilamina (5 g, 50 mmoles) en diclorometano (200 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (2,4 g, 66%).

Ejemplo 56c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

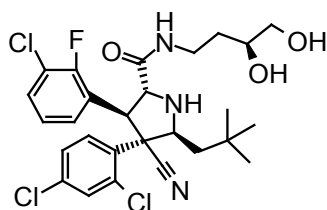


P.M. = 483,80 C₂₃H₂₂Cl₃FN₂O₂·C₂HF₃O₂

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 56b (2,4 g, 7,4 mmoles), con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (2,7 g, 100%).

Ejemplo 56d

- 35 Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

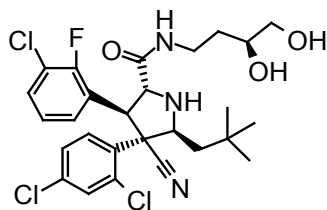


P.M. = 570,92 C₂₇H₃₁Cl₃FN₃O₃

- De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 56c (0,6 g, 1 mmol), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,3 g, 2 mmoles), HATU (0,5 g, 1,3 mmoles) e iPr₂NEt (0,9 g, 7 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,5 g, 88%).
- EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₁Cl₃FN₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 570,1488, hallado = 570,1487.

Ejemplo 56e

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



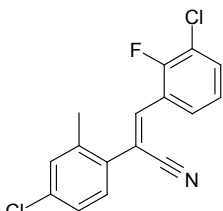
15

P.M. = 570,92 C₂₇H₃₁Cl₃FN₃O₃

- Se separa la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,5 g) por cromatografía SFC quiral, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (200 mg, 40%) y la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (220 mg, 44%).

25 Ejemplo 57a

Obtención del compuesto intermedio (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-metil-fenil)-acrilonitrilo



P.M. = 306,17 C₁₆H₁₀Cl₂FN

30 Paso A

Se calienta a reflujo (100°C) durante 30 min una mezcla de alcohol 4-cloro-2-metilbencílico (Aldrich) (5 g, 32 mmoles) en cloruro de tionilo (20 ml). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra. Se diluye el residuo con acetato de etilo, se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua, salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra, obteniéndose el cloruro de 4-cloro-2-metilbencilo en forma de aceite ligeramente amarillo (5,2 g, 93%).

35

Paso B

A una solución de cloruro de 4-cloro-2-metilbencilo (5,2 g, 30 mmoles) en etanol (40 ml) se le añade a temperatura ambiente una solución acuosa (30 ml) de KCN (5 g, 77 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 2 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:10, después 1:4), obteniéndose el cianuro de 4-cloro-2-metilbencilo en forma de aceite amarillo (3,5 g, 66%).

40

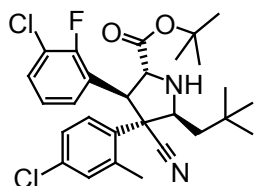
Paso C

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1b, se hace reaccionar a 50°C durante 5 h el cianuro de 4-cloro-2-metilbencilo (3,5 g, 21 mmoles) con 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (5 g, 32 mmoles), una solución metanólica (al 25 % en peso) de metóxido sódico (15 ml, 66 mmoles) en metanol (100 ml), obteniéndose el (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-metil-fenil)-acrilonitrilo en forma de polvo blanco (4 g, 62%).

45

50 Ejemplo 57b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



P.M. = 519,49 C₂₈H₃₃Cl₂FN₂O₂

5

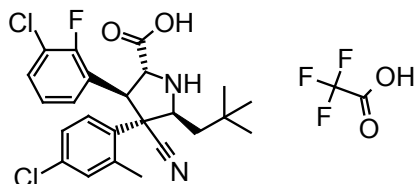
De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h el [3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1a (2,1 g, 10 mmoles), con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-metil-fenil)-acrilonitrilo (2,3 g, 7,5 mmoles), obtenido en el ejemplo 57a, AgF (1,3 g, 10 mmoles) y trietilamina (2,8 g, 28 mmoles) en diclorometano (100 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (1,9 g, 49%).

10

Ejemplo 57c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

15



P.M. = 463,38 C₂₄H₂₅Cl₂FN₂O₂·C₂HF₃O₂

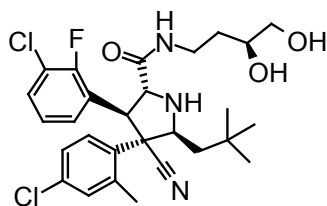
20

De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 57b (1,9 g, 3,7 mmoles) con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (2,1 g, 98%).

Ejemplo 57d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

25



P.M. = 550,50 C₂₈H₃₄Cl₂FN₃O₃

30

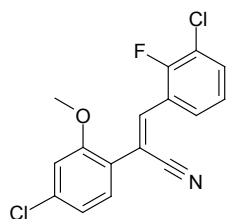
De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 57c (0,4 g, 0,69 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,2 g, 1,4 mmoles), HATU (0,4 g, 1,1 mmoles) e iPr₂NEt (0,8 g, 6,2 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,29 g, 76%). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₄Cl₂FN₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 550,2034, hallado = 550,2036.

35

Ejemplo 58a

Obtención del compuesto intermedio (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-acrilonitrilo

40



P.M. = 322,17 C₁₆H₁₀Cl₂FNO

Paso A

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 57, paso A, se hace reaccionar el alcohol 4-cloro-2-metoxibencílico (Aldrich) (4,9 g, 28 mmoles) con cloruro de tionilo (20 ml), obteniéndose el cloruro de 4-cloro-2-metoxibencilo en forma de sólido blanco (5,1 g, 95%).

Paso B

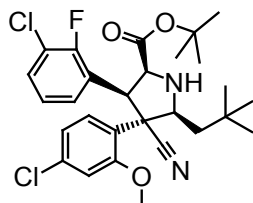
- 10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 57, paso B, se hace reaccionar a 100°C durante 8 h el cloruro de 4-cloro-2-metoxibencilo (5,1 g, 27 mmoles) con NaCN (3 g, 61 mmoles) en etanol (40 ml) y agua (20 ml), obteniéndose el cianuro de 4-cloro-2-metoxibencilo en forma de aceite incoloro (1,8 g, 36%)

Paso C

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1b, se hace reaccionar a 50°C durante 2 h el cianuro de 4-cloro-2-metoxibencilo (1,8 g, 10 mmoles) con 3-cloro-2-fluorbenzaldehído (2 g, 13 mmoles), una solución metanólica (al 25 % en peso) de metóxido sódico (15 ml, 66 mmoles) en metanol (50 ml), obteniéndose el (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-acrilonitrilo en forma de polvo blanco (2,1 g, 65%).

20 Ejemplo 58b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

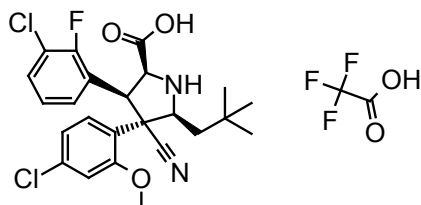


P.M. = 535,49 C₂₈H₃₃Cl₂FN₂O₃

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h el [3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1a (2,1 g, 10 mmoles), con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-acrilonitrilo (1,8 g, 5,6 mmoles), obtenido en el ejemplo 58a, AgF (1,7 g, 13 mmoles) y trietilamina (2,8 g, 28 mmoles) en diclorometano (100 ml), obteniéndose el rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (1,8 g, 60%).

Ejemplo 58c

- 35 Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

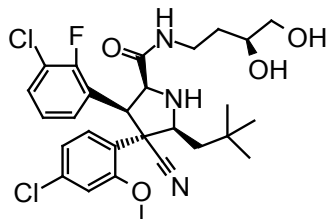


P.M. = 479,38 C₂₄H₂₅Cl₂FN₂O₃·C₂HF₃O₂

- 40 De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 58b (1,3 g, 2,4 mmoles), con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (1,5 g, 100%).

Ejemplo 58d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



5

P.M. = 566,50 C₂₈H₃₄Cl₂FN₃O₄

De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 58c (0,4 g, 0,67 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,25 g, 1,7 mmoles), HATU (0,4 g, 1,1 mmoles) e iPr₂NEt (0,6 g, 4,7 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,23 g, 61%).

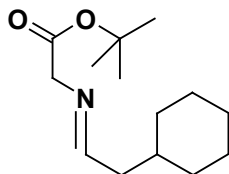
10

15

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₄Cl₂FN₃O₄+ H [(M+H)⁺] = 566,1983, hallado = 566,1983.

Ejemplo 59a

Obtención del compuesto intermedio [2-ciclohexil-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo



20

P.M. = 239,36 C₁₄H₂₅NO₂

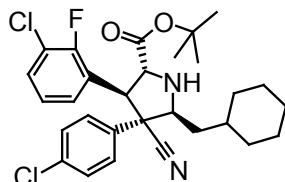
De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 5 h el éster de tert-butilo de la glicina (1,3 g, 10 mmoles) con 2-ciclohexilacetaldehído (Betapharma) (1,3 g, 10 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el [2-ciclohexil-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (2,3 g, 96%).

25

Ejemplo 59b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

30



P.M. = 531,50 C₂₉H₃₃Cl₂FN₂O₂

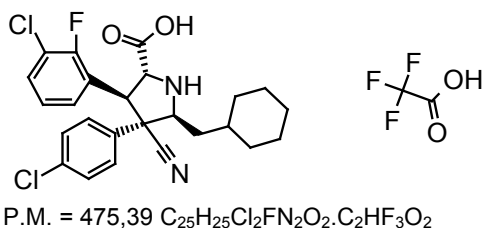
De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [2-ciclohexil-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 59a (2,3 g, 10 mmoles), con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (1,9 g, 6,5 mmoles), obtenido en el ejemplo 26a, AgF (1,7 g, 13 mmoles) y trietilamina (2,6 g, 26 mmoles) en diclorometano (100 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (1,9 g, 55%).

35

40

Ejemplo 59c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidina-2-carboxílico

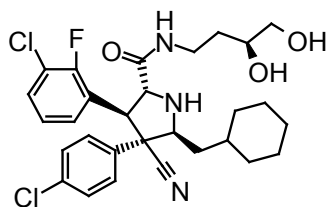


5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 59b (1,9 g, 3,6 mmoles), con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (2,1 g, 99%).

10

Ejemplo 59d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidina-2-carboxílico



15

P.M. = 562,51 C₂₉H₃₄Cl₂FN₃O₃

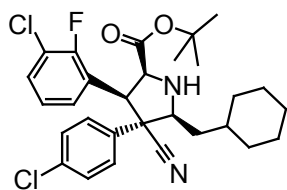
20 De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 59c (0,6 g, 1 mmol), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,3 g, 2 mmoles), HATU (0,6 g, 1,6 mmoles) e iPr₂NEt (0,9 g, 7 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,4 g, 71%).

25

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₃₄Cl₂FN₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 562,2034, hallado = 562,2033.

Ejemplo 60a

Obtención del compuesto intermedio rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



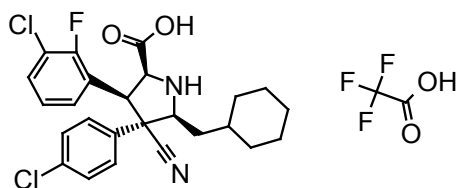
30

P.M. = 531,50 C₂₉H₃₃Cl₂FN₂O₂

35 En la obtención de la rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo descrita en el ejemplo 59b, se obtiene como segundo producto el rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo: espuma blanca, rendimiento = 1 g, 29%.

Ejemplo 60b

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidina-2-carboxílico

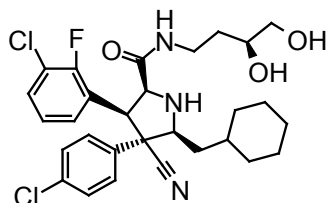


P.M. = 475,39 $C_{25}H_{25}Cl_2FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 60a (0,4 g, 0,75 mmoles), con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,46 g, 100%).

10 Ejemplo 60c

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidina-2-carboxílico

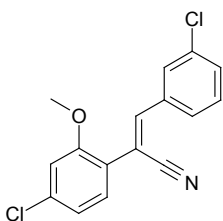


P.M. = 562,51 $C_{29}H_{34}Cl_2FN_3O_3$

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 42e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 60b (0,45 g, 0,75 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,23 g, 1,6 mmoles), HATU (0,45 g, 1,2 mmoles) e iPr_2NEt (0,9 g, 7 mmoles) en CH_2Cl_2 , después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,4 g, 95%).
- 20 EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{29}H_{34}Cl_2FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$ = 562,2034, hallado = 562,2033.

25 Ejemplo 61a

Obtención del compuesto intermedio (Z)-2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-acrilonitrilo

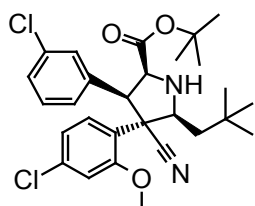


P.M. = 304,18 $C_{16}H_{11}Cl_2NO$

- 30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1b, se hace reaccionar a 50°C durante 5 h el cianuro de 4-cloro-2-metoxibencilo (2 g, 10 mmoles), obtenido en el ejemplo 58a, paso B, con 3-clorobenzaldehído (2 g, 14 mmoles), una solución metanólica (al 25 % en peso) de metóxido sódico (15 ml, 66 mmoles) en metanol (50 ml), obteniéndose (Z)-2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-acrilonitrilo en forma de polvo blanco (1,9 g, 63%).

35 Ejemplo 61b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

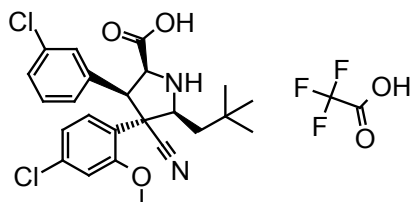


P.M. = 517,50 C₂₈H₃₄Cl₂N₂O₃

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h el [3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1a (2,1 g, 10 mmoles), con (Z)-2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-acrilonitrilo (1,8 g, 5,9 mmoles), obtenido en el ejemplo 61a, AgF (1,7 g, 13 mmoles) y trietilamina (2,8 g, 28 mmoles) en diclorometano (100 ml), obteniéndose el rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (1,8 g, 60%).

Ejemplo 61c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

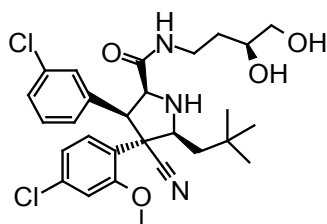


P.M. = 461,39 C₂₄H₂₆Cl₂N₂O₃·C₂HF₃O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 61b (2 g, 3,9 mmoles), con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (2,2 g, 98%).

Ejemplo 61d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

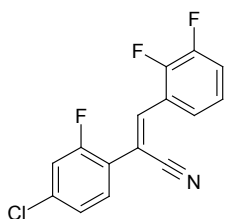


P.M. = 548,51 C₂₈H₃₅Cl₂N₃O₄

De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 61c (0,2 g, 0,35 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,15 g, 1,0 mmoles), HATU (0,24 g, 0,63 mmoles) e iPr₂NEt (0,3 ml, 1,7 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,15 g, 84%). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₅Cl₂N₃O₄+ H [(M+H)⁺] = 548,2078, hallado = 548,2077.

Ejemplo 62a

Obtención del compuesto intermedio (Z)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(2,3-difluor-fenil)-acrilonitrilo

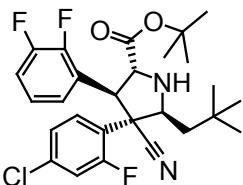


P.M. = 293,68 C₁₅H₇ClF₃N

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1b, se hace reaccionar a 50°C durante 3 h el 4-cloro-2-fluorfenilacetnitrilo (4,5 g, 26 mmoles) con 2,3-difluorbenzaldehído (Aldrich) (4,5 g, 32 mmoles), una solución metanólica (al 25 % en peso) de metóxido sódico (6,3 g, 29 mmoles) en metanol (135 ml), obteniéndose el (Z)-2-(4-cloro-2-fluorfenil)-3-(2,3-difluor-fenil)-acrilonitrilo en forma de polvo blanco (6,85 g, 88%).

Ejemplo 62b

- 10 Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluor-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

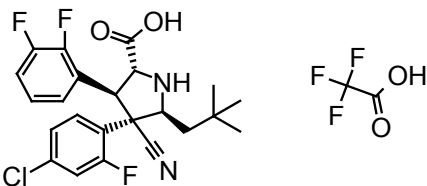


P.M. = 507,00 C₂₇H₃₀ClF₃N₂O₂

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1a (2,1 g, 10 mmoles), con (Z)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(2,3-difluor-fenil)-acrilonitrilo (2,3 g, 8 mmoles), obtenido en el ejemplo 62a, AgF (1,5 g, 12 mmoles) y trietilamina (2,7 ml, 20 mmoles) en diclorometano (120 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluor-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (1,8 g, 44%).
- 20

Ejemplo 62c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluor-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



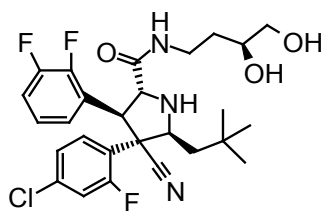
- 25 P.M. = 450,89 C₂₃H₂₂ClF₃N₂O₂·C₂HF₃O₂

- 30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluor-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 62b (1,8 g, 3,6 mmoles), con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluor-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (2 g, 100%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₃H₂₂ClF₃N₂O₂+ H [(M+H)⁺] = 451,1395, hallado = 451,1394.

Ejemplo 62d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluor-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

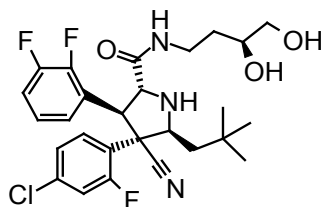


P.M. = 538,01 $C_{27}H_{31}ClF_3N_3O_3$

- De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluor-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 62c (0,47 g, 0,83 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-il)-etilamina (0,36 g, 2,5 mmoles), HATU (0,57 g, 1,49 mmoles) e iPr_2NEt (0,72 ml, 4,2 mmoles) en CH_2Cl_2 , después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluor-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,26 g, 58%). EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ = 538,2079, hallado = 538,2077.

Ejemplo 62e

- Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluor-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

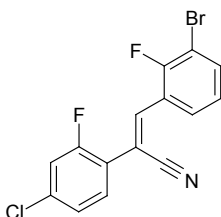


P.M. = 538,01 $C_{27}H_{31}ClF_3N_3O_3$

- Se separa la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluor-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,22 g) por cromatografía SFC quiral, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluor-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (87 mg, 40%) y la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluor-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (87 mg, 40%).

Ejemplo 63a

Obtención del compuesto intermedio (Z)-3-(3-bromo-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo

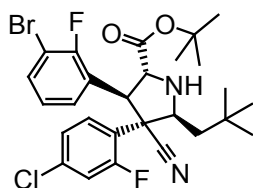


P.M. = 354,58 $C_{15}H_7BrClF_2N$

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1b, se hace reaccionar a 50°C durante 3 h el 4-cloro-2-fluorfenilacetronitrilo (1,39 g, 8,2 mmoles) con 3-bromo-2-fluorbenzaldehído (Apollo)(2 g, 9,9 mmoles), una solución metanólica (al 25 % en peso) de metóxido sódico (2 g, 9 mmoles) en metanol (40 ml), obteniéndose (Z)-3-(3-bromo-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo en forma de polvo blanco (2,3 g, 79%).

Ejemplo 63b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



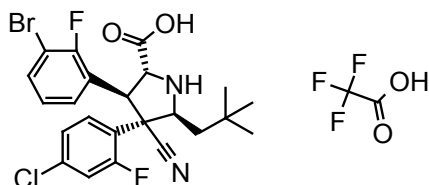
P.M. = 567,91 $C_{27}H_{30}BrClF_2N_2O_2$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1a (2,1 g, 10 mmoles), con (Z)-3-(3-bromo-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (2,3 g, 6,5 mmoles), obtenido en el ejemplo 63a, AgF (1,5 g, 12 mmoles) y trietilamina (2,7 ml, 20 mmoles) en diclorometano (120 ml), obteniéndose rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (2 g, 54%).

10

Ejemplo 63c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



15

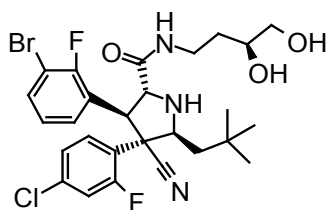
P.M. = 511,80 $C_{23}H_{22}BrClF_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 63b (2 g, 3,5 mmoles), con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (2,1 g, 95%).

EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{23}H_{22}BrClF_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ = 511,0594, hallado = 511,0595.

Ejemplo 63d

- 25 Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



P.M. = 598,91 $C_{27}H_{31}BrClF_2N_3O_3$

- 30 De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 63c (0,51 g, 0,83 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,36 g, 2,5 mmoles), HATU (0,57 g, 1,49 mmoles) e iPr_2NEt (0,72 ml, 4,2 mmoles) en CH_2Cl_2 , después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,2 g, 40%).

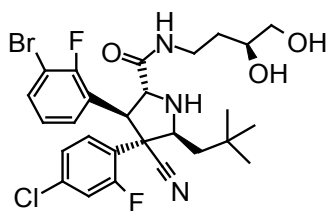
35

EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{27}H_{31}BrClF_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ = 598,1278, hallado = 598,1278.

Ejemplo 63e

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

40



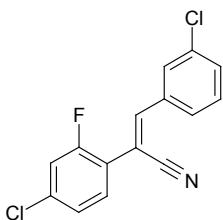
P.M. = 598,91 C₂₇H₃₁BrClF₂N₃O₃

5 Se separa la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,15 g) por cromatografía SFC quiral, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (66 mg, 44%) y la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-bromo-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (70 mg, 47%).

10

Ejemplo 64a

Obtención del compuesto intermedio (Z)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-acrilonitrilo



P.M. = 292,14 C₁₅H₈Cl₂FN

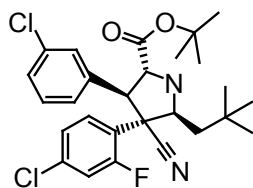
15

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1b, se hace reaccionar a 50°C durante 3 h el 4-cloro-2-fluorfenilacetoneitrilo (4,5 g, 26 mmoles) con 3-clorobenzaldehído (Aldrich) (4,4 g, 32 mmoles), una solución metanólica (al 25 % en peso) de metóxido sódico (6,6 ml, 29 mmoles) en metanol (150 ml), obteniéndose el (Z)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-acrilonitrilo en forma de polvo blanco (6,5 g, 84%).

20

Ejemplo 64b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



P.M. = 505,46 C₂₇H₃₁Cl₂FN₂O₂

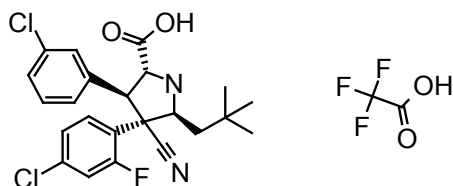
25

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1a (2,1 g, 10 mmoles), con (Z)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-acrilonitrilo (2,3 g, 8 mmoles), obtenido en el ejemplo 64a, AgF (1,5 g, 12 mmoles) y trietilamina (2,7 ml, 20 mmoles) en diclorometano (120 ml), obteniéndose el rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (1,02 g, 25%).

30

Ejemplo 64c

35 Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



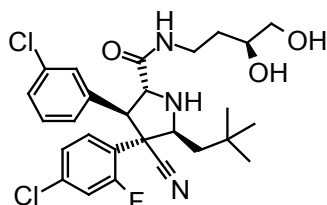
P.M. = 449,36 C₂₃H₂₃Cl₂FN₂O₂·C₂HF₃O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 64b (1 g, 2 mmoles), con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,88 g, 79%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₃H₂₃Cl₂FN₂O₂+ H [(M+H)⁺] = 449,1194, hallado = 449,1194.

10 Ejemplo 64d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



P.M. = 536,47 C₂₇H₃₂Cl₂FN₃O₃

15

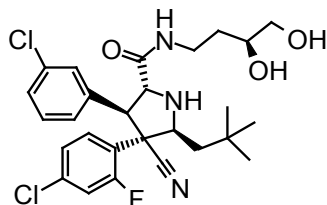
De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 64c (0,46 g, 0,83 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,36 g, 2,5 mmoles), HATU (0,57 g, 1,5 mmoles) e iPr₂NEt (0,72 ml, 4,2 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,21 g, 48%).

20

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₂Cl₂FN₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 536,1878, hallado = 536,1877.

25 Ejemplo 64e

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



P.M. = 536,47 C₂₇H₃₂Cl₂FN₃O₃

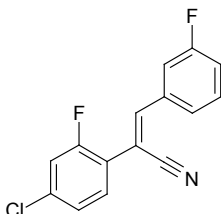
30

Se separa la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,15 g) por cromatografía SFC quiral, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (71 mg, 47%) y la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3S,4S,5R)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (70 mg, 47%).

35

Ejemplo 65a

Obtención del compuesto intermedio (Z)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-fluor-fenil)-acrilonitrilo



P.M. = 275,69 C₁₅H₈ClF₂N

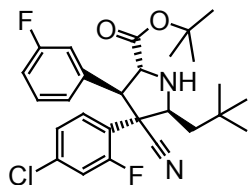
40

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1b, se hace reaccionar a 50°C durante 3 h el 4-cloro-2-fluorfenilacetnitrilo (3,27 g, 19 mmoles) con 3-fluorbenzaldehído (Aldrich) (2,87 g, 23 mmoles), una solución metanólica (al 25 % en peso) de metóxido sódico (4,83 ml, 21 mmoles) en metanol (90 ml), obteniéndose el (Z)-2-(4-cloro-2-fluorfenil)-3-(3-fluor-fenil)-acrilonitrilo en forma de polvo blanco (5,2 g, 98%).

5

Ejemplo 65b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-3-(3-fluor-fenil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



10

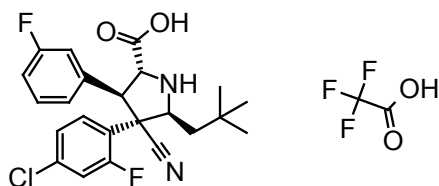
P.M. = 489,01 C₂₇H₃₁ClF₂N₂O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1a (2,1 g, 10 mmoles), con (Z)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-fluor-fenil)-acrilonitrilo (2,2 g, 8 mmoles), obtenido en el ejemplo 65a, AgF (1,5 g, 12 mmoles) y trietilamina (2,7 ml, 20 mmoles) en diclorometano (120 ml), obteniéndose el rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-3-(3-fluor-fenil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (1,02 g, 26%).

15

Ejemplo 65c

20 Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-3-(3-fluor-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico



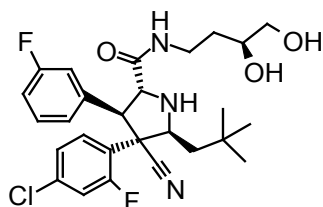
P.M. = 432,90 C₂₃H₂₃ClF₂N₂O₂·C₂HF₃O₂

25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-3-(3-fluor-fenil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 65b (1 g, 2,1 mmoles), con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-3-(3-fluor-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (1 g, 88%).

30 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₃H₂₃ClF₂N₂O₂+ H [(M+H)⁺] = 433,1489, hallado = 433,1487.

Ejemplo 65d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-3-(3-fluor-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico



35

P.M. = 520,02 C₂₇H₃₂ClF₂N₃O₃

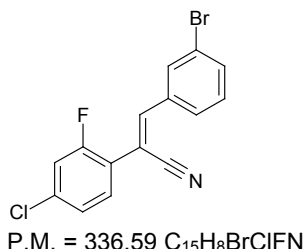
40 De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-3-(3-fluor-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 65c (0,46 g, 0,83 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,36 g, 2,5 mmoles), HATU (0,57 g, 1,5 mmoles) e iPr₂NEt (0,72 ml, 4,2 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-3-(3-fluor-fenil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,21 g, 48%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₂ClF₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 520,2173, hallado = 520,2171.

Ejemplo 66a

Obtención del compuesto intermedio (Z)-3-(3-bromo-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo

5



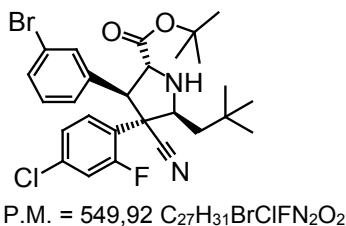
De manera similar al método descrito en el ejemplo 1b, se hace reaccionar a 50°C durante 3 h el 4-cloro-2-fluorfenilacetronitrilo (1,9 g, 11 mmoles) con 3-bromobenzaldehído (Aldrich) (1,57 ml, 13,4 mmoles), una solución metanólica (al 25 % en peso) de metóxido sódico (2,8 ml, 12 mmoles) en metanol (50 ml), obteniéndose el (Z)-3-(3-bromo-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo en forma de polvo blanco (2,3 g, 60%).

10

Ejemplo 66b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

15



De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1a (2,1 g, 10 mmoles), con (Z)-3-(3-bromo-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (2 g, 5,9 mmoles), obtenido en el ejemplo 66a, AgF (1,5 g, 12 mmoles) y trietilamina (2,7 ml, 20 mmoles) en diclorometano (120 ml), obteniéndose el rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (1,3 g, 40%).

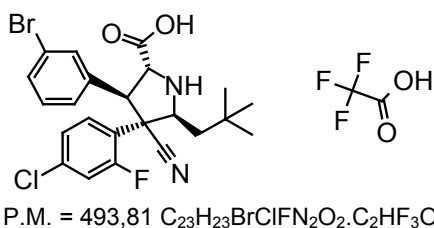
20

25

Ejemplo 66c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

30



De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 66b (1,2 g, 2,2 mmoles), con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (1,1 g, 83%).

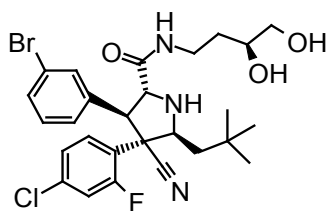
35

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₃H₂₃BrClFN₂O₂+ H [(M+H)⁺] = 493,0688, hallado = 493,0688.

Ejemplo 66d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

40

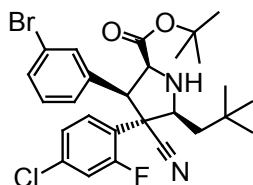


P.M. = 580,92 $C_{27}H_{32}BrClFN_3O_3$

- De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 66c (0,5 g, 0,83 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,36 g, 2,5 mmoles), HATU (0,57 g, 1,49 mmoles) e iPr_2NEt (0,72 ml, 4,2 mmoles) en CH_2Cl_2 , después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,26 g, 55%).
- EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{27}H_{32}BrClFN_3O_3 + H [(M+H)^+]$ = 580,1373, hallado = 580,1372.

Ejemplo 67a

- Obtención del compuesto intermedio rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

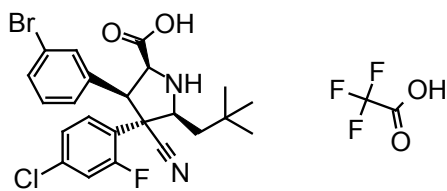


P.M. = 549,92 $C_{27}H_{31}BrClFN_2O_2$

- En la obtención del rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo descrita en el ejemplo 66b, se obtiene como segundo producto el rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo: espuma blanca (1,2 g, 37%).

Ejemplo 67b

- Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

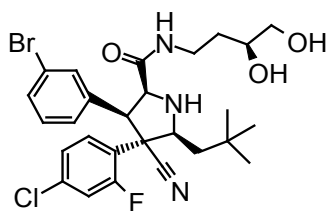


P.M. = 493,81 $C_{23}H_{23}BrClFN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 67a (1,3 g, 2,4 mmoles), con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (1,2 g, 83%).
- EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{23}H_{23}BrClFN_2O_2 + H [(M+H)^+]$ = 493,0688, hallado = 493,0689.

Ejemplo 67c

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

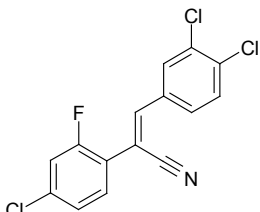


P.M. = 580,92 $C_{27}H_{32}BrClFN_3O_3$

- De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 67b (0,5 g, 0,83 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,36 g, 2,5 mmoles), HATU (0,57 g, 1,49 mmoles) e iPr_2NEt (0,72 ml, 4,2 mmoles) en CH_2Cl_2 , después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,21 g, 44%). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el $C_{27}H_{32}BrClFN_3O_3 + H [(M+H)^+]$ = 580,1373, hallado = 580,1372.

Ejemplo 68a

Obtención del compuesto intermedio (Z)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acrilonitrilo



15

P.M. = 326,59 $C_{15}H_7Cl_3FN$

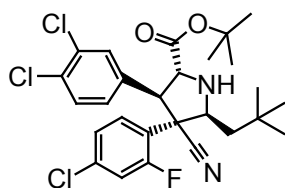
- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1b, se hace reaccionar a 50°C durante 3 h el 4-cloro-2-fluorfenil-acetonitrilo (4,5 g, 26 mmoles) con 3,4-diclorobenzaldehído (Aldrich) (5,5 g, 32 mmoles), una solución metanólica (al 25 % en peso) de metóxido sódico (6,6 ml, 29 mmoles) en metanol (150 ml), obteniéndose el (Z)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acrilonitrilo en forma de polvo blanco (6,5 g, 76%).

20

Ejemplo 68b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-3-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

25



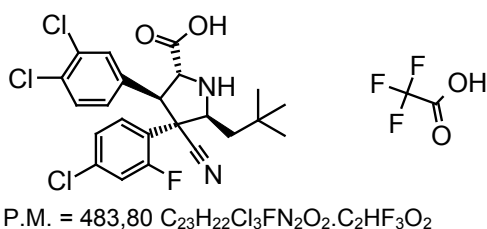
P.M. = 539,91 $C_{27}H_{30}Cl_3FN_2O_2$

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1a (2,1 g, 10 mmoles), con (Z)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acrilonitrilo (2,6 g, 8 mmoles), obtenido en el ejemplo 68a, AgF (1,5 g, 12 mmoles) y trietilamina (2,7 ml, 20 mmoles) en diclorometano (120 ml), obteniéndose el rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-3-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (1,7 g, 39%).

35

Ejemplo 68c

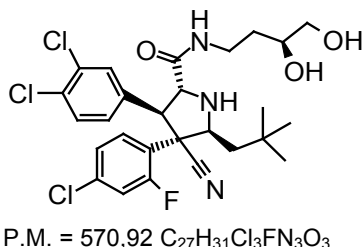
Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-3-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-3-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 68b (1,7 g, 3,1 mmoles), con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-3-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (1,8 g, 96%).

10 Ejemplo 68d

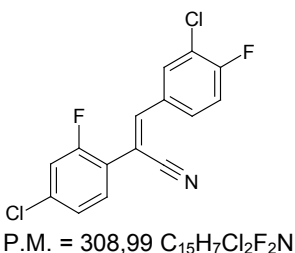
Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-3-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



- 15 De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-3-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 68c (0,5 g, 0,84 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-il)-etilamina (0,36 g, 2,5 mmoles), HATU (0,57 g, 1,5 mmoles) e iPr₂NEt (0,72 ml, 4,2 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-3-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,28 g, 59%).
- 20 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₁Cl₃FN₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 570,1488, hallado = 570,1489.

25 Ejemplo 69a

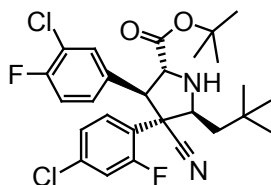
Obtención del compuesto intermedio (Z)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo



- 30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1b, se hace reaccionar a 50°C durante 3 h el 4-cloro-2-fluorfenilacetnitrilo (3,3 g, 19 mmoles) con 4-cloro-3-fluor-benzaldehído (Aldrich) (3,65 g, 23 mmoles), una solución metanólica (al 25 % en peso) de metóxido sódico (4,8 ml, 21 mmoles) en metanol (90 ml), obteniéndose el (Z)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo en forma de polvo blanco (3 g, 50%).

35 Ejemplo 69b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

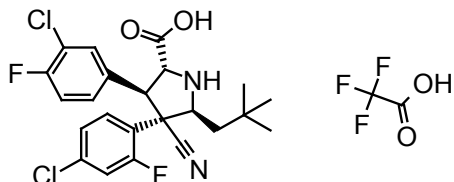


P.M. = 523,46 C₂₇H₃₀Cl₂F₂N₂O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1a (2,1 g, 10 mmoles), con (Z)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (2,5 g, 8 mmoles), obtenido en el ejemplo 69a, AgF (1,5 g, 12 mmoles) y trietilamina (2,7 ml, 20 mmoles) en diclorometano (120 ml), obteniéndose el rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (1 g, 24%).

10 Ejemplo 69c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

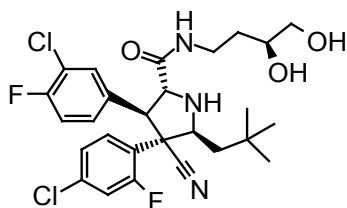


P.M. = 467,35 C₂₃H₂₂Cl₂F₂N₂O₂.C₂HF₃O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 69b (1 g, 1,9 mmoles), con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (1 g, 90%).

Ejemplo 69d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

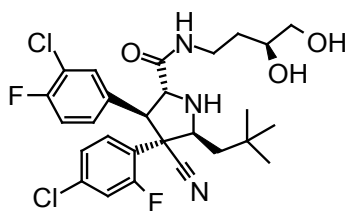


P.M. = 554,46 C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 69c (0,28 g, 0,48 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,21 g, 1,44 mmoles), HATU (0,33 g, 0,87 mmoles) e iPr₂NEt (0,42 ml, 2,4 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,18 g, 77%). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₁Cl₂FN₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 554,1784, hallado = 554,1785.

Ejemplo 69e

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

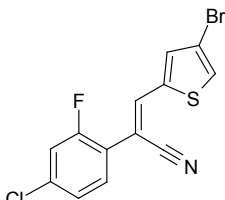


P.M. = 554,46 C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

Se separa la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,14 g) por cromatografía SFC quiral, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (61 mg, 44%) y la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (61 mg, 44%).

Ejemplo 70a

Obtención del compuesto intermedio (Z)-3-(4-bromo-tiofen-2-il)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo

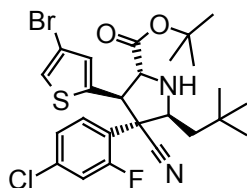


P.M. = 342,62 C₁₃H₆BrClFNS

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1b, se hace reaccionar a 50°C durante 3 h el 4-cloro-2-fluorfenilacetronitrilo (4,05 g, 24 mmoles) con 4-bromo-2-tiofenocarboxaldehído (Aldrich) (6,08 g, 29 mmoles), una solución metanólica (al 25 % en peso) de metóxido sódico (6 ml, 26 mmoles) en metanol (90 ml), obteniéndose el (Z)-3-(4-bromo-tiofen-2-il)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo en forma de sólido ligeramente amarillo (5,2 g, 64%).

Ejemplo 70b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

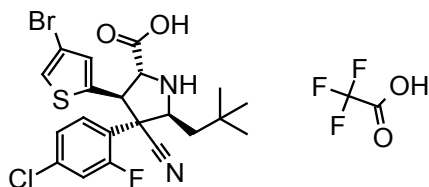


P.M. = 555,94 C₂₅H₂₉BrClF₂N₂O₂S

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1a (2,1 g, 10 mmoles), con (Z)-3-(4-bromo-tiofen-2-il)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (2,7 g, 8 mmoles), obtenido en el ejemplo 70a, AgF (1,5 g, 12 mmoles) y trietilamina (2,7 ml, 20 mmoles) en diclorometano (120 ml), obteniéndose el rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (0,9 g, 20%).

Ejemplo 70c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

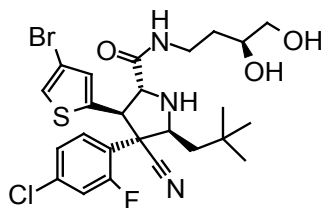


P.M. = 499,83 C₂₁H₂₇BrClFN₂O₂S.C₂HF₃O₂

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 70b (0,9 g, 1,6 mmoles), con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido ligeramente azul (0,9 g, 92%).

Ejemplo 70d

- 10 Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

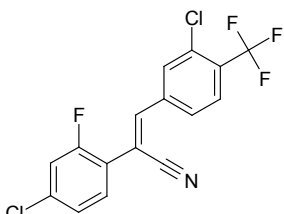


P.M. = 586,95 C₂₅H₃₀BrClFN₃O₃

- 15 De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 70c (0,2 g, 0,33 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,14 g, 1 mmol), HATU (0,22 g, 0,58 mmoles) e iPr₂NEt (0,28 ml, 1,63 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,15 g, 80%).
- 20 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₅H₃₀BrClFN₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 586,0937, hallado = 586,0935.

Ejemplo 71a

- 25 Obtención del compuesto intermedio (Z)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrilonitrilo



P.M. = 360,14 C₁₆H₇Cl₂F₄N

Paso A

- 30 Se calienta y se agita a 80°C durante 3 h una mezcla de alcohol 3-cloro-4-(trifluorometil)bencílico (Synquest) (4,77 g, 23 mmoles) y MnO₂ activado (19,5 g, 230 mmoles) en 1,2-dicloroetano (80 ml). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se filtra a través de un lecho corto de Celite. Se lava el Celite con diclorometano y acetato de etilo. Se reúnen los líquidos filtrados, se concentran y se secan a presión reducida, obteniéndose el 3-cloro-4-(trifluorometil)-benzaldehído en forma de aceite ligeramente amarillo (2,8 g, 60%).

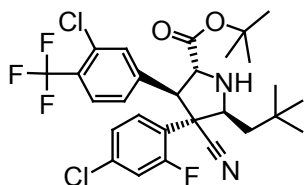
35

Paso B

- 40 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1b, se hace reaccionar a 50°C durante 5 h el cianuro de 4-cloro-2-metilbencilo (1,9 g, 11 mmoles) con 3-cloro-4-(trifluorometil)benzaldehído (2,8 g, 14 mmoles) y una solución metanólica (al 25 % en peso) de metóxido sódico (2,8 ml, 12 mmoles) en metanol (50 ml), obteniéndose el (Z)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrilonitrilo en forma de sólido amarillo (2,45 g, 61%).

Ejemplo 71b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



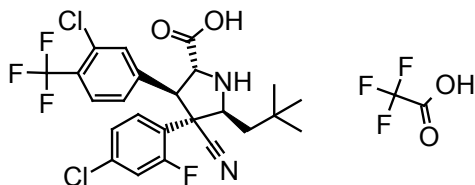
P.M. = 573,46 C₂₈H₃₀Cl₂F₄N₂O₂

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1a (2,1 g, 10 mmoles), con (Z)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-4-trifluormetil-fenil)-acrilonitrilo (2,5 g, 6,9 mmoles), obtenido en el ejemplo 71a, AgF (1 g, 8 mmoles) y trietilamina (2,4 ml, 17 mmoles) en diclorometano (120 ml), obteniéndose el rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-4-trifluormetil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (1,2 g, 30%).

10

Ejemplo 71c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-4-trifluormetil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



15

P.M. = 517,35 C₂₄H₂₂Cl₂F₄N₂O₂·C₂HF₃O₂

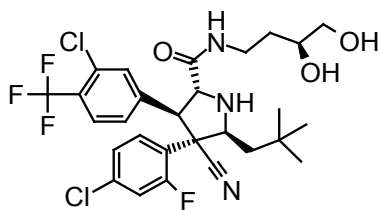
De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-4-trifluormetil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 71b (1,2 g, 2,1 mmoles), con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-4-trifluormetil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido (1,1 g, 83%).

20

Ejemplo 71d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-4-trifluormetil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

25



P.M. = 604,47 C₂₈H₃₁Cl₂F₄N₃O₃

De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-4-trifluormetil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 71c (0,22 g, 0,35 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,15 g, 1,05 mmoles), HATU (0,24 g, 0,63 mmoles) e iPr₂NEt (0,3 ml, 1,74 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-trifluormetil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,14 g, 73%).

30

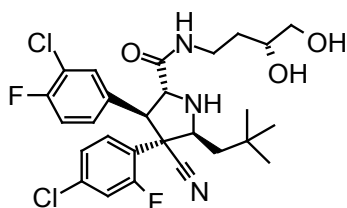
35

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₁Cl₂F₄N₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 604,1752, hallado = 604,1748.

Ejemplo 72a

Obtención de la ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

40



P.M. = 554,46 C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

Paso A

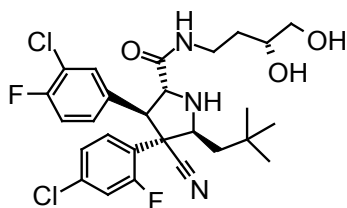
- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 3a, pasos de A a C, se hace reaccionar el (4R)-(-)-4-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (Aldrich) (4,91 g, 33,6 mmoles) con cloruro de metanosulfonilo (3,12 ml, 40,3 mmoles) y trietilamina (9,34 ml, 67 mmoles) en diclorometano, después se hace reaccionar con NaN₃ (10,7 g, 0,16 moles) en N,N-dimetilformamida y se trata con PtO₂ y H₂ (50 psi) en acetato de etilo, obteniéndose la 2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina en forma de aceite marrón (4,4 g, 90% de los tres pasos).

Paso B

- 15 De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 69c (0,2 g, 0,48 mmoles), con 2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,15 g, 1,0 mmoles), HATU (0,23 g, 0,62 mmoles) e iPr₂NEt (0,3 ml, 1,72 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,11 g, 74%). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₁Cl₃FN₃O₃⁺ H [(M+H)⁺] = 554,1784, hallado = 554,1786.

Ejemplo 72b

Obtención de la ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

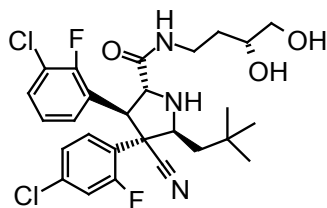


P.M. = 554,46 C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

- 25 Se separa la ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (80 mg) por cromatografía SFC quiral, obteniéndose la ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (35 mg, 44%) y la ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (35 mg, 44%).

Ejemplo 73a

- 35 Obtención de la ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



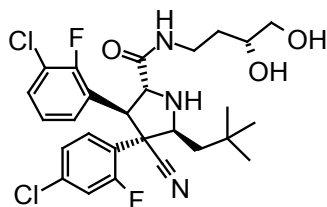
P.M. = 554,46 C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

- 40 De manera similar al método descrito en el ejemplo 72a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 53b (0,44 g, 0,769 mmoles), con 2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,33 g, 2,3 mmoles), HATU (0,52 g, 1,36 mmoles) e iPr₂NEt (0,66 ml, 3,8 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en

tetrahidrofurano obteniéndose la ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,29 g, 68%). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 554,1784, hallado = 554,1783.

5 Ejemplo 73b

Obtención de la ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

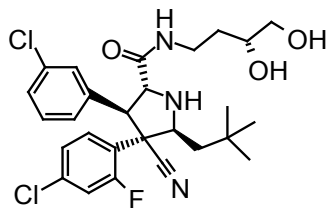


P.M. = 554,46 C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

10 Se separa la ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,28 g) por cromatografía SFC quirál, obteniéndose la ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quirál en forma de sólido blanco (109 mg, 39%) y la ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-
15 amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quirál en forma de sólido blanco (109 mg, 39%).

Ejemplo 74

20 Obtención de la ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

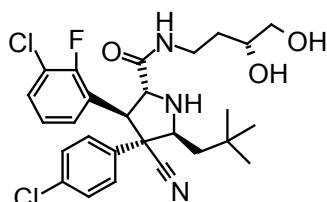


P.M. = 536,47 C₂₇H₃₂Cl₂FN₃O₃

25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 72a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,2 g, 0,36 mmoles) con 2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,15 g, 1,07 mmoles), HATU (0,24 g, 0,64 mmoles) e iPr₂NEt (0,31 ml, 1,78 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,1 g, 54%).
30 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₂Cl₂FN₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 536,1878, hallado = 5361880.

Ejemplo 75

35 Obtención de la ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



P.M. = 536,47 C₂₇H₃₂Cl₂FN₃O₃

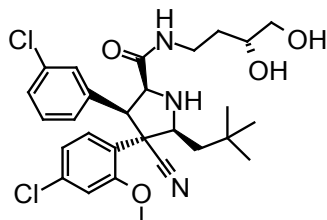
40 De manera similar al método descrito en el ejemplo 72a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,2 g, 0,36 mmoles) con 2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,15 g, 1,07 mmoles), HATU (0,24 g, 0,64 mmoles) e iPr₂NEt (0,31 g, 1,78 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((R)-3,4-

dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,1 g, 54%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₂Cl₂FN₃O₃ + H [(M+H)⁺] = 536,1878, hallado = 536,1880.

5 Ejemplo 76

Obtención de la ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



P.M. = 548,51 C₂₈H₃₅Cl₂N₃O₄

10

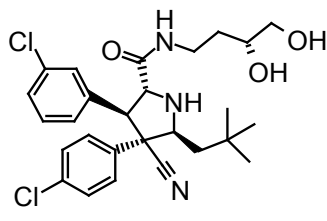
De manera similar al método descrito en el ejemplo 72a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,2 g, 0,35 mmoles) con 2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,15 g, 1,0 mmoles), HATU (0,24 g, 0,63 mmoles) e iPr₂NEt (0,3 ml, 1,7 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahydrofurano, obteniéndose la ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,1 g, 57%).

15

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₅Cl₂N₃O₄ + H [(M+H)⁺] = 548,2078, hallado = 548,2074.

20 Ejemplo 77

Obtención de la ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



P.M. = 518,48 C₂₇H₃₃Cl₂N₃O₃

25

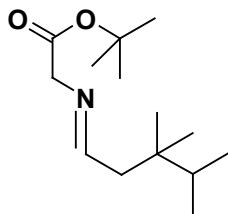
De manera similar al método descrito en el ejemplo 72a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,2 g, 0,37 mmoles) con 2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,159 g, 1,1 mmoles), HATU (0,25 g, 0,66 mmoles) e iPr₂NEt (0,32 ml, 1,8 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahydrofurano, obteniéndose la ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,15 g, 81%).

30

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₃Cl₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺] = 518,1972, hallado = 518,1972.

35 Ejemplo 78a

Obtención del compuesto intermedio [3,3,4-trimetil-pent-(E)-ilidenoamino]- acetato de tert-butilo



P.M. = 241,38 C₁₄H₂₇NO₂

40 Paso A

A una solución de 3,3-dimetilacrilato de etilo (Aldrich) (6,98 g, 54 mmoles) en tetrahydrofurano anhidro (60 ml) se le añaden el clorotrimetilsilano (12 ml, 70 mmoles) y CuI (1,5 g, 8 mmoles) en atmósfera de nitrógeno. Se agita la

- mezcla y se enfría la temperatura a -20°C . A esta mezcla agitada se le añade lentamente una solución (2 N) de cloruro de isopropil-magnesio (40 ml, 80 mmoles) en tetrahidrofurano durante un período de 30 min manteniendo la temperatura por debajo de -10°C . Una vez finalizada la adición, se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a 0°C y se agita a 0°C durante 3 h. Se añade una solución acuosa saturada de NH_4Cl para interrumpir la reacción y se extrae la mezcla con acetato de etilo y éter de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:20, 1:10), obteniéndose 3,3,4-trimetil-pentanoato de etilo en forma de aceite incoloro (7 g, 75%).

Paso B

- 10 A una solución de 3,3,4-trimetil-pentanoato de etilo (7 g, 41 mmoles) en éter de etilo anhidro (100 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno a 0°C una solución (1 M) de LiAlH_4 (67 ml, 67 mmoles) en éter de etilo. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h, después se vierte sobre agua-hielo. Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, una solución acuosa de HCl, salmuera, se seca con MgSO_4 y se concentra, obteniéndose el 3,3,4-trimetil-pentan-1-ol en forma de aceite incoloro (5,4 g, 100%).

Paso C

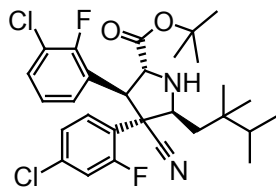
- 15 A una solución de 3,3,4-trimetil-pentan-1-ol (5,4 g, 41 mmoles) en diclorometano (100 ml) se le añade el peryodinano de Dess-Martin (22 g, 52 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Se añade una solución acuosa de Na_2SO_3 para interrumpir la reacción. Se separan las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de NaHCO_3 , salmuera, se secan con MgSO_4 y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:30), obteniéndose el 3,3,4-trimetil-pentanal en forma de aceite incoloro (rendimiento = 1,1 g, 21%).

Paso D

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 5 h el éster de tert-butilo de la glicina (1 g, 7,7 mmoles) con 3,3,4-trimetil-pentanal (1,1 g, 8 mmoles) en CH_2Cl_2 , obteniéndose el [3,3,4-trimetil-pent-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (1,5 g, 80%).

Ejemplo 78b

- 30 Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

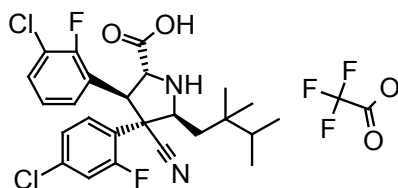


P.M. = 555,51 $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$

- 35 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [3,3,4-trimetil-pent-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 78a (1,5 g, 6,2 mmoles) con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (1,1 g, 3,5 mmoles), obtenido en el ejemplo 52a, AgF (1,2 g, 9,5 mmoles) y trietilamina (2 g, 20 mmoles) en diclorometano (150 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (1,1 g, 56%).

Ejemplo 78c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico

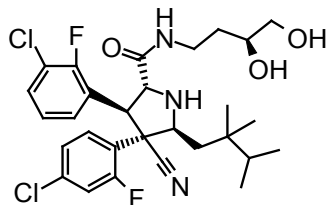


P.M. = 495,40 $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$

- 45 De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 78b (1,1 g, 2 mmoles), con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate (1,1 g, 91%).

Ejemplo 78d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico



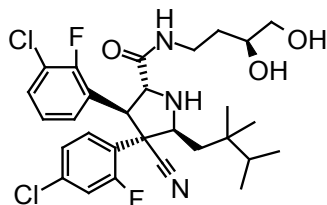
P.M. = 582,52 C₂₉H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c y 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 78c (0,55 g, 0,9 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,39 g, 2,7 mmoles), HATU (0,62 g, 1,6 mmoles) e iPr₂NEt (0,78 ml, 4,5 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,32 g, 62%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₃₅Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 582,2097, hallado = 582,2095.

Ejemplo 78e

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico

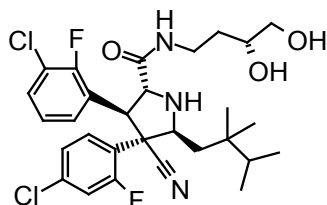


P.M. = 582,52 C₂₉H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

Se separa la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,25 g) por cromatografía SFC quiral, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (0,1 g, 40%) y la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (0,1 g, 40%).

Ejemplo 79a

Obtención de la ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico



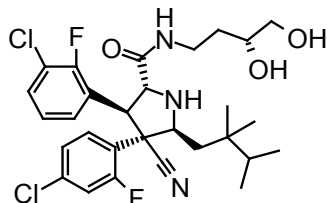
P.M. = 582,52 C₂₉H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

De manera similar al método descrito en el ejemplo 72a se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 78c (0,55 g, 0,9 mmoles), con 2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,39 g, 2,7 mmoles), HATU (0,62 g, 1,6 mmoles) e iPr₂NEt (0,78 ml, 4,5 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,3 g, 58%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₃₅Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 582,2097, hallado = 582,2094.

Ejemplo 79b

5 Obtención de la ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico



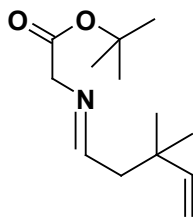
P.M. = 582,52 C₂₉H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

10 Se separa la ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,29 g) por cromatografía SFC quiral, obteniéndose la ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (0,12 g, 41%) y la ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (0,12 g, 41%).

15

Ejemplo 80a

Obtención del compuesto intermedio [3,3-dimetil-pent-4-en-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo



P.M. = 225,33 C₁₃H₂₃NO₂

20

Paso A

25 A una solución de 3,3-dimetil-4-pentenoato de metilo (Aldrich) (6,1 g, 43 mmoles) en éter de etilo anhidro (100 ml) se le añade a 0°C en atmósfera de nitrógeno una solución (2 M) de LiAlH₄ (32 ml, 64 mmoles) en tetrahidrofurano. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h, después se vierte sobre agua-hielo. Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, una solución acuosa de HCl, salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra, obteniéndose el 3,3-dimetil-pent-4-en-1-ol en forma de aceite incoloro (4,8 g, 98%).

30 Paso B

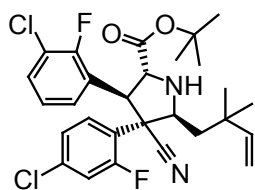
35 A una solución de cloruro de oxalilo (5,9 g, 46 mmoles) (Aldrich) en diclorometano (60 ml) se le añade por goteo a -78°C una solución de sulfóxido de dimetilo (6,6 ml, 92 mmoles) en diclorometano. Después de 5 min se añade por goteo una solución de 3,3-dimetil-pent-4-en-1-ol (4,8 g, 42 mmoles) en diclorometano (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 15 min. Se añade trietilamina (21 ml, 0,15 moles), se calienta lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Después se añade agua. Se separan las fases orgánicas y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con HCl del 10%, una solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el 3,3-dimetil-pent-4-enal en forma de aceite incoloro (rendimiento = 3,2 g, 68%).

40 Paso C

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el éster de tert-butilo de la glicina (1,3 g, 10 mmoles) con 3,3-dimetil-pent-4-enal (1,2 g, 11 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el [3,3-dimetil-pent-4-en-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (2,1 g, 93%).

45 Ejemplo 80b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



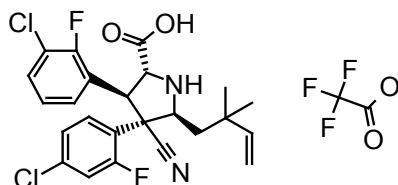
P.M. = 535,47 C₂₈H₃₀Cl₂F₂N₂O₂

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [3,3-dimetil-pent-4-en-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 80a (2,1 g, 9,3 mmoles) con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (2 g, 6,4 mmoles), obtenido en el ejemplo 52a, AgF (0,9 g, 7,1 mmoles) y trietilamina (1,5 g, 15 mmoles) en diclorometano (150 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (0,98 g, 56%).

10

Ejemplo 80c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidina-2-carboxílico



15

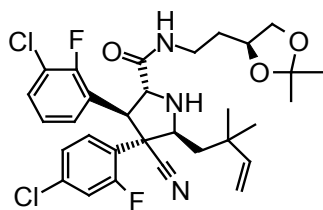
P.M. = 479,36 C₂₄H₂₂Cl₂F₂N₂O₂.C₂HF₃O₂

20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 80b (1,0 g, 1,7 mmoles) con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (1,0 g, 91%).

20

Ejemplo 80d

25 Obtención del compuesto intermedio [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidina-2-carboxílico



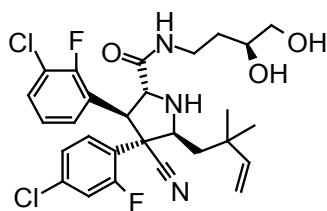
P.M. = 606,55 C₃₁H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 42c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 80c (1,0 g, 1,69 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,73 g, 5,0 mmoles), HATU (1,15 g, 3 mmoles) e iPr₂NEt (1,46 ml, 8,4 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,82 g, 80%).

35

Ejemplo 80e

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidina-2-carboxílico

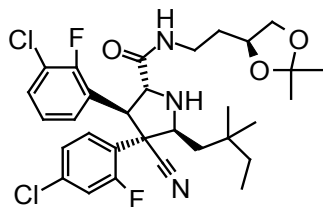


P.M. = 566,47 C₂₈H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidina-2-carboxílico obtenida en el ejemplo 80d (0,36 g, 0,59 mmoles) con una solución acuosa de HCl (1 N, 1 ml) en tetrahidrofurano (10 ml), obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,32 g, 95%).
- 10 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₁Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 566,1784, hallado = 566,1786.

Ejemplo 81a

Obtención del compuesto intermedio [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidina-2-carboxílico



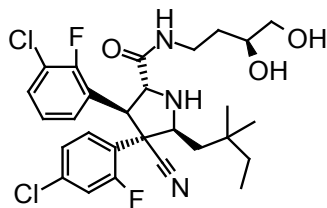
15

P.M. = 608,56 C₃₁H₃₇Cl₂F₂N₃O₃

- 20 En atmósfera de H₂ (30 psi) se agita vigorosamente durante 1 h una suspensión de [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 80d (0,4 g, 0,65 mmoles), y PtO₂ (0,2 g) en acetato de etilo (15 ml). Se filtra la mezcla a través de un lecho corto de Celite y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de goma blanca (0,33 g, 83%).

25 Ejemplo 81b

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidina-2-carboxílico



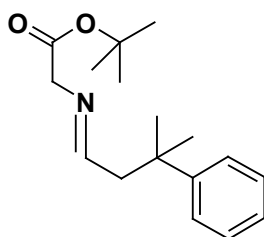
30

P.M. = 568,49 C₂₈H₃₃Cl₂F₂N₃O₃

- 35 De manera similar al método descrito en el ejemplo 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 81a (0,41 g, 0,67 mmoles), con una solución acuosa de HCl (1 N, 1 ml) en tetrahidrofurano (10 ml), obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,38 g, 99%).
- EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₃Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 568,1940, hallado = 568,1942.

40 Ejemplo 82a

Obtención del compuesto intermedio [3-metil-3-fenil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo



P.M. = 275,39 C₁₇H₂₅NO₂

Paso A

- 5 A una solución del ácido 3-metil-3-fenilbutanoico (ChemBridge) (4,46 g, 25 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) se le añade a 0°C en atmósfera de nitrógeno una solución (1 M) de BH₃.THF (Aldrich, 50 ml, 50 mmoles) en tetrahidrofurano. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, una solución acuosa de HCl, salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra, obteniéndose el 3-metil-3-fenil-butan-1-ol en forma de aceite incoloro (4,1 g, 100%).

Paso B

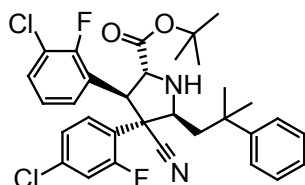
- 15 A una solución de cloruro de oxalilo (1,7 g, 13 mmoles) (Aldrich) en diclorometano (50 ml) se le añade por goteo a -78°C una solución de sulfóxido de dimetilo (1,9 ml, 27 mmoles) en diclorometano (10 ml). Después de 5 min, se añade por goteo una solución de 3-metil-3-fenil-butan-1-ol (2 g, 12 mmoles) en diclorometano (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 15 min. Se añade trietilamina (6,1 ml, 44 moles), se calienta lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Después se añade agua. Se separan las fases orgánicas y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con HCl del 10%, una solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra, obteniéndose el 3-metil-3-fenil-butiraldehído en forma de aceite incoloro (rendimiento = 1,8 g, 90%).

Paso C

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el éster de tert-butilo de la glicina (1,3 g, 10 mmoles) con 3-metil-3-fenil-butiraldehído (1,8 g, 11 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el [[3-metil-3-fenil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (2,3 g, 93%).

Ejemplo 82b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-metil-2-fenil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

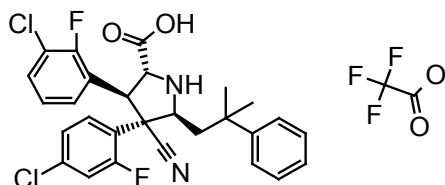


P.M. = 585,53 C₃₂H₃₂Cl₂F₂N₂O₂

- 35 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [[3-metil-3-fenil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 82a (2,3 g, 8,3 mmoles), con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (2,4 g, 7,7 mmoles), obtenido en el ejemplo 52a, AgF (0,7 g, 5,5 mmoles) y trietilamina (2,1 g, 21 mmoles) en diclorometano (150 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-metil-2-fenil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (1 g, 22%).

40 Ejemplo 82c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-metil-2-fenil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

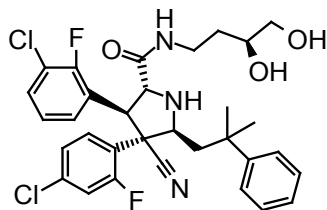


P.M. = 529,42 C₂₈H₂₄Cl₂F₂N₂O₂.C₂HF₃O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-metil-2-fenil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 82b (1,0 g, 1,7 mmoles), con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-metil-2-fenil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (1,0 g, 91%).

Ejemplo 82d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-metil-2-fenil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

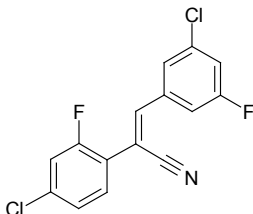


P.M. = 616,53 C₃₂H₃₃Cl₂F₂N₃O₃

De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-metil-2-fenil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 82c (0,35 g, 0,54 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,24 g, 1,62 mmoles), HATU (0,37 g, 0,98 mmoles) e iPr₂NEt (0,47 ml, 2,7 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-metil-2-fenil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,21 g, 66%). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₂H₃₃Cl₂F₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺] = 616,1940, hallado = 616,1939.

Ejemplo 83a

Obtención del compuesto intermedio (Z)-3-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo

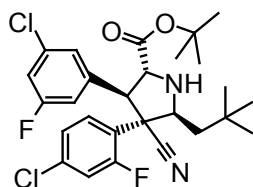


P.M. = 308,99 C₁₅H₇Cl₂F₂N

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1b, se hace reaccionar a 50°C durante 3 h el 4-cloro-2-fluorfenilacetoneitrilo (3,4 g, 20 mmoles) con 3-cloro-5-fluor-benzaldehído (Aldrich) (3,77 g, 24 mmoles), una solución metanólica (al 25 % en peso) de metóxido sódico (4,99 ml, 22 mmoles) en metanol (90 ml), obteniéndose el (Z)-3-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo en forma de polvo blanco (5,5 g, 90%).

Ejemplo 83b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



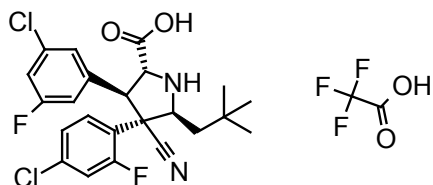
P.M. = 523,46 C₂₇H₃₀Cl₂F₂N₂O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1a (2,1 g, 10 mmoles), con (Z)-3-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (2,5 g, 8 mmoles), obtenido en el ejemplo 83a, AgF (1,0 g, 8 mmoles) y trietilamina (2,8 ml, 20 mmoles) en diclorometano (120 ml), obteniéndose el rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-5-fluor-

fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (1,2 g, 29%).

Ejemplo 83c

- 5 Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



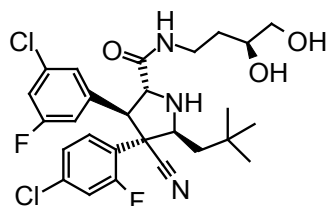
P.M. = 467,35 C₂₃H₂₂Cl₂F₂N₂O₂·C₂HF₃O₂

- 10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 83b (1,2 g, 2,2 mmoles) con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (1,3 g, 97%).

15

Ejemplo 83d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



20

P.M. = 554,46 C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

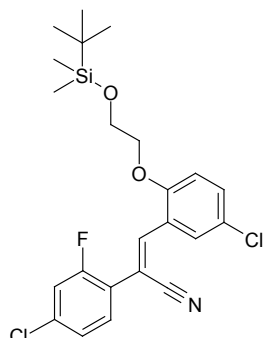
- De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 83c (0,4 g, 0,69 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,3 g, 2,06 mmoles), HATU (0,47 g, 1,24 mmoles) e iPr₂NEt (0,6 ml, 3,44 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,13 g, 35%).

25

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 554,1784, hallado = 554,1782.

Ejemplo 84a

Obtención del compuesto intermedio (Z)-3-{2-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)eto]i-5-cloro-fenil}-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo



P.M. = 466,46 C₂₃H₂₆Cl₂FNO₂Si

35

Paso A

A una solución de 5-clorosalicilaldehído (2 g, 12,8 mmoles) (Aldrich) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se le añaden K₂CO₃ (5,3 g, 38 mmoles) y (2-bromo-eto)ti-tert-butil-dimetil-silano (3,67 g, 15 mmoles, Aldrich). Se calienta la mezcla reaccionante a 60°C durante 18 h. Se enfría el material en bruto a temperatura ambiente, se diluye con

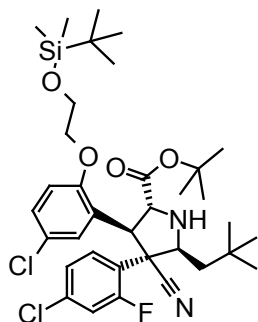
acetato de etilo, se lava con agua y con salmuera. Se separa la fase orgánica, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:8, después 1:4), obteniéndose el 2-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-5-cloro-benzaldehído en forma de aceite marrón (rendimiento = 3,8 g, 91%).

5 Paso B

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1b, se hace reaccionar a 50°C durante 3 h el 4-cloro-2-fluorfenilacetronitrilo (1,7 g, 10 mmoles) con 2-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-5-cloro-benzaldehído (3,8 g, 12,5 mmoles), una solución metanólica (al 25 % en peso) de metóxido sódico (2,5 ml, 11 mmoles) en metanol (60 ml), obteniéndose el (Z)-3-{2-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-5-cloro-fenil}-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo en forma de aceite amarillo (4,5 g, 80%).

Ejemplo 84b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-{2-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-5-cloro-fenil}-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

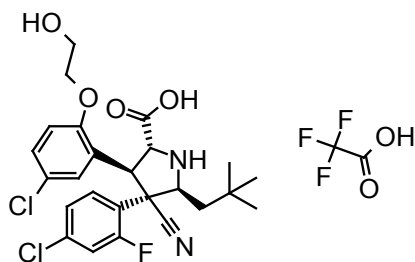


15 P.M. = 679,78 C₃₅H₄₉Cl₂FN₂O₄Si

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1a (2,1 g, 10 mmoles), con (Z)-3-{2-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-5-cloro-fenil}-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (3,7 g, 8 mmoles), obtenido en el ejemplo 84a, AgF (1,0 g, 8 mmoles) y trietilamina (2,8 ml, 20 mmoles) en diclorometano (120 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-{2-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-5-cloro-fenil}-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (1,0 g, 18%).

25 Ejemplo 84c

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-[5-cloro-2-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico sal trifluoracetato del ácido

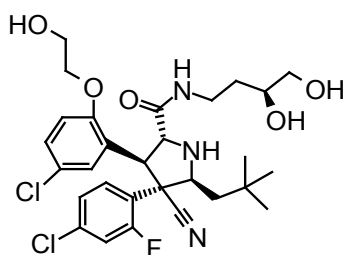


30 P.M. = 509,47 C₂₅H₂₇Cl₂FN₂O₄.C₂HF₃O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-{2-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-5-cloro-fenil}-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 84b (1,0 g, 1,5 mmoles), con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-[5-cloro-2-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,9 g, 98%).

Ejemplo 84d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-[5-cloro-2-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



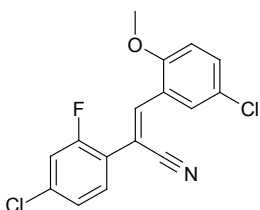
P.M. = 596,53 C₂₉H₃₆Cl₂FN₃O₅

- 5 De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-[5-cloro-2-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 84c (0,4 g, 0,64 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,28 g, 1,93 mmoles), HATU (0,44 g, 1,15 mmoles) e iPr₂NEt (0,56 ml, 3,21 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butyl)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-[5-cloro-2-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (50 mg, 13%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₃₆Cl₂FN₃O₅+ H [(M+H)⁺] = 596,2089, hallado = 596,2087.

Ejemplo 85a

- 15 Obtención del compuesto intermedio (Z)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acrilonitrilo

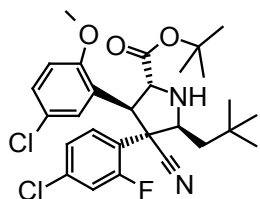


P.M. = 322,17 C₁₆H₁₀Cl₂FN O

- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1b, se hace reaccionar a 50°C durante 3 h el 4-cloro-2-fluorfenilacetronitrilo (2,8 g, 16,6 mmoles) con 5-cloro-2-metoxibenzaldehído (Matrix) (3,4 g, 19,9 mmoles), una solución metanólica (al 25 % en peso) de metóxido sódico (4,17 ml, 18 mmoles) en metanol (100 ml), obteniéndose el (Z)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acrilonitrilo en forma de sólido blanco (2,0 g, 37%).

Ejemplo 85b

- 25 Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

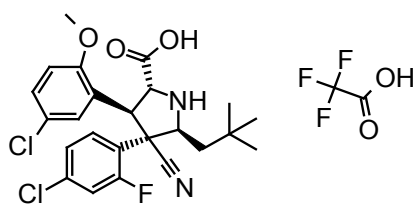


P.M. = 535,49 C₂₈H₃₃Cl₂FN₂O₃

- 30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1a (1,1 g, 5 mmoles), con (Z)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acrilonitrilo (1,28 g, 4 mmoles), obtenido en el ejemplo 85a, AgF (0,76 g, 6 mmoles) y trietilamina (1,38 ml, 10 mmoles) en diclorometano (100 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (0,3 g, 14%).

Ejemplo 85c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

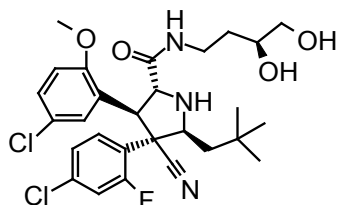


P.M. = 479,38 $C_{24}H_{25}Cl_2FN_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 85b (0,3 g, 0,56 mmoles), con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,32 g, 97%).

10 Ejemplo 85d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

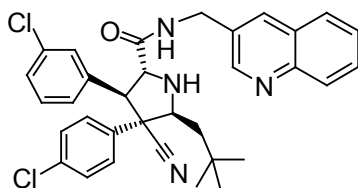


P.M. = 566,51 $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_4$

- 15 De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 85c (0,32 g, 0,54 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,23 g, 1,62 mmoles), HATU (0,37 g, 0,98 mmoles) e iPr_2NEt (0,47 ml, 2,7 mmoles) en CH_2Cl_2 , después se hace reaccionar a temperatura ambiente con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (65 mg, 21%).
- 20 EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_4 + H [(M+H)^+]$ = 566,1983, hallado = 566,1984.

25 Ejemplo 86

Obtención de la (quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

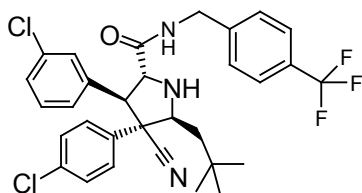


P.M. = 571,56 $C_{33}H_{32}Cl_2N_4O$

- 30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a t.amb. durante una noche el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, con quinolin-3-il-metilamina (47,5 mg, 0,3 mmoles), HATU (76,0 mg, 0,2 mmoles) e iPr_2NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 ml), obteniéndose la (quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (54,4 mg, 47,5 %)
- 35 en forma de polvo blanco.
EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{33}H_{32}Cl_2N_4O + H [(M+H)^+]$ = 571,2026, hallado = 571,2027.

Ejemplo 87

- 40 Obtención de la 4-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

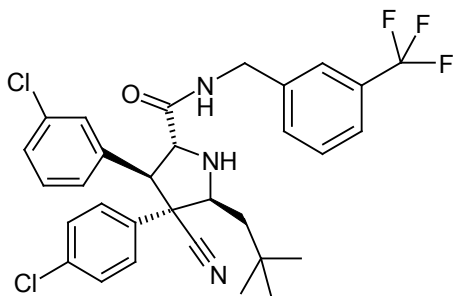


P.M. = 588,498 $C_{31}H_{30}Cl_2F_3N_3O$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, con 4-trifluorometilbencilamina (52,5 mg, 0,3 mmoles), HATU (76 mg, 0,2 mmoles) e iPr_2NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 ml) y se agita a t.amb. durante una noche para obtener la 4-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (58,1 mg, 58,04 %).
- 10 EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{31}H_{30}Cl_2F_3N_3O + H [(M+H)^+]$ = 588,1791, hallado = 588,1788.

Ejemplo 88

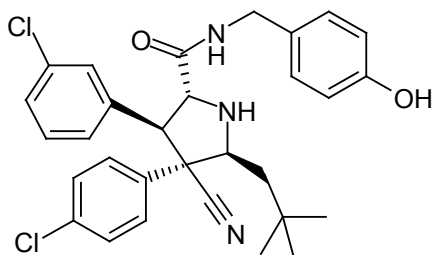
Obtención de la 3-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



P.M. = 588,498 $C_{31}H_{30}Cl_2F_3N_3O$

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, con 3-trifluorometilbencilamina (52,55 mg, 0,3 mmoles), HATU (76 mg, 0,2 mmoles) e iPr_2NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 ml) y se agita a t.amb. durante una noche para obtener la 3-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (26,2 mg, 26,2 %).
- 20 EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{31}H_{30}Cl_2F_3N_3O + H [(M+H)^+]$ = 588,1791, hallado = 588,1788.

- 25 Ejemplo 89
Obtención de la 4-hidroxi-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

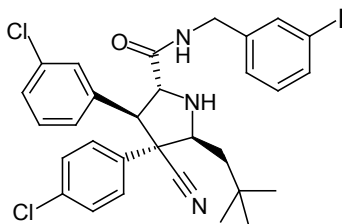


P.M. = 536,51 $C_{30}H_{31}Cl_2N_3O_2$

- 30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, con 4-hidroxi-bencilamina (36,9 mg, 0,3 mmoles), HATU (76 mg, 0,2 mmoles) e iPr_2NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH_2Cl_2 (2 ml) y se agita a t.amb. durante una noche para obtener la 4-hidroxi-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (45,1 mg, 45,0 %).
- 35 EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{30}H_{31}Cl_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$ = 536,1866, hallado = 536,1866.

Ejemplo 90

Obtención de la 3-yodo-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



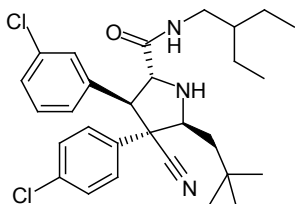
5 P.M. = 646,393 C₃₀H₃₀Cl₂I_N3O

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, con 3-yodobencilamina (68,92 mg, 0,3 mmoles), HATU (76 mg, 0,2 mmoles) e iPr₂NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml) y se agita a t.amb. durante una noche para obtener la 3-yodo-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (44,1 mg, 34,1 %).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₀H₃₀Cl₂I_N3O + H [(M+H)⁺]:646,0884, hallado = 646,0881.

15 **Ejemplo 91**

Obtención de la (2-etil-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



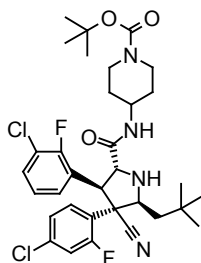
20 P.M. = 514,54 C₂₉H₃₇Cl₂N₃O

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, con 2-etilbutilamina (30,3 mg, 0,3 mmoles), HATU (76 mg, 0,2 mmoles) e iPr₂NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml) y se agita a t.amb. durante una noche para obtener la (2-etil-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (34 mg, 33,04 %).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₃₇Cl₂N₃O + H [(M+H)⁺]:514,2387, hallado = 514,2385.

Ejemplo 92

30 Obtención de la rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



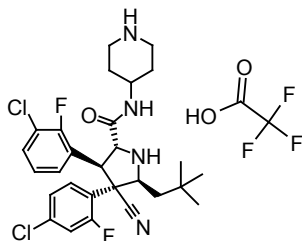
P.M. = 649,61 C₃₃H₄₀Cl₂F₂N₄O₃

35 De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante una noche la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 52c (1,8 g, 3,1 mmoles), con 4-amino-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (Aldrich, 931 mg, 4,65 g, 4,65 mmoles), HATU (2,12 g, 0,92 mmoles) e iPr₂NEt (2,7 ml, 15,5 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose un sólido blanco (0,758 g, 38%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₃H₄₀Cl₂F₂N₄O₃ + H [(M+H)⁺] = 649,2519, hallado = 649,2518.

Ejemplo 93

Obtención de la sal trifluoracetato de la piperidin-4-ilamida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



5

P.M. = 549,49 C₂₈H₃₂Cl₂F₂N₄O · C₂HF₃O₂

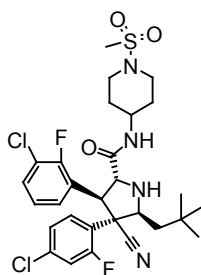
A una solución agitada de una mezcla de TFA/CH₂Cl₂ (5 ml/10 ml) se le añade el rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo 92, 510 mg, 0,79 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 15 min. Se elimina el disolvente y se seca el residuo, obteniéndose un sólido blanco después de precipitar en cloruro de metileno y acetato de etilo. 492 mg.

10

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₂Cl₂F₂N₄O + H [(M+H)⁺] = 549,1994, hallado = 549,1994.

Ejemplo 94

Obtención de la (1-metanosulfonylpiperidin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



20

P.M. = 627,58 C₂₉H₃₄Cl₂F₂N₄O₃S

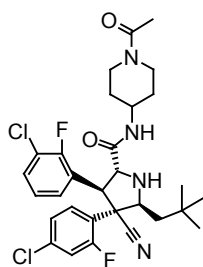
A una solución agitada de la sal trifluoracetato de la piperidin-4-ilamida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (80 mg, 0,10 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden cloruro de metanosulfonylo (14 µl, 0,18 mmoles) y trietilamina (84 µl, 0,61 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua, se separa la fase orgánica y se seca con sulfato sódico. Por eliminación del disolvente se forma un residuo en bruto, que se cromatografía en una máquina ISCO (EtOAc del 0 al 10 % en CH₂Cl₂), obteniéndose un sólido blanco. 53 mg.

25

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₃₄Cl₂F₂N₄O₃S + H [(M+H)⁺] = 627,1770, hallado = 627,1766.

Ejemplo 95

Obtención de la (1-metil-carbonil-piperidin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



P.M. = 591,53 C₃₀H₃₄Cl₂F₂N₄O₃

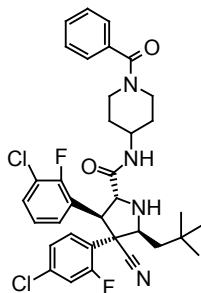
35

A una solución agitada de sal trifluoracetato de la piperidin-4-ilamida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (80 mg, 0,10 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden el anhídrido acético (18 µl, 0,18 mmoles) y trietilamina (84 µl, 0,61 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 1,5 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua, se separa la fase orgánica y se

seca con sulfato sódico. Por eliminación del disolvente se forma un residuo en bruto, que se cromatografía en una máquina ISCO (EtOAc del 0 al 10 % en CH₂Cl₂), obteniéndose un sólido blanco. 58 mg. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₀H₃₄Cl₂F₂N₄O₃ + H [(M+H)⁺] = 591,2100, hallado = 591,2099.

5 Ejemplo 96

Obtención de la (1-benzoil-piperidin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

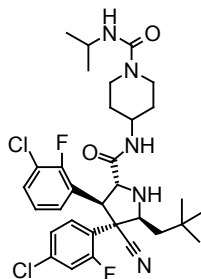


P.M. = 653,59 C₃₅H₃₆Cl₂F₂N₄O₂

- 10 A una solución agitada de sal trifluoracetato de la piperidin-4-ilamida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (80 mg, 0,10 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden cloruro de benzoilo (21 µl, 0,18 mmoles) y trietilamina (84 µl, 0,61 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua, se separa la fase orgánica y se seca con sulfato sódico. Por eliminación del disolvente se forma un residuo en bruto, que se cromatografía en una máquina ISCO (EtOAc del 0 al 10 % en CH₂Cl₂), obteniéndose un sólido blanco. 36 mg. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₅H₃₆Cl₂F₂N₄O₂ + H [(M+H)⁺] = 653,2256, hallado = 653,2253.

Ejemplo 97

- 20 Obtención de la isopropilamida del ácido rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-piperidina-1-carboxílico

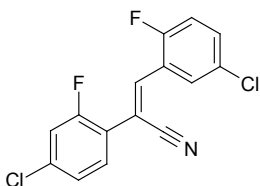


P.M. = 634,60 C₃₂H₃₉Cl₂F₂N₅O₂

- 25 A una solución agitada de la sal trifluoracetato de la piperidin-4-ilamida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (80 mg, 0,10 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden el isocianato de 2-propilo (18 µl, 0,18 mmoles) y trietilamina (84 µl, 0,61 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua, se separa la fase orgánica y se seca con sulfato sódico. Por eliminación del disolvente se forma un residuo en bruto, que se cromatografía en una máquina ISCO (EtOAc del 0 al 10 % en CH₂Cl₂), obteniéndose un sólido blanco.
- 30 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₂H₃₉Cl₂F₂N₅O₂ + H [(M+H)⁺] = 634,2520, hallado = 634,2522

Ejemplo 98a

Obtención del compuesto intermedio (Z)-3-(5-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo



P.M. = 310,13 C₁₅H₇Cl₂F₂N

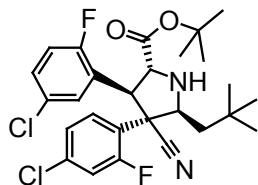
35

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1b, se hace reaccionar a 50°C durante 3 h el 4-cloro-2-fluorfenilacetronitrilo (2,8 g, 16,6 mmoles) con 5-cloro-2-fluorbenzaldehído (Alfa) (3,2 g, 19,9 mmoles), una solución metanólica (al 25 % en peso) de metóxido sódico (4,17 ml, 18 mmoles) en metanol (100 ml), obteniéndose (Z)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acrilonitrilo en forma de sólido blanco mate (3,5 g, 68,6%).

5

Ejemplo 98b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



10

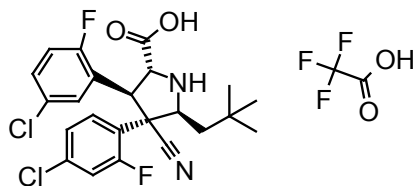
P.M. = 523,46 C₂₇H₃₀Cl₂F₂N₂O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1a (2,2 g, 10 mmoles), con (Z)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acrilonitrilo (2,46 g, 8 mmoles), obtenido en el ejemplo 98a, AgF (1,52 g, 12 mmoles) y trietilamina (2,78 ml, 20 mmoles) en diclorometano (1500 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (1,1 g, 26%).

15

Ejemplo 98c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



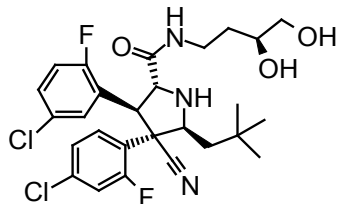
P.M. = 467,35 C₂₃H₂₂Cl₂F₂N₂O₂·C₂HF₃O₂

25

De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 98b (1,1 g, 2,1 mmoles) con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (1,1 g, 90%).

Ejemplo 98d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



35

P.M. = 554,46 C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

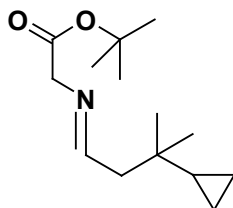
De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 98c (0,4 g, 0,68 mmoles) con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,3 g, 2,06 mmoles), HATU (0,47 g, 1,24 mmoles) e iPr₂NEt (0,6 ml, 3,44 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,36 g, 80%).

40

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺] = 554,1784, hallado = 554,1782.

Ejemplo 99a

Obtención del compuesto intermedio [3-ciclopropil-3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo

P.M. = 239,36 C₁₄H₂₅NO₂

5

Paso A

A una suspensión de CuI (7,61 g, 40 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) se le añade a -50°C durante un período de 15 min el bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M, 160 ml, 80 mmoles). Una vez finalizada la adición, se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 20 min. Después se baja la temperatura de la mezcla a -50°C y se añade una solución de isopropilidenomalonato de dietilo (50 ml) (Aldrich) (4 g, 20 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml). Se deja calentar lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 3 h. Se añade una solución acuosa saturada de NH₄Cl para interrumpir la reacción. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado para eliminar la mayor parte del tetrahidrofurano. Se extrae el residuo con acetato de etilo, dos veces. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:20, después 1:10), obteniéndose el 2-(1-ciclopropil-1-metil-etil)-malonato de dietilo en forma de aceite incoloro (4,3 g, 89%).

15

Paso B

A una solución del 2-(1-ciclopropil-1-metil-etil)-malonato de dietilo (4,3 g, 17,8 mmoles) en DMSO (30 ml) se le añade LiCl (1,5 g, 35,6 mmoles) y H₂O (0,3 ml, 17,8 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 170°C durante 4 h, después se vierte sobre agua-hielo y se extrae con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra, obteniéndose el 3-ciclopropil-3-metil-butirato de etilo en forma de aceite incoloro (2 g, 66%).

20

Paso C

A una solución de 3-ciclopropil-3-metil-butirato de etilo (2 g, 11,75 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) se le añade a 0°C en atmósfera de nitrógeno una solución (1 M) de LiAlH₄ (23,5 ml, 23,5 mmoles) en tetrahidrofurano. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h, después se vierte sobre agua-hielo. Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, una solución acuosa de HCl, salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:10, después 1:5), obteniéndose el 3-ciclopropil-3-metil-butan-1-ol en forma de aceite incoloro (0,7 g, 46%).

30

Paso D

A una solución de cloruro de oxalilo (0,75 g, 5,9 mmoles) (Aldrich) en diclorometano (30 ml) se le añade por goteo a -78°C una solución de sulfóxido de dimetilo (0,84 ml, 11,8 mmoles) en diclorometano (5 ml). Después de 5 min se añade por goteo una solución de 3-ciclopropil-3-metil-butan-1-ol (0,69 g, 5,4 mmoles) en diclorometano (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 15 min. Se añade la trietilamina (2,7 ml, 19,4 mmoles), se calienta lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Se añade agua. Se separan las fases orgánicas y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con HCl del 10%, una solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el 3-ciclopropil-3-metil-butiraldehído en forma de aceite ligeramente amarillo (rendimiento = 0,68 g, 98%).

35

40

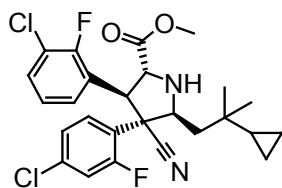
Paso E

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 5 h el éster de tert-butilo de la glicina (0,65 g, 5 mmoles) con 3-ciclopropil-3-metil-butiraldehído (0,68 g, 5,3 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el [3-ciclopropil-3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (0,9 g, 75%).

45

50 Ejemplo 99b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

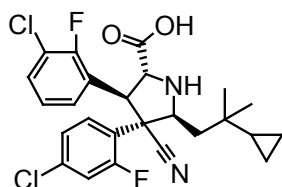


P.M. = 507,41 C₂₆H₂₆Cl₂F₂N₂O₂

5 A una solución de [3-ciclopropil-3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 99a (0,9 g, 3,76 mmoles), y (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (1,16 g, 3,76 mmoles), obtenido en el ejemplo 52a, en diclorometano (100 ml) se le añaden la trietilamina (0,76 g, 7,5 mmoles) y AgF (0,47 g, 3,76 mmoles), en una porción. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la mezcla con una solución saturada de NH₄Cl y se extrae con CH₂Cl₂. Se separa la fase orgánica, se filtra a través de Celite, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se disuelve el residuo con metanol (40 ml) y se le añade DBU (3 ml). Se calienta la mezcla a 100°C durante 5 h, se enfría a temperatura ambiente y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se seca con MgSO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc: hexanos = 1:5, 1:3), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en forma de espuma blanca (0,95 g, 50%).

15 Ejemplo 99c

Obtención del compuesto intermedio ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

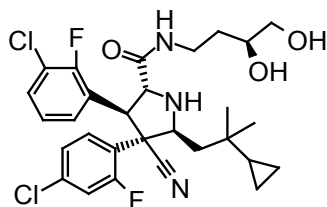


P.M. = 493,39 C₂₅H₂₄Cl₂F₂N₂O₂

20 Al rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de metilo, obtenido en el ejemplo 99b (0,95 g, 1,87 mmoles), en tetrahidrofurano (40 ml) se le añaden una solución acuosa (20 ml) de NaOH (0,15 g, 3,7 mmoles) y metanol (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se ajusta el pH de la mezcla a 5 con una solución acuosa de HCl. Se concentra la mezcla. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con MgSO₄, se concentra y se tritura con diclorometano y hexanos, obteniéndose el ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,78 g, 80%).

30 Ejemplo 99d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



P.M. = 580,51 C₂₉H₃₃Cl₂F₂N₃O₃

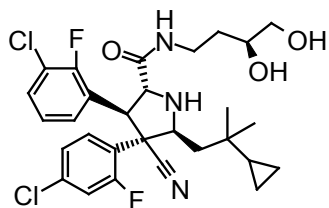
35 De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c y 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h el ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico obtenido en el ejemplo 99c (0,41 g, 0,83 mmoles) con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,36 g, 2,5 mmoles), HATU (0,57 g, 1,5 mmoles) e iPr₂NET (0,43 ml, 2,5 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,33 g, 70%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₃₃Cl₂F₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺] = 580,1940, hallado = 580,1936.

45

Ejemplo 99e

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

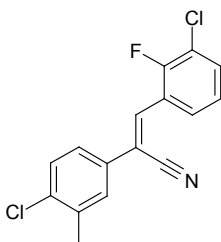


5 P.M. = 580,51 C₂₉H₃₃Cl₂F₂N₃O₃

Se separa la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,3 g) por cromatografía SFC quiral, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (0,11 g, 37%) y la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (0,11 g, 37%).
EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₃₃Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 580,1940, hallado = 580,1941.

15 **Ejemplo 100a**

Obtención del compuesto intermedio (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-3-metil-fenil)-acrilonitrilo



P.M. = 306,17 C₁₆H₁₀Cl₂FN

20 Paso A

De manera similar al método descrito en el ejemplo 57, paso A, se hace reaccionar el alcohol 4-cloro-2-metilbencílico (PLATTE) (1,69 g, 11 mmoles) con cloruro de tionilo (20 ml), obteniéndose el cloruro de 4-cloro-2-metilbencilo en forma de aceite incoloro (1,83 g, 97%).

25 Paso B

De manera similar al método descrito en el ejemplo 57, paso B, se hace reaccionar a 100°C durante 1 h el cloruro de 4-cloro-2-metilbencilo (1,83 g, 10 mmoles) con KCN (1,76 g, 27 mmoles) en etanol (13 ml) y agua (10 ml), obteniéndose el cianuro de 4-cloro-2-metilbencilo en forma de aceite amarillo (1,2 g, 69%)

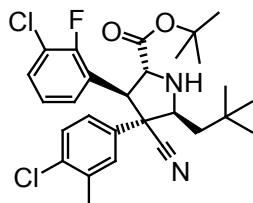
30 Paso C

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1b, se hace reaccionar a 50°C durante 3 h el cianuro de 4-cloro-2-metilbencilo (1,2 g, 7,2 mmoles) con 3-cloro-2-fluorbenzaldehído (1,38 g, 8,7 mmoles), una solución metanólica (al 25 % en peso) de metóxido sódico (1,82 ml, 8 mmoles) en metanol (50 ml), obteniéndose (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-3-metil-fenil)-acrilonitrilo en forma de sólido blanco (2,0 g, 91%).

35

Ejemplo 100b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

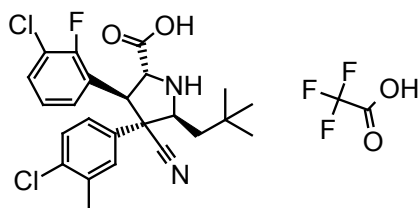


40 P.M. = 519,49 C₂₈H₃₃Cl₂N₂O₂

5 A una solución de [3-ciclopropil-3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 1a (0,93 g, 7,3 mmoles), y una solución de [3-ciclopropil-3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 99a (1,6 g, 7,3 mmoles), y (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (1,5 g, 4,9 mmoles), obtenido en el ejemplo 100a, en diclorometano (100 ml) se les añade la trietilamina (1,7 g, 12 mmoles) y AgF (0,9 g, 7,3 mmoles), en una porción. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se trata la mezcla con una solución saturada de NH₄Cl y se extrae con CH₂Cl₂. Se separa la fase orgánica, se filtra a través de Celite, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se disuelve el residuo con tert-butanol (30 ml) y se le añade DBU (5 ml). Se calienta la mezcla a 100°C durante 18 h, se enfría a temperatura ambiente y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se seca con MgSO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:10, después 1:5), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (2 g, 80%).

Ejemplo 100c

15 Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



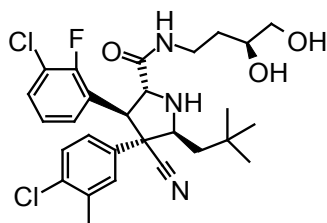
P.M. = 463,38 C₂₄H₂₅Cl₂FN₂O₂·C₂HF₃O₂

20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 100b (2,0 g, 3,8 mmoles), con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (1,88 g, 85%).

25

Ejemplo 100d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



30

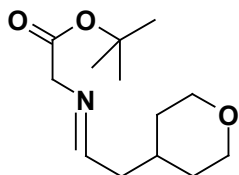
P.M. = 550,50 C₂₈H₃₄Cl₂FN₃O₃

35 De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 100c (0,44 g, 0,76 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,33 g, 2,3 mmoles), HATU (0,52 g, 1,37 mmoles) e iPr₂NEt (0,66 ml, 3,8 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,26 g, 64%). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₄Cl₂FN₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 550,2034, hallado = 550,2034.

40

Ejemplo 101a

Obtención del compuesto intermedio [2-(tetrahidro-piran-4-il)-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo

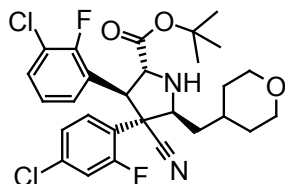


P.M. = 241,33 C₁₃H₂₃NO₃

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 5 h el éster de tert-butilo de la glicina (0,65 g, 5 mmoles) con (tetrahidro-piran-4-il)-acetaldehído (Pharmacore) (0,64 g, 5 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el [2-(tetrahidro-piran-4-il)-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (0,43 g, 33%).

Ejemplo 101b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

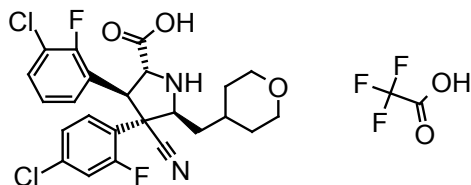


P.M. = 551,47 C₂₈H₃₀Cl₂F₂N₂O₃

De manera similar al método descrito en el ejemplo 100b, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [2-(tetrahidro-piran-4-il)-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 100a (0,43 g, 1,8 mmoles) con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (0,31 g, 1 mmol), obtenido en el ejemplo 52a, AgF (0,19 g, 1,5 mmoles) y trietilamina (0,46 g, 4,5 mmoles) en diclorometano (50 ml), después se hace reaccionar a 100°C durante 8 h con DBU en tert-butanol, obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco (0,45 g, 82%).

Ejemplo 101c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico

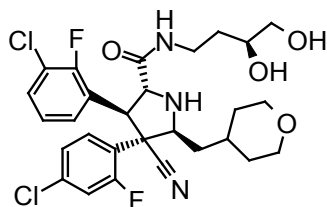


P.M. = 495,36 C₂₄H₂₂Cl₂F₂N₂O₃·C₂HF₃O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 101b (0,45 g, 0,81 mmoles) con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,4 g, 80%).

Ejemplo 101d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico



P.M. = 582,47 C₂₈H₃₁Cl₂F₂N₃O₄

De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c y 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 101c (0,15 g, 0,25 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,11 g, 0,74 mmoles), HATU (0,17 g, 0,44 mmoles) e iPr₂NEt (0,21 ml, 1,2 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de

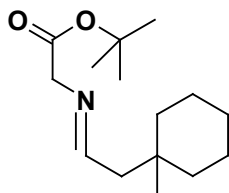
HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,25 g, 80%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₁Cl₂F₂N₃O₄ + H [(M+H)⁺] = 582,1733, hallado = 582,1731.

5

Ejemplo 102a

Obtención del compuesto intermedio [2-(1-metil-ciclohexil)-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo



P.M. = 253,39 C₁₅H₂₇NO₂

10

Paso A

A una suspensión de NaH (al 60%, 3 g, 74 mmoles) en DME (100 ml) se le añade el (dimetoxifosfonil)acetato de metilo (Aldrich) (11,3 g, 61,8 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 40 min, después se le añade la ciclohexanona (6,07 g, 61,8 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se añade una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae la mezcla con acetato de etilo, dos veces. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:10), obteniéndose el ciclohexilideno-acetato de metilo en forma de aceite incoloro (6,4 g, 67%).

15

Una transformación similar se ha descrito en Bruckner, R. y col., en Eur. J. Org. Chem. 2119-2133, 2006, se aplican los procedimientos descritos sin modificación.

20

Paso B

A una suspensión de CuI (7,61 g, 40 mmoles) en éter de etilo anhidro (20 ml) se le añade a 0°C una solución (1,6 M) de MeLi (50 ml, 80 mmoles) en éter de etilo. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 10 min. Se evapora el disolvente a presión reducida y se añade diclorometano (20 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se agita la mezcla durante 5 min. Se evapora el disolvente otra vez. Al residuo se le añade diclorometano (20 ml) y se baja la temperatura de la mezcla a -78°C. A la mezcla se le añaden clorotrimetilsilano (4,3 g, 40 mmoles) y una solución de ciclohexilideno-acetato de metilo (3,1 g, 20 mmoles) en diclorometano (20 ml). Se deja calentar lentamente la mezcla reaccionante a 0°C y se agita durante 1 h. Para interrumpir la reacción se añade una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se extrae la mezcla con éter de etilo, dos veces. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:5), obteniéndose el (1-metil-ciclohexil)-acetato de metilo en forma de aceite incoloro (3,3 g, 97%).

25

30

Una transformación similar se ha descrito en Yamamoto, Y. y col., en Tetrahedron Letter **44**, 4265-4266, 2003; se aplican los procedimientos descritos sin modificación.

35

Paso C

A una solución de (1-metil-ciclohexil)-acetato de metilo (3,3 g, 19,4 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se le añade a 0°C en atmósfera de nitrógeno una solución (1 M) de LiAlH₄ (29 ml, 29 mmoles) en tetrahidrofurano. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h, después se vierte sobre agua-hielo. Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, una solución acuosa de HCl, salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:4), obteniéndose el 2-(1-metil-ciclohexil)-etanol en forma de aceite incoloro (2,2 g, 80%).

40

Paso D

A una solución de cloruro de oxalilo (2,18 g, 17,2 mmoles) (Aldrich) en diclorometano (12 ml) se le añade por goteo a -78°C una solución de sulfóxido de dimetilo (2,44 ml, 34,3 mmoles) en diclorometano (8 ml). Después de 5 min, se añade por goteo una solución de 2-(1-metil-ciclohexil)-etanol (2,2 g, 15,6 mmoles) en diclorometano (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 15 min. Se añade trietilamina (7,8 ml, 56 mmoles), se calienta lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Se añade agua. Se separan las fases orgánicas y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con HCl del 10%, una solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra, obteniéndose el (1-metil-ciclohexil)-acetaldehído en forma de aceite ligeramente amarillo (rendimiento = 2 g, 91%).

50

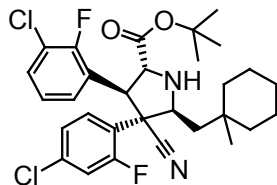
Paso E

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el éster de tert-butilo de la glicina (1,87 g, 14,3 mmoles) con (1-metil-ciclohexil)-acetaldehído (2,9 g, 14,3 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el [2-(1-metil-ciclohexil)-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (3,4 g, 95%).

55

Ejemplo 102b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



5

P.M. = 563,52 C₃₀H₃₄Cl₂F₂N₂O₂

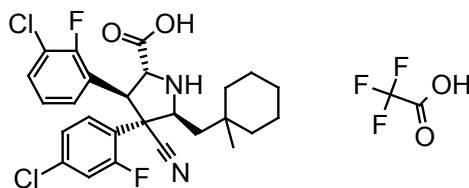
De manera similar al método descrito en el ejemplo 100b, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [2-(1-metil-ciclohexil)-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 101a (2,55 g, 10 mmoles) con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (2,5 g, 8 mmoles), obtenido en el ejemplo 52a, AgF (1,55 g, 12,3 mmoles) y trietilamina (2,8 ml, 20 mmoles) en diclorometano (150 ml), después se hace reaccionar a 100°C durante 18 h con DBU (10 ml) en tert-butanol (50 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido ligeramente amarillo (3 g, 66%).

10

15

Ejemplo 102c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico



20

P.M. = 507,41 C₂₆H₂₆Cl₂F₂N₂O₂·C₂HF₃O₂

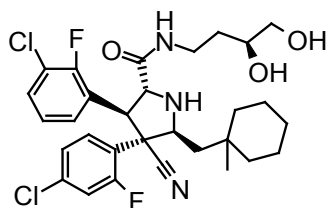
De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 102b (3 g, 5,3 mmoles) con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate (3,3 g, 100%).

25

Ejemplo 102d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico

30



P.M. = 594,53 C₃₀H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c y 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 102c (0,5 g, 0,8 mmoles) con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,35 g, 2,41 mmoles), HATU (0,55 g, 1,45 mmoles) e iPr₂NEt (0,70 ml, 4,0 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,22 g, 46%).

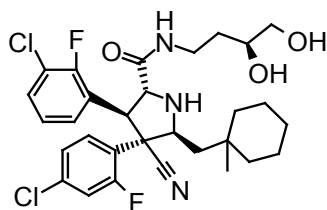
35

40

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₀H₃₅Cl₂F₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺] = 594,2097, hallado = 594,2094.

Ejemplo 102e

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico

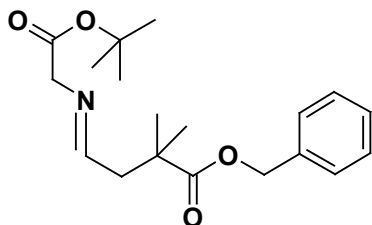


P.M. = 594,53 C₃₀H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

- 5 Se separa la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,18 g) por cromatografía SFC quiral, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (78 mg, 71%) y la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (80 mg, 73%).
- 10 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₀H₃₅Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 594,2097, hallado = 594,2094.

Ejemplo 103a

- 15 Obtención del compuesto intermedio 4-[(E)-tert-butoxicarbonilmetilimino]-2,2-dimetil-butirato de bencilo



P.M. = 333,43 C₁₉H₂₇NO₄

Paso A

- 20 Se calienta a reflujo durante 2 h una mezcla de 2,2-dimetilbutirolactona (6,84 g, 60 mmoles) y KOH (3,36 mmoles) en H₂O (60 ml). Se enfría la solución a temperatura ambiente y se concentra a sequedad, obteniéndose la sal monopotásica del ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-butanoico en forma de sólido blanco (10,2 g, 100%).

Paso B

- 25 A una mezcla de la sal monopotásica del ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-butanoico (60 mmoles) y bromuro de bencilo (8,55 ml, 72 mmoles) se le añaden NaI (10,8 g, 72 mmoles) y K₂CO₃ (8,29 g, 60 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 18 h. Se filtra el precipitado y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (EtOAc:hexanos = 1:2), obteniéndose el 4-hidroxi-2,2-dimetil-butirato de bencilo en forma de aceite incoloro (9 g, 67%)

- 30 Estas mismas transformaciones se han publicado en EP-246529; se aplican los procedimientos descritos sin modificación.

Paso C

- 35 A una solución de cloruro de oxalilo (2,8 ml, 22 mmoles) (Aldrich) en diclorometano (40 ml) se le añade por goteo a -78°C una solución de sulfóxido de dimetilo (3,1 ml, 44 mmoles) en diclorometano (5 ml). Después de 5 min se añade por goteo una solución de 4-hidroxi-2,2-dimetil-butirato de bencilo (4,5 g, 20 mmoles) en diclorometano (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 15 min. Se añade trietilamina (10 ml, 72 mmoles) y se calienta lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Se añade agua. Se separan las fases orgánicas y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con HCl del 10%, una solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el 2,2-dimetil-4-oxo-butirato de bencilo en forma de aceite incoloro (rendimiento = 2,9 g, 66%).

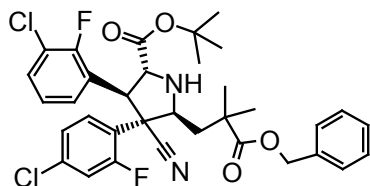
Paso D

- 45 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el éster de tert-butilo de la glicina (1,72 g, 13,2 mmoles) con 2,2-dimetil-4-oxo-butirato de bencilo (4,1 g, 13,2 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el 4-[(E)-tert-butoxicarbonilmetilimino]-2,2-dimetil-butirato de bencilo en forma de aceite incoloro (4,1 g, 93%).

50

Ejemplo 103b

Obtención del compuesto intermedio *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-(2-benciloxicarbonil-2-metil-propil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de *tert*-butilo

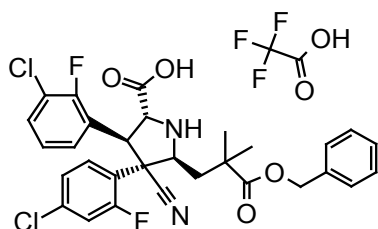


5 P.M. = 643,56 C₃₄H₃₄Cl₂F₂N₂O₄

De manera similar al método descrito en el ejemplo 100b se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el 4-[(*E*)-*tert*-butoxicarbonilmetilimino]-2,2-dimetil-butirato de bencilo, obtenido en el ejemplo 103a (4,1 g, 12,3 mmoles), con (*Z*)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (2,5 g, 8 mmoles), obtenido en el ejemplo 52a, AgF (1,55 g, 12,3 mmoles) y trietilamina (2,5 g, 24 mmoles) en diclorometano (150 ml), después se hace reaccionar a 100°C durante 4 h con DBU (4 ml) en *tert*-butanol (40 ml), obteniéndose el *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-(2-benciloxicarbonil-2-metil-propil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de *tert*-butilo en forma de goma ligeramente amarilla (0,98 g, 19%).

Ejemplo 103c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-(2-benciloxicarbonil-2-metil-propil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico

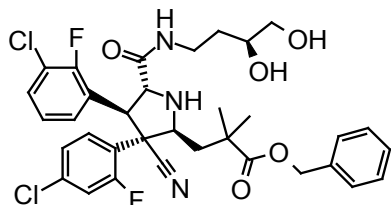


20 P.M. = 587,46 C₃₀H₂₆Cl₂F₂N₂O₄·C₂HF₃O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-(2-benciloxicarbonil-2-metil-propil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de *tert*-butilo, obtenido en el ejemplo 103b (0,98 g, 1,6 mmoles), con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-(2-benciloxicarbonil-2-metil-propil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico en forma de goma blanca (0,94 g, 86%).

Ejemplo 103d

Obtención de la ((*S*)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-(2-benciloxicarbonil-2-metil-propil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico



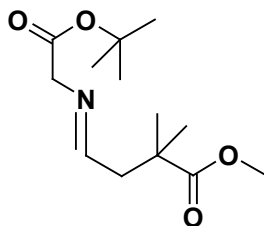
30 P.M. = 674,57 C₃₄H₃₅Cl₂F₂N₃O₅

De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c y 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-(2-benciloxicarbonil-2-metil-propil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 103c (0,94 g, 1,34 mmoles), con 2-((*S*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,58 g, 4,0 mmoles), HATU (0,92 g, 2,41 mmoles) e iPr₂NEt (1,17 ml, 6,7 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahydrofurano, obteniéndose la ((*S*)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-(2-benciloxicarbonil-2-metil-propil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,2 g, 22%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₄H₃₅Cl₂F₂N₃O₅ + H [(M+H)⁺] = 674,1995, hallado = 674,1991.

Ejemplo 104a

Obtención del compuesto intermedio 4-[(E)-tert-butoxicarbonilmetilimino]-2,2-dimetil-butirato de metilo

P.M. = 257,33 C₁₃H₂₃NO₄

5

Paso A

Se calienta a reflujo durante 2 h una mezcla de 2,2-dimetilbutirolactona (6,84 g, 60 mmoles) y KOH (3,36 g) en H₂O (60 ml). Se enfría la solución a temperatura ambiente y se acidifica a pH 5 con una solución acuosa de HCl. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, tres veces. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄, se concentran a presión reducida, obteniéndose el ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-butanoico en forma de aceite incoloro (4 g, 51%).

10

Paso B

A una mezcla del ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-butanoico (2,2 g, 16,6 mmoles) en éter de etilo (16 ml) y metanol (24 ml) se le añade a 0°C una solución (2,0 M) de trimetilsilildiazometano (Aldrich) (12,5 ml, 25 mmoles) en hexano. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h. Se evaporan los disolventes. Se recoge el residuo en acetato de etilo, se lava con una solución acuosa diluida de HCl, una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra, obteniéndose el 4-hidroxi-2,2-dimetil-butirato de metilo en forma de aceite incoloro (1,5 g, 62%).

15

20

Paso C

A una solución de cloruro de oxalilo (1,09 ml, 12,5 mmoles) (Aldrich) en diclorometano (20 ml) se le añade por goteo a -78°C una solución de sulfóxido de dimetilo (1,77 ml, 25 mmoles) en diclorometano (5 ml). Después de 5 min, se añade por goteo una solución de 4-hidroxi-2,2-dimetil-butirato de metilo (1,5 g, 11,3 mmoles) en diclorometano (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 15 min. Se añade trietilamina (5,7 ml, 41 mmoles), se calienta lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Se añade agua. Se separan las fases orgánicas y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con HCl del 10%, una solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra, obteniéndose el 2,2-dimetil-4-oxo-butirato de metilo en forma de aceite ligeramente amarillo (rendimiento = 1,2 g, 81%).

25

30

Paso D

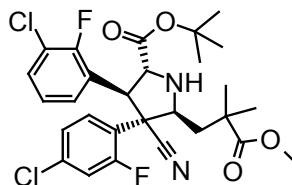
De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el éster de tert-butilo de la glicina (1,09 g, 8,32 mmoles) con 2,2-dimetil-4-oxo-butirato de metilo (1,2 g, 8,32 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el 4-[(E)-tert-butoxicarbonilmetilimino]-2,2-dimetil-butirato de metilo en forma de aceite incoloro (2,1 g, 100%).

35

Ejemplo 104b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-metoxycarbonil-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

40

P.M. = 567,47 C₂₈H₃₀Cl₂F₂N₂O₄

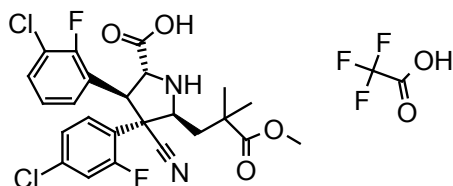
De manera similar al método descrito en el ejemplo 100b, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el 4-[(E)-tert-butoxicarbonilmetilimino]-2,2-dimetil-butirato de metilo, obtenido en el ejemplo 104a (2,1 g, 8,3 mmoles), con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (2,05 g, 6,7 mmoles), obtenido en el ejemplo 52a, AgF (1,27 g, 10 mmoles) y trietilamina (2,3 ml, 17 mmoles) en diclorometano (150 ml), después se hace reaccionar a 100°C durante 2 h con DBU (2 ml) en tert-butanol (10 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-metoxycarbonil-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco (0,75 g, 20%).

45

50

Ejemplo 104c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-metoxicarbonil-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

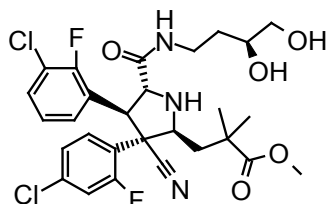


5 P.M. = 511,36 C₂₄H₂₂Cl₂F₂N₂O₄·C₂HF₃O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-metoxicarbonil-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 104b (0,7 g, 1,23 mmoles) con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-metoxicarbonil-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,75 g, 97%).

Ejemplo 104d

15 Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-metoxicarbonil-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



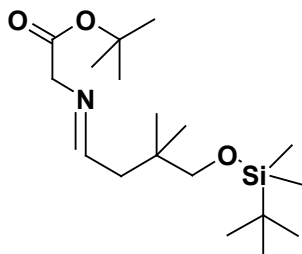
P.M. = 598,47 C₂₈H₃₁Cl₂F₂N₃O₅

20 De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c y 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-metil-2-fenoxicarbonil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 104c (0,75 g, 1,26 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,52 g, 3,6 mmoles), HATU (0,82 g, 2,16 mmoles) e iPr₂NEt (1,04 ml, 6 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-metil-2-fenoxicarbonil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,45 g, 56%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₁Cl₂F₂N₃O₅+ H [(M+H)⁺] = 598,1682, hallado = 598,1679.

Ejemplo 105a

30 Obtención del compuesto intermedio [4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo



P.M. = 343,59 C₁₈H₃₇NO₃Si

35 Paso A

Se añade una mezcla de 2,2-dimetil-propano-1,3-diol (Aldrich) (10 g, 96 mmoles) e imidazol (9,8 g, 140 mmoles) en diclorometano (200 ml) al tert-butildimetilclorosilano (15,9 g, 10,6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añade agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el 3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-propan-1-ol en forma de aceite incoloro (20,4 g, 97%).

40

Paso B

A una solución de 3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-propan-1-ol (20,4 g, 93 mmoles) y trietilamina (26 g, 186 mmoles) en diclorometano (200 ml) se le añade a 0°C una solución de cloruro de metanosulfonilo (Aldrich) (8,69 ml, 112 mmoles) en diclorometano (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 2 h. Se añade agua. Se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa diluida de HCl, una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el metanosulfonato de 3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-propilo en forma de aceite amarillo (24 g, 87%).

Paso C

A una solución de metanosulfonato de 3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-propilo (5 g, 16,8 mmoles) en sulfóxido de dimetilo anhidro (50 ml) se le añade el KCN (2,85 g, 44 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante 16 h. Se enfría la mezcla y se añade agua. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, dos veces. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:4), obteniéndose el 4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-butironitrilo en forma de aceite amarillo (2,2 g, 57%).

Paso D

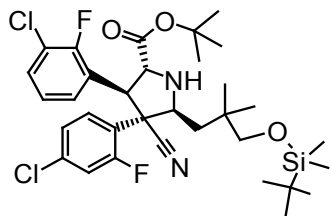
A una solución de 4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-butironitrilo (2,2 g, 9,67 mmoles) (Aldrich) en diclorometano (20 ml) se le añade por goteo a -78°C una solución (1 M) de DIBAL (10,6 ml, 10,6 mmoles) en tolueno. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 3 h. Se vierte la mezcla sobre una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:4), obteniéndose el 4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-butiraldehído en forma de aceite incoloro (rendimiento = 0,84 g, 38%).

Paso E

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el éster de tert-butilo de la glicina (0,52 g, 3,64 mmoles) con 4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-butiraldehído (0,84 g, 3,64 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el [4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (1,25 g, 100%).

Ejemplo 105b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-propil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

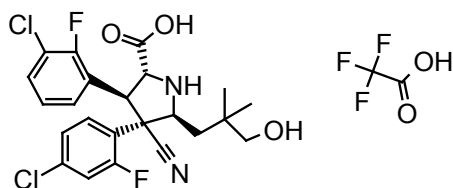


P.M. = 653,72 C₃₃H₄₄Cl₂F₂N₂O₃Si

De manera similar al método descrito en el ejemplo 100b, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 105a (1,25 g, 3,64 mmoles), con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (0,93 g, 3 mmoles), obtenido en el ejemplo 52a, AgF (0,57 g, 4,5 mmoles) y trietilamina (1,05 ml, 7,5 mmoles) en diclorometano (100 ml), después se hace reaccionar a 100°C durante 2 h con DBU (3,6 ml) en tert-butanol (15 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-propil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco (1,2 g, 61%).

Ejemplo 105c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

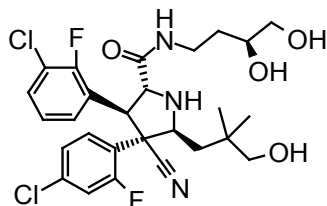


P.M. = 483,35 C₂₃H₂₂Cl₂F₂N₂O₃·C₂HF₃O₂

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[3-(tert-butil-dimetil-silanilo)-2,2-dimetil-propil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 105b (1,1 g, 1,68 mmoles), con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (1 g, 100%).

Ejemplo 105d

- Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



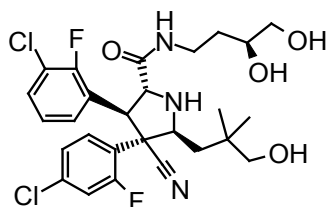
P.M. = 570,46 C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₄

- De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c y 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 105c (1 g, 1,67 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,73 g, 5 mmoles), HATU (1,14 g, 3 mmoles) e iPr₂NEt (1,46 ml, 8,4 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,3 g, 64%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₄ + H [(M+H)⁺] = 570,1733, hallado = 570,1731.

Ejemplo 105e

- Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

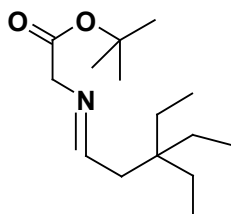


P.M. = 570,46 C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₄

- Se separa la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,24 g) por cromatografía SFC quiral, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (102 mg, 43%) y la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (93 mg, 39%).
- EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₄ + H [(M+H)⁺] = 570,1733, hallado = 570,1730.

Ejemplo 106a

Obtención del compuesto intermedio [3,3-dietil-pent-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo



P.M. = 255,40 C₁₅H₂₉NO₂

Paso A

A una solución de malonato de dimetilo (10 g, 75 mmoles), 3-pentanona (6,5 g, 75 mmoles) y piridina (7,9 g, 100 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (300 ml) se le añade a 0°C una solución (1 M) de TiCl₄ (100 ml, 100 mmoles) diclorometano durante un período de 1 h. Una vez finalizada la adición, se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 18 h. Se añade agua para interrumpir la reacción. Se extrae la mezcla con éter de etilo. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:20), obteniéndose el 2-(1-etil-propilideno)-malonato de dimetilo en forma de aceite ligeramente amarillo (7 g, 46%).

Paso B

A una suspensión de CuI (7,61 g, 40 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) se le añade a -50°C el cloruro de etilmagnesio (2 M, 40 ml, 80 mmoles) durante un período de 15 min. Una vez finalizada la adición, se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 20 min. Después se baja la temperatura de la mezcla a -50°C y se le añade una solución (50 ml) de 2-(1-etil-propilideno)-malonato de dimetilo (3,5 g, 17,5 mmoles) en tetrahidrofurano. Se deja calentar lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 3 h. Se añade una solución acuosa saturada de NH₄Cl para interrumpir la reacción. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado para eliminar la mayor parte del tetrahidrofurano. Se extrae el residuo con acetato de etilo, dos veces. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:30), obteniéndose 2-(1,1-dietil-propil)-malonato de dimetilo en forma de aceite incoloro (2,6 g, 57%).

Paso C

A una solución de 2-(1,1-dietil-propil)-malonato de dimetilo (2,5 g, 11 mmoles) en DMSO (30 ml) se le añaden LiCl (0,91 g, 21,6 mmoles) y H₂O (0,19 ml, 11 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 170°C durante 4 h, después se vierte sobre agua-hielo y se extrae con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra, obteniéndose el 3,3-dietil-pentanoato de metilo en forma de aceite amarillo (1,9 g, 100%).

Paso D

A una solución de 3,3-dietil-pentanoato de metilo (1,9 g, 11 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se le añade a 0°C en atmósfera de nitrógeno una solución (2 M) de LiAlH₄ (9 ml, 18 mmoles) en tetrahidrofurano. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h, después se vierte sobre agua-hielo. Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, una solución acuosa de HCl, salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra, obteniéndose el 3,3-dietil-pentan-1-ol en forma de aceite amarillo (1,4 g, 90%).

Paso E

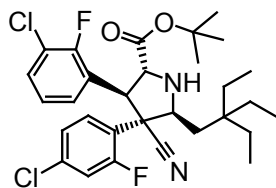
A una solución de cloruro de oxalilo (0,86 ml, 9,9 mmoles) (Aldrich) en diclorometano (20 ml) se le añade por goteo a -78°C una solución de sulfóxido de dimetilo (1,4 ml, 19,8 mmoles) en diclorometano (5 ml). Después de 5 min, se añade por goteo una solución de 3,3-dietil-pentan-1-ol (1,3 g, 9 mmoles) en diclorometano (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 15 min. Se añade trietilamina (4,5 ml, 32 mmoles), se calienta lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Se añade agua. Se separan las fases orgánicas y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con HCl del 10%, una solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el 3,3-dietil-pentanal en forma de aceite amarillo (rendimiento = 1 g, 78%).

Paso F

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 5 h el éster de tert-butilo de la glicina (0,92 g, 7 mmoles) con 3,3-dietil-pentanal (1 g, 7 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el [3,3-dietil-pent-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (1,8 g, 100%).

Ejemplo 106b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dietil-butil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



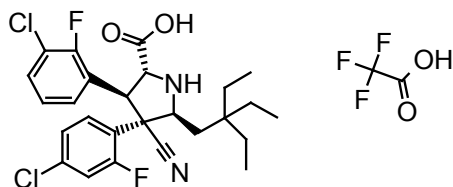
P.M. = 507,41 C₂₆H₂₆Cl₂F₂N₂O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 100b, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [3,3-dietil-pent-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 106a (1,8 g, 7 mmoles), con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (1,74 g, 5,6 mmoles), obtenido en el ejemplo 52a, AgF (1,1 g, 8,6 mmoles) y trietilamina (1,95 ml, 14 mmoles) en diclorometano (150 ml), después se hace reaccionar a 100°C

durante 2 h con DBU (7 ml) en tert-butanol (30 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dietil-butil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de goma blanca (1,8 g, 57%).

5 Ejemplo 106c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dietil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico



P.M. = 509,43 C₂₆H₂₈Cl₂F₂N₂O₂·C₂HF₃O₂

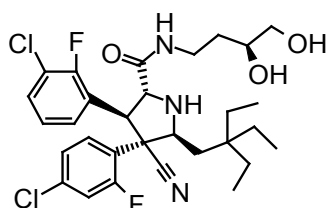
10

De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dietil-butil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 106b (1,8 g, 3,2 mmoles) con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dietil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido ligeramente amarillo (2 g, 100%).

15

Ejemplo 106d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dietil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico



P.M. = 596,54 C₃₀H₃₇Cl₂F₂N₃O₃

20

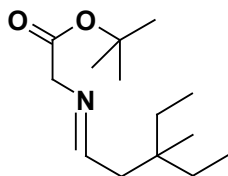
De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c y 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dietil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 106c (0,5 g, 0,8 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,35 g, 2,4 mmoles), HATU (0,55 g, 1,4 mmoles) e iPr₂NEt (0,7 ml, 4 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dietil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,33 g, 70%). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₀H₃₇Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 596,2253, hallado = 596,2254.

25

30

Ejemplo 107a

Obtención del compuesto intermedio [3-etil-3-metil-pent-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo



P.M. = 241,38 C₁₄H₂₇NO₂

35

Paso A

A una suspensión de CuI (5,7 g, 30 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) se le añade a -50°C el cloruro de metilmagnesio (3 M, 20 ml, 60 mmoles) durante un período de 15 min. Una vez finalizada la adición, se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 20 min. Se baja la temperatura de la mezcla a -50°C y se le añade una solución de 2-(1-etil-propilideno)-malonato de dimetilo (3 g, 15 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml), obtenido en el ejemplo 106a, paso A. Se deja calentar lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 1 h. Para interrumpir la reacción se añade una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado para eliminar la mayor parte del tetrahidrofurano. Se extrae el residuo con acetato de etilo, dos veces. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran. Se purifica el

40

residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:30), obteniéndose el 2-(1-etil-1-metil-propil)-malonato de dimetilo en forma de aceite incoloro (3 g, 93%).

Paso B

- 5 A una solución de 2-(1-etil-1-metil-propil)-malonato de dimetilo (3 g, 14 mmoles) en DMSO (30 ml) se le añaden LiCl (1,2 g, 28 mmoles) y H₂O (0,25 ml, 14 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 170°C durante 3 h, después se vierte sobre agua-hielo y se extrae con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra, obteniéndose el 3-etil-3-metil-pentanoato de metilo en forma de aceite amarillo (1,5 g, 68%).

10

Paso C

- 15 A una solución de 3-etil-3-metil-pentanoato de metilo (1,5 g, 9,4 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) se le añade a 0°C en atmósfera de nitrógeno una solución (2 M) de LiAlH₄ (5 ml, 10 mmoles) en tetrahidrofurano. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h, después se vierte sobre agua-hielo. Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, una solución acuosa de HCl, salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra, obteniéndose el 3-etil-3-metil-pentan-1-ol en forma de aceite amarillo (1,3 g, 100%).

Paso D

- 20 A una solución de cloruro de oxalilo (0,96 ml, 11 mmoles) (Aldrich) en diclorometano (20 ml) se le añade por goteo a -78°C una solución de sulfóxido de dimetilo (1,56 ml, 22 mmoles) en diclorometano (5 ml). Después de 5 min, se añade por goteo una solución de 3-etil-3-metil-pentan-1-ol (1,3 g, 10 mmoles) en diclorometano (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 15 min. Se añade trietilamina (5 ml, 36 mmoles), se calienta lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Se añade agua. Se separan las fases orgánicas y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con HCl del 10%, una solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el 3-etil-3-metil-pentanal en forma de aceite ligeramente amarillo (rendimiento = 1 g, 78%).

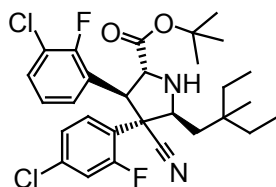
25

Paso F

- 30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 5 h el éster de tert-butilo de la glicina (1,0 g, 7,8 mmoles) con 3-etil-3-metil-pentanal (1 g, 7,8 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el [3-etil-3-metil-pent-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (1,9 g, 100%).

Ejemplo 107b

- 35 Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-metil-butil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



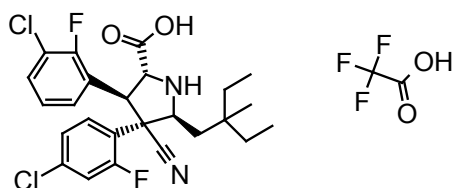
P.M. = 551,51 C₂₉H₃₄Cl₂F₂N₂O₂

- 40 De manera similar al método descrito en el ejemplo 100b, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [3-etil-3-metil-pent-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 107a (1,9 g, 7,8 mmoles), con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (1,9 g, 6,2 mmoles), obtenido en el ejemplo 52a, AgF (1,2 g, 9,4 mmoles) y trietilamina (2,1 ml, 15 mmoles) en diclorometano (150 ml), después se hace reaccionar a 100°C durante 2 h con DBU (7 ml) en tert-butanol (30 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-metil-butil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de goma ligeramente amarilla (2,5 g, 74%).

45

Ejemplo 107c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-metil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico



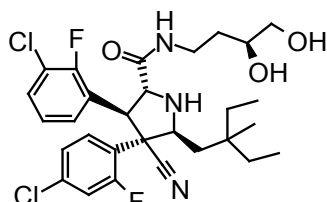
50

P.M. = 495,40 C₂₅H₂₆Cl₂F₂N₂O₂·C₂HF₃O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-metil-butil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 107b (1,8 g, 3,2 mmoles) con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-metil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido ligeramente amarillo (2,5 g, 91%).

Ejemplo 107d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-metil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico

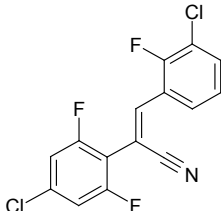


P.M. = 582,52 C₂₉H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c y 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-metil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 106c (0,6 g, 1 mmol), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,43 g, 3 mmoles), HATU (0,67 g, 1,8 mmoles) e iPr₂NEt (0,86 ml, 4,9 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-metil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,3 g, 53%). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₃₅Cl₂F₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺] = 582,2097, hallado = 582,2096.

Ejemplo 108a

Obtención del compuesto intermedio (Z)-2-(4-cloro-2,6-difluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo



P.M. = 328,12 C₁₅H₆Cl₂F₃N

Paso A

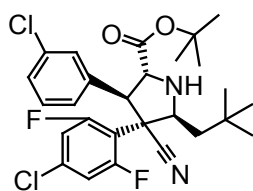
A una solución del bromuro de 4-cloro-2,6-difluorobencilo (Alfa) (2,5 g, 10 mmoles) en etanol (13 ml) y H₂O (10 ml) se le añade el KCN (1,75 g, 27 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 1 h. Se enfría la mezcla y se extrae con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:4), obteniéndose el (4-cloro-2,6-difluor-fenil)-acetonitrilo en forma de aceite amarillo (1,1 g, 57%).

Paso B

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1b, se hace reaccionar a 50°C durante 3 h el (4-cloro-2,6-difluor-fenil)-acetonitrilo (1,1 g, 6 mmoles) con 2-fluor-3-clorobenzaldehído (1,2 g, 7 mmoles), una solución metanólica (al 25 % en peso) de metóxido sódico (1,5 ml, 7 mmoles) en metanol (40 ml), obteniéndose el (Z)-2-(4-cloro-2,6-difluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo en forma de sólido blanco (1,5 g, 75%).

Ejemplo 108b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,6-difluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

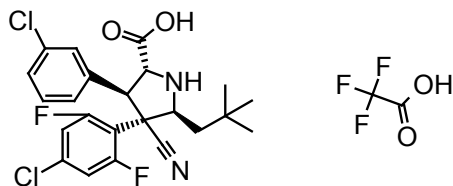


P.M. = 505,46 C₂₇H₃₁Cl₂FN₂O₂

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 1a (1 g, 5 mmoles) con (Z)-2-(4-cloro-2,6-difluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (1,3 g, 4 mmoles), obtenido en el ejemplo 109a, AgF (0,77 g, 6 mmoles) y trietilamina (1,4 ml, 10 mmoles) en diclorometano (120 ml), después se hace reaccionar a 100°C durante 2 h con DBU (4,8 ml) en tert-butanol (20 ml), obteniéndose rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,6-difluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de goma blanca (0,9 g, 41%).

Ejemplo 108c

- 10 Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,6-difluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

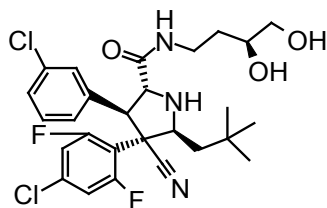


P.M. = 467,35 C₂₃H₂₂Cl₂F₂N₂O₂·C₂HF₃O₂

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,6-difluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 108b (0,9 g, 1,7 mmoles) con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,6-difluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,9 g, 91%).

Ejemplo 108d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,6-difluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

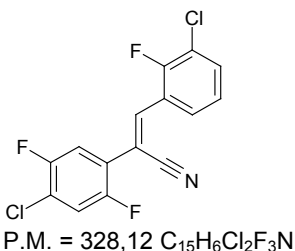


- 25 P.M. = 572,45 C₂₇H₃₀Cl₂F₂N₃O₃

- De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,6-difluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 108c (0,4 g, 0,67 mmoles) con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,29 g, 2 mmoles), HATU (0,46 g, 1,2 mmoles) e iPr₂NEt (0,58 ml, 3,3 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,6-difluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,3 g, 77%). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₀Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 572,1689, hallado = 572,1691.

Ejemplo 109a

Obtención del compuesto intermedio (Z)-2-(4-cloro-2,5-difluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo



- 40 P.M. = 328,12 C₁₅H₆Cl₂F₃N

Paso A

A una solución del ácido 4-cloro-2,5-difluorbenzoico (Oakwood) (6,08 g, 31 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (75 ml) se le añade a 0°C una solución de BH₃·THF (1 M, 62 ml, 62 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se añade una solución acuosa de HCl y se extrae la mezcla con acetato de

etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , salmuera, se seca con MgSO_4 y se concentra, obteniéndose el (4-cloro-2,5-difluor-fenil)-metanol en forma de aceite incoloro (5,5 g, 98%).

Paso B

- 5 Se calienta a reflujo (100°C) durante 30 min una mezcla de (4-cloro-2,5-difluor-fenil)-metanol (5,5 g, 32 mmoles) en cloruro de tionilo (25 ml). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra. Se diluye el residuo con acetato de etilo, se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , agua, salmuera, se seca con MgSO_4 y se concentra, obteniéndose el 1-cloro-4-clorometil-2,5-difluor-benceno en forma de aceite amarillo (2,1 g, 34%).

10 Paso C

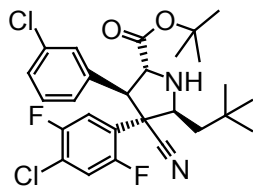
A una solución de 1-cloro-4-clorometil-2,5-difluor-benceno (2,1 g, 11 mmoles) en etanol (13 ml) y H_2O (10 ml) se le añade el KCN (1,8 g, 28 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 1 h. Se enfría la mezcla, y se extrae con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , salmuera, se seca con MgSO_4 y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:4), obteniéndose el 4-cloro-2,5-difluor-fenil)-acetronitrilo en forma de aceite ligeramente amarillo (1,0 g, 50%).

Paso D

- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1b, se hace reaccionar a 50°C durante 3 h el 4-cloro-2,5-difluor-fenil)-acetronitrilo (1,0 g, 5 mmoles) con 2-fluor-3-clorobenzaldehído (1,0 g, 6 mmoles), una solución metanólica (al 25 % en peso) de metóxido sódico (1,3 ml, 5,9 mmoles) en metanol (40 ml), obteniéndose el (Z)-2-(4-cloro-2,5-difluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo en forma de sólido blanco (1,3 g, 75%).

Ejemplo 109b

- 25 Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,5-difluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

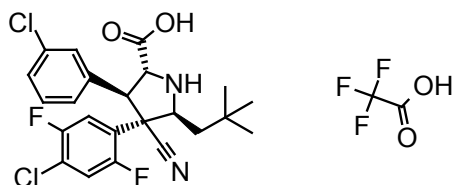


P.M. = 505,46 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_2$

- 30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 1a (5 mmoles), con el (Z)-2-(4-cloro-2,5-difluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (1,3 g, 3 mmoles), obtenido en el ejemplo 109a, AgF (0,77 g, 6 mmoles) y trietilamina (1,4 ml, 10 mmoles) en diclorometano (120 ml), después se hace reaccionar a 100°C durante 2 h con DBU (4,8 ml) en tert-butanol (20 ml), obteniéndose el rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,5-difluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de goma ligeramente amarilla (1,5 g, 69%).

Ejemplo 109c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,5-difluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

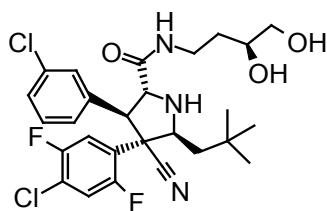


P.M. = 467,35 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$

- 45 De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,5-difluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 109b (1,5 g, 2,8 mmoles) con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,5-difluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate (1,5 g, 91%).

Ejemplo 109d

- 50 Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,5-difluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

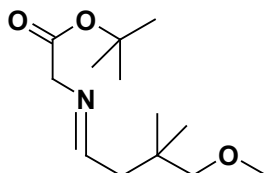


P.M. = 572,45 C₂₇H₃₀Cl₂F₂N₃O₃

- De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,5-difluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 108c (0,5 g, 0,84 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,36 g, 2,5 mmoles), HATU (0,57 g, 1,5 mmoles) e iPr₂NEt (0,73 ml, 4,2 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butyl)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,5-difluor-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,3 g, 50%). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₀Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 572,1689, hallado = 572,1689.

Ejemplo 110a

Obtención del compuesto intermedio [4-metoxi-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo



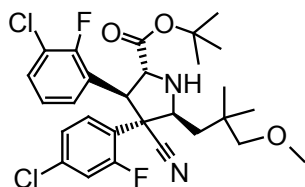
P.M. = 243,35 C₁₃H₂₅NO₃

- 15
- Paso A
A una mezcla de 2,2-dimetil-propano-1,3-diol (Aldrich) (5 g, 48 mmoles) en éter de etilo anhidro (100 ml) se le añade a 0°C el cloruro de tionilo (8,7 ml, 120 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 2 h. Se añade agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con éter de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el 2-óxido de 5,5-dimetil-[1,3,2]dioxatiano en forma de aceite ligeramente rosa (4,8 g, 82%).
- 25 Paso B
A una solución del 2-óxido de 5,5-dimetil-[1,3,2]dioxatiano (4,8 g, 39 mmoles) en sulfóxido de dimetilo anhidro (50 ml) se le añade el NaCN (5,8 g, 118 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante 5 h. Se enfría la mezcla y se añade agua. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, dos veces. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:4), obteniéndose el 4-hidroxi-3,3-dimetil-butironitrilo en forma de aceite amarillo (1,6 g, 38%).
- 35 Paso C
A una solución de 4-hidroxi-3,3-dimetil-butironitrilo (0,8 g, 7 mmoles) en dimetilformamida anhidra (5 ml) se le añade el NaH (al 60%, 0,42 g, 11 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min y se le añade yodometano (0,88 ml, 14 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade agua. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, dos veces. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el 4-metoxi-3,3-dimetil-butironitrilo en forma de aceite amarillo (0,85 g, 94%).
- 40 Paso D
A una solución de 4-metoxi-3,3-dimetil-butironitrilo (0,85 g, 6,7 mmoles) en diclorometano (20 ml) se le añade por goteo a -78°C una solución (1 M) de DIBAL (7,4 ml, 7,4 mmoles) en tolueno. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h. Se vierte la mezcla sobre una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el 4-metoxi-3,3-dimetil-butiraldehído en forma de aceite incoloro (rendimiento = 0,3 g, 34%).
- 45 Paso E
De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el éster de tert-butilo de la glicina (0,3 g, 2,3 mmoles) con 4-metoxi-3,3-dimetil-butiraldehído (0,3 g, 2,3 mmoles) en
- 50

CH_2Cl_2 , obteniéndose el [4-metoxi-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (0,56 g, 100%).

Ejemplo 110b

- 5 Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

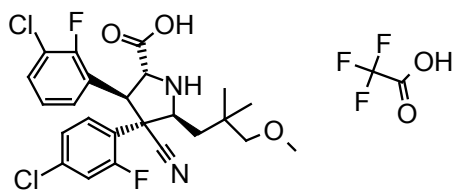


P.M. = 553,48 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$

- 10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 100b, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [4-metoxi-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 110a (3,8 mmoles) con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (0,94 g, 3 mmoles), obtenido en el ejemplo 52a, AgF (0,58 g, 4,6 mmoles) y trietilamina (1,06 ml, 7,6 mmoles) en diclorometano (100 ml), después se hace reaccionar a 100°C durante 2 h con DBU (3,6 ml) en tert-butanol (20 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido ligeramente amarillo (1 g, 59%).

Ejemplo 110c

- 20 Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

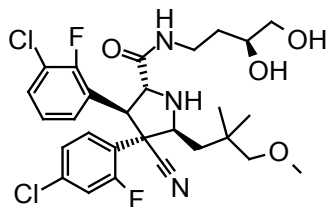


P.M. = 497,37 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 105b (1,0 g, 1,8 mmoles) con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido amarillo (0,9 g, 82%).

Ejemplo 110d

30 Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



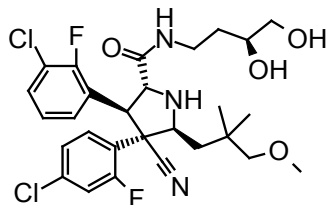
P.M. = 584,49 $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$

- 35 De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c y 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 110c (0,45 g, 0,74 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,32 g, 2,2 mmoles), HATU (0,5 g, 1,3 mmoles) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,64 ml, 3,7 mmoles) en CH_2Cl_2 , después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,28 g, 65%).

EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}$ [(M+H) $^+$] = 584,1889, hallado = 584,1890.

Ejemplo 110e

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



5

P.M. = 584,49 C₂₈H₃₃Cl₂F₂N₃O₄

Se separa la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,24 g) por cromatografía SFC quiral, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (114 mg, 48%) y la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (114 mg, 48%).

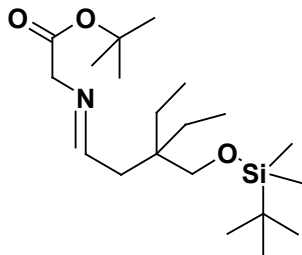
10

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₃Cl₂F₂N₃O₄+ H [(M+H)⁺] = 584,1889, hallado = 584,1892.

15

Ejemplo 111a

Obtención del compuesto intermedio 3-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-etil-pent-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo



20

P.M. = 371,64 C₂₀H₄₁NO₃Si

Paso A

A una mezcla de 2,2-dietil-propano-1,3-diol (Aldrich) (5,5 g, 40 mmoles) en éter de etilo anhidro (100 ml) se le añade a 0°C el cloruro de tionilo (10,6 g, 90 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 2 h. Se añade agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con éter de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el 2-óxido de 5,5-dietil-[1,3,2]dioxatiano en forma de aceite incoloro (7 g, 98%).

25

Paso B

A una solución del 2-óxido de 5,5-dietil-[1,3,2]dioxatiano (7 g, 39 mmoles) en sulfóxido de dimetilo anhidro (40 ml) se le añade el NaCN (3,9 g, 80 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante 20 h. Se enfría la mezcla y se le añade agua. Se extrae la mezcla con acetato de etilo dos veces. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:2), obteniéndose el 3-etil-3-hidroximetil-pentanonitrilo en forma de aceite amarillo (1,7 g, 31%).

30

35

Paso C

A una solución de 3-etil-3-hidroximetil-pentanonitrilo (1,7 g, 12 mmoles) e imidazol (1,2 g, 18 mmoles) en diclorometano (80 ml) se le añade el tert-butildimetilclorosilano (2 g, 13 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el 3-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-etil-pentanonitrilo en forma de aceite incoloro (2,28 g, 74%).

40

Paso D

A una solución de 3-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-etil-pentanonitrilo (2,28 g, 8,9 mmoles) en diclorometano (20 ml) se le añade por goteo a -78°C una solución (1 M) de DIBAL (9,8 ml, 9,8 mmoles) en tolueno. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h. Se vierte la mezcla sobre una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el 3-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-etil-pentanal en forma de aceite incoloro (rendimiento = 1,5 g, 65%).

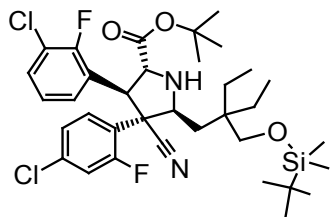
45

Paso E

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el éster de tert-butilo de la glicina (0,78 g, 5,8 mmoles) con 3-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-etil-pentalanal (1,5 g, 5,8 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el [4-metoxi-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (2,2 g, 100%).

Ejemplo 111b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-etil-butil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

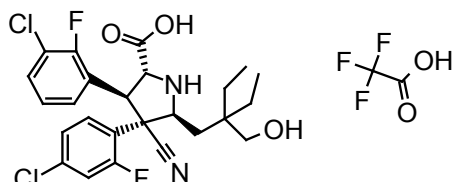


P.M. = 681,77 C₃₅H₄₈Cl₂F₂N₂O₃Si

De manera similar al método descrito en el ejemplo 100b, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 111a (2,2 g, 5,8 mmoles) con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (1,43 g, 4,6 mmoles), obtenido en el ejemplo 52a, AgF (0,89 g, 7 mmoles) y trietilamina (1,6 ml, 12 mmoles) en diclorometano (100 ml), después se hace reaccionar a 100°C durante 2 h con DBU (7 ml) en tert-butanol (20 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-etil-butil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido ligeramente amarillo (1,8 g, 58%).

Ejemplo 111c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-hidroximetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico

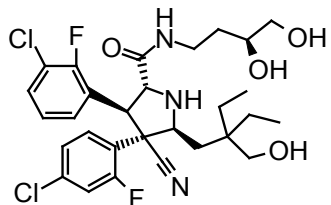


P.M. = 511,40 C₂₅H₂₆Cl₂F₂N₂O₃.C₂HF₃O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-etil-butil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 111b (1,8 g, 2,6 mmoles) con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-hidroximetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido ligeramente amarillo (1,5 g, 94%).

Ejemplo 111d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-hidroximetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico



P.M. = 598,51 C₂₉H₃₅Cl₂F₂N₃O₄

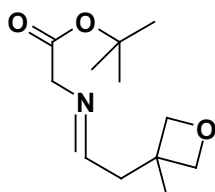
De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c y 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-hidroximetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 111c (1,1 g, 1,8 mmoles), con 2-((S)-2,2-

dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,78 g, 5 mmoles), HATU (1,2 g, 3 mmoles) e iPr_2NEt (1,6 ml, 9 mmoles) en CH_2Cl_2 , después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-hidroximetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,11 g, 10%).

EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$ = 598,2046, hallado = 598,2045.

Ejemplo 112a

Obtención del compuesto intermedio [2-(3-metil-oxetan-3-il)-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo



P.M. = 227,31 $C_{12}H_{21}NO_3$

Paso A

A una solución de 3-metil-3-oxetanometanol (Aldrich) (3,5 g, 34 mmoles) y trietilamina (10 g, 103 mmoles) en diclorometano (100 ml) se le añade a $0^\circ C$ una solución de cloruro de metanosulfonilo (Aldrich) (5,08 g, 45 mmoles) en diclorometano (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a $0^\circ C$ durante 2 h. Se le añade agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa diluida de HCl, una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, salmuera, se secan con $MgSO_4$, y se concentran, obteniéndose el metanosulfonato de 3-metil-oxetan-3-ilmetilo en forma de aceite amarillo (6 g, 97%).

Paso B

A una solución de metanosulfonato de 3-metil-oxetan-3-ilmetilo (6 g, 33 mmoles) en sulfóxido de dimetilo anhidro (30 ml) se le añade el NaCN (3,2 g, 67 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a $130^\circ C$ durante 3 h. Se enfría la mezcla y se le añade agua. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, dos veces. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, salmuera, se secan con $MgSO_4$ y se concentran, obteniéndose el (3-metil-oxetan-3-il)-acetonitrilo en forma de aceite amarillo (2,5 g, 68%).

Paso C

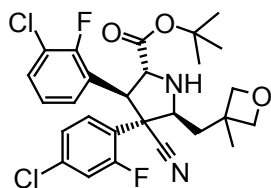
A una solución de (3-metil-oxetan-3-il)-acetonitrilo (2,5 g, 22,5 mmoles) en diclorometano (30 ml) se le añade por goteo a $-78^\circ C$ una solución (1 M) de DIBAL (24,7 ml, 24,7 mmoles) en tolueno. Se agita la mezcla reaccionante a $0^\circ C$ durante 3 h. Se vierte la mezcla sobre una solución acuosa saturada de NH_4Cl . Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con $MgSO_4$ y se concentran, obteniéndose el (3-metil-oxetan-3-il)-acetaldehído en forma de aceite incoloro (rendimiento = 0,8 g, 31%).

Paso D

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el éster de tert-butilo de la glicina (0,92 g, 7 mmoles) con (3-metil-oxetan-3-il)-acetaldehído (0,8 g, 7 mmoles) en CH_2Cl_2 , obteniéndose el [2-(3-metil-oxetan-3-il)-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (1,6 g, 100%).

Ejemplo 112b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



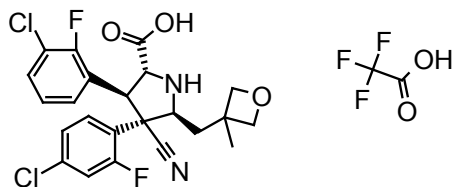
P.M. = 537,44 $C_{27}H_{28}Cl_2F_2N_2O_3$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 100b se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [2-(3-metil-oxetan-3-il)-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 112a (1,6 g, 7 mmoles) con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (1,7 g, 5,6 mmoles), obtenido en el ejemplo 52a, AgF (1,1 g, 8,5 mmoles) y trietilamina (1,9 ml, 14 mmoles) en diclorometano (100 ml), después se hace reaccionar a $100^\circ C$ durante 2 h con DBU (6,7 ml) en tert-butanol (20 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-

fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de goma ligeramente amarilla (1,0 g, 33%).

Ejemplo 112c

- 5 Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico



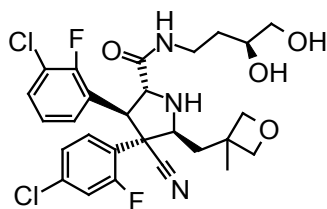
P.M. = 481,33 C₂₃H₂₀Cl₂F₂N₂O₃·C₂HF₃O₂

- 10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 112b (1,0 g, 1,9 mmoles) con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (1 g, 91%).

15

Ejemplo 112d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico



20

P.M. = 568,45 C₂₇H₂₉Cl₂F₂N₃O₄

- De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c y 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 112c (0,5 g, 0,84 mmoles) con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,36 g, 2,5 mmoles), HATU (0,57 g, 1,5 mmoles) e iPr₂NEt (0,73 ml, 4,2 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,23 g, 48%).

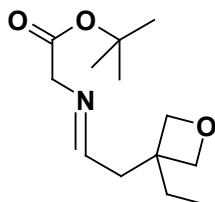
25

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₂₉Cl₂F₂N₃O₄+ H [(M+H)⁺] = 568,1576, hallado = 568,1579.

30

Ejemplo 113a

Obtención del compuesto intermedio [2-(3-etil-oxetan-3-il)-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo



P.M. = 241,33 C₁₃H₂₃NO₃

35

Paso A

- De manera similar a los métodos descritos en el ejemplo 112a, paso A, paso B y paso C, se hace reaccionar a 130°C el 3-etil-3-oxetanometanol (TCI-US) (3,5 g, 30 mmoles) con trietilamina (6,6 g, 60 mmoles) y se trata con NaCN (2,2 g, 46 mmoles) en sulfóxido de dimetilo anhidro, después se hace reaccionar a 0°C con DIBAL (1 M en heptano, 27 ml, 27 mmoles) en diclorometano, obteniéndose el (3-etil-oxetan-3-il)-acetaldehído en forma de aceite ligeramente amarillo (rendimiento = 2,5 g, 26% de los tres pasos).

40

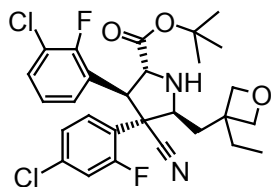
Paso B

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el

éster de tert-butilo de la glicina (1 g, 7,8 mmoles) con (3-etil-oxetan-3-il)-acetaldehído (1 g, 7,8 mmoles) en CH_2Cl_2 , obteniéndose el [2-(3-etil-oxetan-3-il)-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite amarillo (1,9 g, 100%).

5 Ejemplo 113b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-etil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



P.M. = 551,41 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$

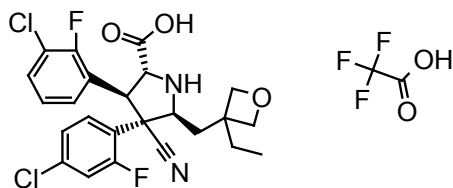
10

De manera similar al método descrito en el ejemplo 100b, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [2-(3-etil-oxetan-3-il)-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 113a (1,9 g, 7,8 mmoles), con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (1,9 g, 6,2 mmoles), obtenido en el ejemplo 52a, AgF (1,2 g, 9,5 mmoles) y trietilamina (2,2 ml, 16 mmoles) en diclorometano (100 ml), después se hace reaccionar a 100°C durante 2 h con DBU (7,5 ml) en tert-butanol (10 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-etil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco (2 g, 58%).

15

Ejemplo 113c

20 Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-etil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico



P.M. = 495,36 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$

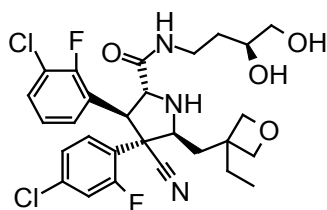
25

De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-etil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 113b (2 g, 3,6 mmoles), con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-etil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (2 g, 91%).

30

Ejemplo 113d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-etil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico



35

P.M. = 582,47 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$

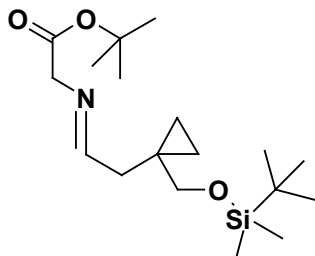
De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c y 42d se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-etil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 105c (1 g, 1,6 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,7 g, 5 mmoles), HATU (1,1 g, 3 mmoles) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1,4 ml, 8 mmoles) en CH_2Cl_2 , después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-etil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,56 g, 58%).

40

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₁Cl₂F₂N₃O₄+ H [(M+H)⁺] = 582,1733, hallado = 582,1732.

Ejemplo 114a

5 Obtención del compuesto intermedio [2-[1-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclopropil]-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo



P.M. = 341,57 C₁₈H₃₅NO₃Si

Paso A

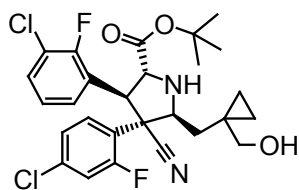
10 De manera similar a los métodos descritos en el ejemplo 111a, paso A, paso B, paso C y paso D, se hace reaccionar a 0°C el 1,1-bis(hidroxi)metil-ciclopropano (Aldrich) (4 g, 39 mmoles) con cloruro de tionilo (14 g, 126 mmoles) en éter de etilo anhidro, después se hace reaccionar 120°C durante 18 h con NaCN (2,4 g, 49 mmoles) en sulfóxido de dimetilo anhidro y se trata con tert-butildimetilclorosilano (1,4 g, 9 mmoles) e imidazol (0,85 g, 13 mmoles) en diclorometano, después se hace reaccionar a 0°C con DIBAL (1 M en heptano, 8,3 ml, 8,3 mmoles), obteniéndose el
15 [1-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclopropil]-acetaldehído en forma de aceite incoloro (rendimiento = 1,3 g, 15% de los cuatro pasos).

Paso B

20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el éster de tert-butilo de la glicina (0,75 g, 5,7 mmoles) con [1-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclopropil]-acetaldehído (1,3 g, 5,7 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el [2-[1-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclopropil]-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (1,9 g, 100%).

Ejemplo 114b

25 Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroxi)metil-ciclopropilmetil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

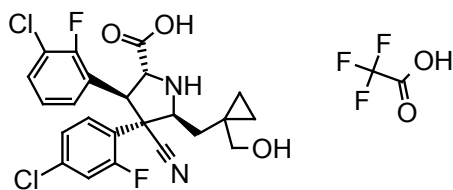


P.M. = 537,44 C₂₇H₂₈Cl₂F₂N₂O₃

30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 100b, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [2-[1-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclopropil]-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 114a (1,9 g, 5,7 mmoles), con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (1,4 g, 4,6 mmoles), obtenido en el ejemplo 52a, AgF (0,89 g, 7,1 mmoles) y trietilamina (1,6 ml, 12 mmoles) en diclorometano (100 ml), después se hace reaccionar a 100°C durante 2 h con DBU (5 ml) en tert-butanol (20 ml), obteniéndose rac-
35 (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroxi)metil-ciclopropilmetil-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco (0,4 g, 30%).

Ejemplo 114c

40 Obtención del compuesto intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroxi)metil-ciclopropilmetil-pirrolidina-2-carboxílico

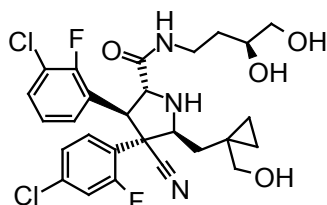


P.M. = 481,33 C₂₃H₂₀Cl₂F₂N₂O₃.C₂HF₃O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 114b (0,4 g, 0,74 mmoles), con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,4 g, 91%).

Ejemplo 114d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico



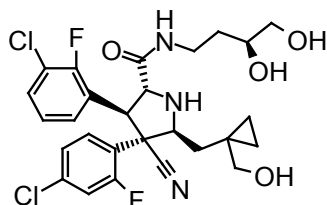
P.M. = 568,45 C₂₇H₂₉Cl₂F₂N₃O₄

De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c y 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 114c (0,4 g, 0,67 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,29 g, 2 mmoles), HATU (0,46 g, 1,2 mmoles) e iPr₂NEt (0,58 ml, 3,4 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,15 g, 40%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₂₉Cl₂F₂N₃O₄+ H [(M+H)⁺] = 568,1576, hallado = 568,1578.

Ejemplo 114e

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico



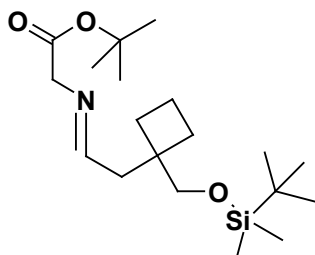
P.M. = 568,45 C₂₇H₂₉Cl₂F₂N₃O₄

Se separa la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,12 g) por cromatografía SFC quiral, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (46 mg, 38%) y la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (48 mg, 40%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₂₉Cl₂F₂N₃O₄+ H [(M+H)⁺] = 568,1576, hallado = 568,1578.

Ejemplo 115a

Obtención del compuesto intermedio [2-[1-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclobutil]-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo



P.M. = 355,60 C₁₉H₃₇NO₃Si

Paso A

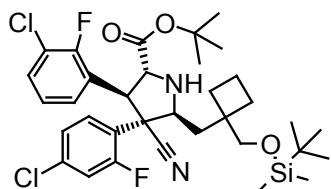
De manera similar a los métodos descritos en el ejemplo 111a, paso A, paso B, paso C y paso D, se hace reaccionar a 0°C el 1,1-bis(hidroxiometil)-ciclobutano (Waterstone) (3,8 g, 33 mmoles) con cloruro de tionilo (8 g, 72 mmoles) en éter de etilo anhidro, después se hace reaccionar a 120°C durante 18 h con NaCN (2 g, 41 mmoles) en sulfóxido de dimetilo anhidro, se trata a temperatura ambiente con tert-butildimetilclorosilano (1 g, 6 mmoles) e imidazol (1 g, 15 mmoles) en diclorometano, después se hace reaccionar a 0°C con DIBAL (1 M en heptano, 6,4 ml, 6,4 mmoles), obteniéndose el [1-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclobutil]-acetaldehído en forma de aceite incoloro (rendimiento = 0,48 g, 6% de los cuatro pasos).

Paso B

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el éster de tert-butilo de la glicina (0,26 g, 2 mmoles) con [1-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclobutil]-acetaldehído (0,48 g, 2 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el [2-[1-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclopropil]-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (0,71 g, 100%).

Ejemplo 115b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclobutilmetil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

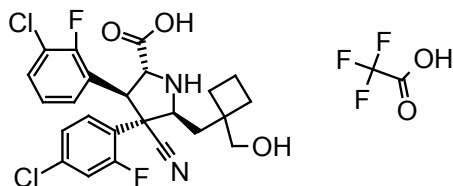


P.M. = 665,73 C₃₄H₄₄Cl₂F₂N₂O₃Si

De manera similar al método descrito en el ejemplo 100b, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [2-[1-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclopropil]-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 115a (0,71 g, 2 mmoles), con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (0,49 g, 1,6 mmoles), obtenido en el ejemplo 52a, AgF (0,3 g, 2,4 mmoles) y trietilamina (0,55 ml, 4 mmoles) en diclorometano (100 ml), después se hace reaccionar a 100°C durante 2 h con DBU (1 ml) en tert-butanol (15 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclobutilmetil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de goma amarilla (0,7 g, 67%).

Ejemplo 115c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroxiometil-ciclobutilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico

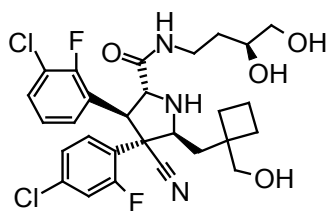


P.M. = 495,36 C₂₄H₂₂Cl₂F₂N₂O₃.C₂HF₃O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclobutilmetil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 115b (0,7 g, 1 mmol), con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroxiometil-ciclobutilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,6 g, 100%).

Ejemplo 115d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroxiometil-ciclobutilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico

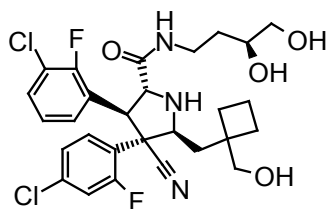


P.M. = 582,48 C₂₈H₃₁Cl₂F₂N₃O₄

- De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c y 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclobutilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 115c (0,6 g, 1 mmol), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,43 g, 3 mmoles), HATU (0,67 g, 1,8 mmoles) e iPr₂NEt (0,86 ml, 4,9 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclobutilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,32 g, 56%).
- EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₁Cl₂F₂N₃O₄+ H [(M+H)⁺] = 582,1733, hallado = 582,1733.

Ejemplo 115e

- 15 Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclobutilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico

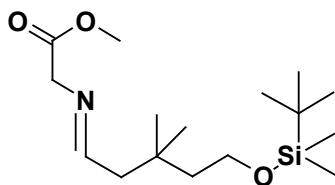


P.M. = 582,48 C₂₈H₃₁Cl₂F₂N₃O₄

- 20 Se separa la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclobutilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,25 g) por cromatografía SFC quiral, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclobutilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (104 mg, 41%) y la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclobutilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (103 mg, 41%).
- 25 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₁Cl₂F₂N₃O₄+ H [(M+H)⁺] = 582,1733, hallado = 582,1733.

Ejemplo 116a

- 30 Obtención del compuesto intermedio [5-(tert-butil-dimetil-silanilo)-3,3-dimetil-pent-(E)-ilidenoamino]-acetato de metilo



P.M. = 315,53 C₁₆H₃₃NO₃Si

Paso A

- 35 A una solución del ácido 3,3-dimetilglutárico (Aldrich) (5,1 g, 32 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) se le añade a 0°C una solución de BH₃.THF (1 M, 100 ml, 100 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se añade una solución acuosa de HCl y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc), obteniéndose el 3,3-dimetil-pentano-1,5-diol en forma de aceite incoloro (1,5 g, 34%).
- 40

Paso B

- 45 A una mezcla de 3,3-dimetil-pentano-1,5-diol (1,5 g, 11 mmoles) e imidazol (1,4 g, 20 mmoles) en diclorometano (50 ml) se le añade el tert-butildimetilclorosilano (1,7 g, 11 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se le añade agua. Se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se

reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO_4 y se concentran, obteniéndose el 5-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-pentan-1-ol en forma de aceite incoloro (2,7 g, 100%).

Paso C

- 5 A una solución de cloruro de oxalilo (0,97 ml, 11 mmoles) (Aldrich) en diclorometano (20 ml) se le añade por goteo a -78°C una solución de sulfóxido de dimetilo (1,6 ml, 22 mmoles) en diclorometano (5 ml). Después de 5 min, se añade por goteo una solución de 5-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-pentan-1-ol (2,5 g, 10 mmoles) en diclorometano (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 15 min. Se añade la trietilamina (5 ml, 36 mmoles), se calienta lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente
- 10 durante 45 min. Se añade agua. Se separan las fases orgánicas y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con HCl del 10%, una solución saturada de NaHCO_3 , salmuera, se secan con MgSO_4 y se concentran, obteniéndose el 5-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-pentanal en forma de aceite ligeramente amarillo (rendimiento = 1,75 g, 71%).

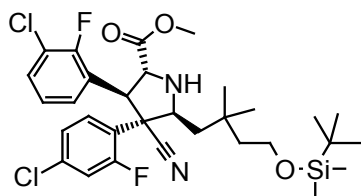
15 Paso D

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el clorhidrato del éster metílico de la glicina (0,9 g, 7,2 mmoles) con 5-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-pentanal (1,75 g, 7,2 mmoles) y trietilamina (1,49 ml, 11 mmoles) en CH_2Cl_2 , obteniéndose el [4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de metilo en forma de aceite incoloro (2,3 g, 100%).

20

Ejemplo 116b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-butil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de metilo



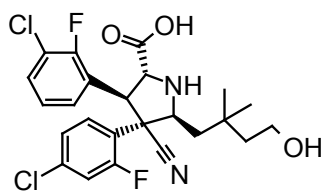
25 P.M. = 625,66 $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 48 h el [5-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-pent-(E)-ilidenoamino]-acetato de metilo, obtenido en el ejemplo 116a (6,4 mmoles), con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (1,58 g, 5,1 mmoles), obtenido en el ejemplo 52a, AgF (1 g, 7,8 mmoles) y trietilamina (1,8 ml, 13 mmoles) en diclorometano (100 ml) obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-butil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en forma de goma amarilla (1,6 g, 50%).

30

Ejemplo 116c

- 35 Obtención del compuesto intermedio ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico

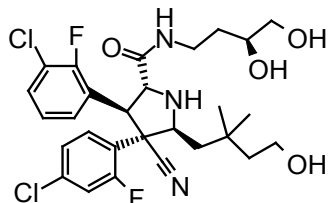


P.M. = 483,35 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$

- 40 Al rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-butil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de metilo, obtenido en el ejemplo 116b (0,7 g, 1,1 mmoles), en tetrahidrofurano (10 ml) se le añade una solución (1 M, Aldrich) de TBAF (1,34 ml, 1,3 mmoles) en tetrahidrofurano. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se seca con MgSO_4 y se concentra. Se disuelve el residuo con tetrahidrofurano (10 ml) y se le añade una solución acuosa (1 M) de LiOH (10 ml, 10 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se ajusta el pH de la mezcla a $\sim 4-5$ con una solución acuosa de HCl. Se concentra la mezcla. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con MgSO_4 y se concentra, obteniéndose el compuesto intermedio ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido ligeramente amarillo (0,3 g, 54%)
- 45
- 50

Ejemplo 116d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico



5

P.M. = 584,49 $C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$

De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c y 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h el ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenido en el ejemplo 116c (0,18 g, 0,36 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,16 g, 1 mmol), HATU (0,25 g, 0,65 mmoles) e iPr_2NEt (0,07 ml, 0,43 mmoles) en CH_2Cl_2 , después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,1 g, 54%).

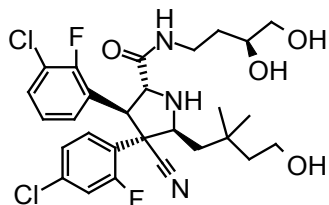
15

EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$ = 584,1889, hallado = 584,1889.

Ejemplo 116e

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico

20



P.M. = 584,49 $C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$

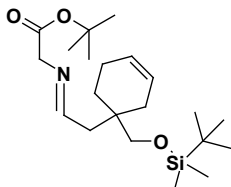
Se separa la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,35 g) por cromatografía SFC quiral, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (157 mg, 45%) y la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (155 mg, 44%).

30

EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$ = 584,1889, hallado = 584,1891.

Ejemplo 117a

Obtención del compuesto intermedio [2-[1-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclohex-3-enil]-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo



35

P.M. = 381,64 $C_{21}H_{39}NO_3Si$

Paso A

De manera similar a los métodos descritos en el ejemplo 111a, paso A, paso B, paso C y paso D, se hace reaccionar a 0°C el 3-ciclohexeno-1,1-dimetanol (Aldrich) (5,3 g, 37 mmoles) con cloruro de tionilo (15 g, 135 mmoles) en éter de etilo anhidro, después se hace reaccionar a 120°C durante 18 h con NaCN (3 g, 61 mmoles) en sulfóxido de dimetilo anhidro, se trata a temperatura ambiente con tert-butildimetilclorosilano (3,9 g, 26 mmoles) e imidazol (2,4 g, 36 mmoles) en diclorometano y después se hace reaccionar a 0°C con DIBAL (1 M en heptano, 26 ml, 26 mmoles),

40

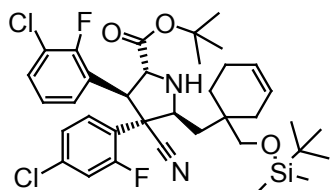
obteniéndose 1-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclohex-3-enocarbaldehído en forma de aceite ligeramente amarillo (rendimiento = 6 g, 64% de los cuatro pasos).

Paso B

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el éster de tert-butilo de la glicina (1,2 g, 9 mmoles) con 1-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclohex-3-enocarbaldehído (2,5 g, 9 mmoles) en CH_2Cl_2 , obteniéndose el [2-[1-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclohex-3-enil]-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite ligeramente amarillo (3,5 g, 100%).

10 Ejemplo 117b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclohex-3-enilmetil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

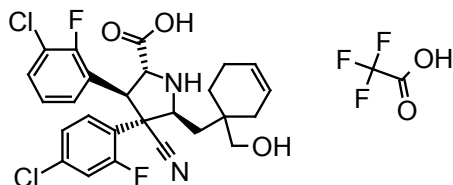


P.M. = 691,77 $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 100b, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [2-[1-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclohex-3-enil]-et-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 117a (3,5 g, 9 mmoles), con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (2,3 g, 7 mmoles), obtenido en el ejemplo 52a, AgF (1,4 g, 11 mmoles) y trietilamina (2,6 ml, 19 mmoles) en diclorometano (100 ml),
 20 después se hace reaccionar a 100°C durante 2 h con DBU (9 ml) en tert-butanol (10 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclohex-3-enilmetil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco (2,6 g, 51%).

Ejemplo 117c

- 25 Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclohex-3-enilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico

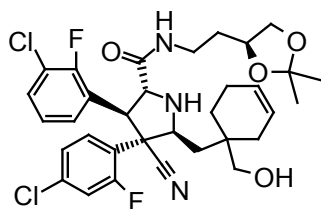


P.M. = 521,40 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$

- 30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclohex-3-enilmetil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 117b (2,6 g, 3,8 mmoles), con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclohex-3-enilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido
 35 blanco (2,2 g, 92%).

Ejemplo 117d

Obtención del compuesto intermedio [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclohex-3-enilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico



40

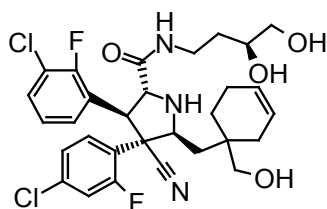
P.M. = 648,58 $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$

Se agita a temperatura ambiente durante 18 h una mezcla de sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclohex-3-enilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico,

obtenida en el ejemplo 117c (1 g, 1,6 mmoles), HATU (1,07 g, 2,8 mmoles) e iPr_2NEt (1,37 ml, 7,8 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml). Se diluye la mezcla con CH_2Cl_2 y se lava con agua y con salmuera. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2 . Se reúnen las fases orgánicas y se concentran. Se disuelve el residuo con tetrahidrofurano (5 ml) y se le añade una solución acuosa saturada de K_2CO_3 (5 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con $MgSO_4$ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (EtOAc), obteniéndose la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclohex-3-enilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,48 g, 47%)

Ejemplo 117e

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclohex-3-enilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico



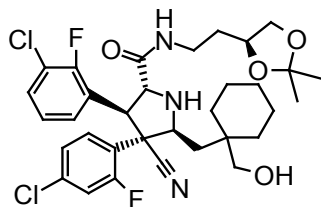
P.M. = 608,51 $C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$

De manera similar al método descrito en los ejemplos 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclohex-3-enilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 117d (0,2 g, 0,3 mmoles), con una solución acuosa de HCl (1 N, 1 ml, 1 mol) en tetrahidrofurano (9 ml), obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclohex-3-enilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,14 g, 75%).

EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$ = 608,1889, hallado = 608,1888.

Ejemplo 118a

Obtención del compuesto intermedio [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico

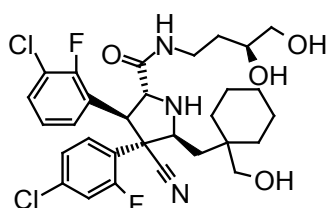


P.M. = 650,60 $C_{33}H_{39}Cl_2F_2N_3O_4$

A una solución de la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclohex-3-enilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,28 g, 0,43 mmoles), obtenida en el ejemplo 117d, en acetato de etilo (10 ml) se le añade el PtO_2 (0,1 g). Se agita vigorosamente la suspensión con una presión de H_2 de 50 psi durante 1 h. Se filtra la mezcla a través de un lecho corto de Celite. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,27 g, 96%)

Ejemplo 118b

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico

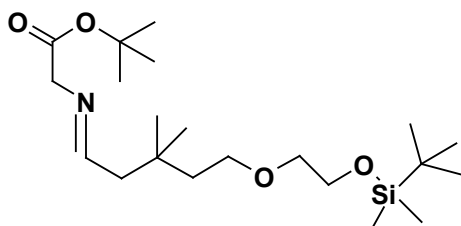


P.M. = 610,51 $C_{30}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4$

De manera similar al método descrito en los ejemplos 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 118a (0,27 g, 0,4 mmoles), con una solución acuosa de HCl (1 N, 1 ml, 1 mol) en tetrahidrofurano (9 ml), obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,23 g, 91%).
EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₀H₃₅Cl₂F₂N₃O₄+ H [(M+H)⁺] = 610,2046, hallado = 610,2042.

10 Ejemplo 119a

Obtención del compuesto intermedio [5-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,3-dimetil-pent-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo



P.M. = 401,67 C₂₁H₄₃NO₄Si

15

Paso A

A una solución de 3,3-dimetil-pentano-1,5-diol (1,5 g, 11 mmoles), obtenido en el ejemplo 116a, paso A, en dimetilformamida anhidra (15 ml) se le añade el NaH (al 60%, 0,68 g, 17 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min y después se le añade el (2-bromoetoxi)-tert-butildimetilsilano (3,3 g, 14 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se le añade agua. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, dos veces. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:3), obteniéndose el 5-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,3-dimetil-pentano-1-ol en forma de aceite amarillo (0,3 g, 9%).

20

25 Paso B

A una solución de cloruro de oxalilo (0,1 ml, 1 mmol) (Aldrich) en diclorometano (5 ml) se le añade por goteo a -78°C una solución de sulfóxido de dimetilo (0,16 ml, 2,2 mmoles) en diclorometano (1 ml). Después de 5 min, se añade por goteo una solución de 5-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,3-dimetil-pentano-1-ol (0,3 g, 1 mmol) en diclorometano (1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 15 min. Se añade la trietilamina (0,5 ml, 3,6 mmoles), se calienta lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Se añade agua. Se separan las fases orgánicas y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con HCl del 10%, una solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el 5-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,3-dimetil-pentanal en forma de aceite amarillo (rendimiento = 0,27 g, 94%).

35

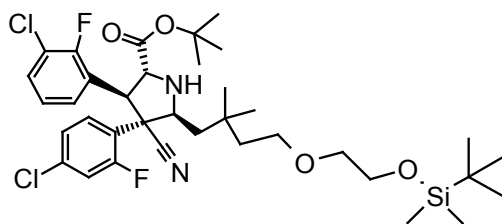
Paso C

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el éster de tert-butilo de la glicina (0,13 g, 1 mmol) con 5-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,3-dimetil-pentanal (0,27 g, 1 mmol) en CH₂Cl₂, obteniéndose el [5-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,3-dimetil-pent-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (0,4 g, 100%).

40

Ejemplo 119b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-5-{4-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-2,2-dimetil-butil}-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



45

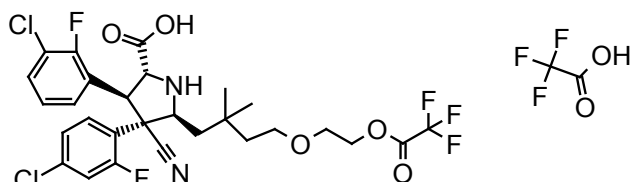
P.M. = 711,80 C₃₆H₅₀Cl₂F₂N₂O₄Si

De manera similar al método descrito en el ejemplo 100b, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [5-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,3-dimetil-pent-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo obtenido en el

ejemplo 119a (0,4 g, 1 mmol) con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (0,3 g, 1 mmol), obtenido en el ejemplo 52a, AgF (0,2 g, 1,5 mmoles) y trietilamina (0,3 ml, 2,4 mmoles) en diclorometano (50 ml), después se hace reaccionar a 100°C durante 2 h con DBU (1 ml) en tert-butanol (2 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[4-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-2,2-dimetil-butil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de goma blanca (0,49 g, 60%).

Ejemplo 119c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2,2-dimetil-4-[2-(2,2,2-trifluor-acetoxi)-etoxi]-butil]-pirrolidina-2-carboxílico

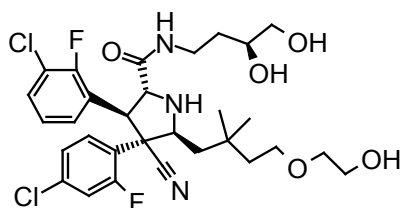


P.M. = 483,35 C₂₃H₂₂Cl₂F₂N₂O₃·C₂HF₃O₂

A una solución del rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[4-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-2,2-dimetil-butil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 119b (0,49 g, 0,55 mmoles) en diclorometano (3 ml) se le añade a temperatura ambiente el ácido trifluoracético (3 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentra la mezcla a presión reducida, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2,2-dimetil-4-[2-(2,2,2-trifluor-acetoxi)-etoxi]-butil]-pirrolidina-2-carboxílico en forma de aceite amarillo (0,37 g, 97%).

Ejemplo 119d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-2,2-dimetil-butil]-pirrolidina-2-carboxílico



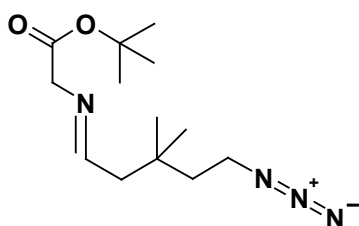
P.M. = 628,54 C₃₀H₃₇Cl₂F₂N₃O₅

De manera similar al método descrito en los ejemplos 117d y 117e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2,2-dimetil-4-[2-(2,2,2-trifluor-acetoxi)-etoxi]-butil]-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 119c (0,37 g, 0,58 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,25 g, 1,7 mmoles), HATU (0,4 g, 1 mmol) e iPr₂NEt (0,5 ml, 2,9 mmoles) en CH₂Cl₂, se trata con una solución acuosa saturada de K₂CO₃ en tetrahidrofurano, después se hace reaccionar a temperatura ambiente con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-2,2-dimetil-butil]-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido ligeramente amarillo (90 mg, 25%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₀H₃₇Cl₂F₂N₃O₅+ H [(M+H)⁺] = 628,2151, hallado = 628,2150.

Ejemplo 120a

Obtención del compuesto intermedio [5-azido-3,3-dimetil-pent-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo



P.M. = 268,36 C₁₃H₂₄N₄O₂

Paso A

A una solución de 5-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-pentan-1-ol (1,1 g, 5 mmoles), obtenido en el ejemplo 116a, paso B, y trietilamina (1,39 ml, 10 mmoles) en diclorometano (50 ml) se le añade a 0°C una solución de cloruro de metanosulfonilo (Aldrich) (0,46 ml, 6 mmoles) en diclorometano (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h. Se le añade agua. Se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa diluida de HCl, una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el metanosulfonato de 5-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-pentilo en forma de aceite amarillo (1,48 g, 99%).

Paso B

A una solución de metanosulfonato de 5-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-pentilo (1,48 g, 4,96 mmoles) en dimetilformamida anhidra (10 ml) se le añade el NaN₃ (1,6 g, 25 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 60°C durante 18 h. Se enfría la mezcla y se le añade agua. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, dos veces. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secan con MgSO₄, obteniéndose el (5-azido-3,3-dimetil-pentiloxi)-tert-butil-dimetil-silano en forma de aceite amarillo (0,8 g, 67%).

Paso C

A una solución de (5-azido-3,3-dimetil-pentiloxi)-tert-butil-dimetil-silano (0,8 g, 3 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añade una solución (1 M, Aldrich) de TBAF (4,9 ml, 4,9 mmoles) en tetrahidrofurano. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla, se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se seca con MgSO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:3), obteniéndose el 5-azido-3,3-dimetil-pentan-1-ol en forma de aceite incoloro (0 g, 76%).

Paso D

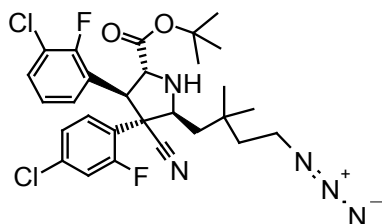
A una solución de cloruro de oxalilo (0,24 ml, 2,7 mmoles) (Aldrich) en diclorometano (12 ml) se le añade por goteo a -78°C una solución de sulfóxido de dimetilo (0,38 ml, 5,5 mmoles) en diclorometano (1 ml). Después de 5 min, se añade por goteo una solución de 5-azido-3,3-dimetil-pentan-1-ol (0,39 g, 2,5 mmoles) en diclorometano (1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 15 min. Se añade la trietilamina (1,2 ml, 9 mmoles), se calienta lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Se añade agua. Se separan las fases orgánicas y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con HCl del 10%, una solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el 5-azido-3,3-dimetil-pentanal en forma de aceite amarillo (rendimiento = 0,38 g, 99%).

Paso C

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el éster de tert-butilo de la glicina (0,32 g, 2,45 mmoles) con 5-azido-3,3-dimetil-pentanal (0,38 g, 2,45 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el [5-azido-3,3-dimetil-pent-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite amarillo (0,65 g, 100%).

Ejemplo 120b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

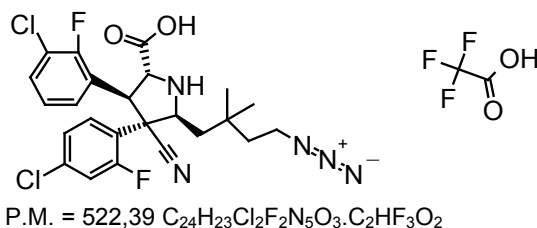


P.M. = 578,49 C₂₈H₃₁Cl₂F₂N₅O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 100b, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [5-azido-3,3-dimetil-pent-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 120a (0,65 g, 2,45 mmoles) con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (0,76 g, 2,45 mmoles), obtenido en el ejemplo 52a, AgF (0,47 g, 3,7 mmoles) y trietilamina (0,55 ml, 6 mmoles) en diclorometano (80 ml), después se hace reaccionar a 100°C durante 2 h con DBU (3 ml) en tert-butanol (3 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de goma amarilla (0,5 g, 36%).

Ejemplo 120c

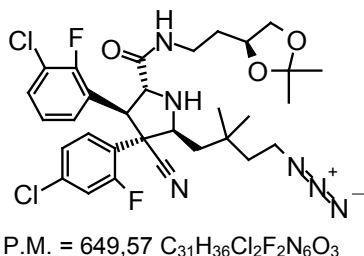
Obtención del compuesto intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico



- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 120b (0,5 g, 0,86 mmoles) con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido amarillo (0,54 g, 96%).

10 Ejemplo 120d

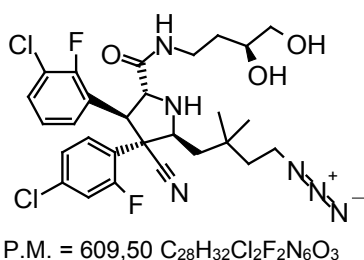
Obtención del compuesto intermedio [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico



- 15 De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 120c (0,54 g, 0,85 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,37 g, 2,54 mmoles), HATU (0,58 g, 1,5 mmoles) e iPr₂NEt (0,74 ml, 4,2 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido ligeramente amarillo (0,5 g, 91%).

25 Ejemplo 120e

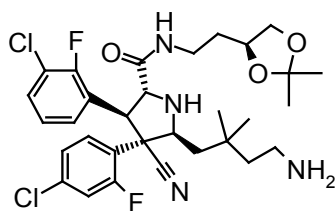
- Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico



- 30 De manera similar al método descrito en los ejemplos 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 120d (40 mg, 0,06 mmoles), con una solución acuosa de HCl (1 N, 3 ml, 3 moles) en tetrahidrofurano (7 ml), obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate (29 mg, 79%).
- 35 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₂Cl₂F₂N₆O₃+ H [(M+H)⁺] = 609,1954, hallado = 609,1954.

Ejemplo 121a

- 40 Obtención del compuesto intermedio [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico

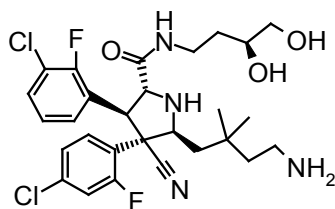


P.M. = 623,58 C₃₁H₃₈Cl₂F₂N₄O₃

De manera similar al método descrito en los ejemplos 118a, se trata la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 120d (0,5 g, 0,77 mmoles), con PtO₂ y H₂ en acetato de etilo, obteniéndose la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico en forma de goma negra (0,47 g, 98%)

Ejemplo 121b

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico



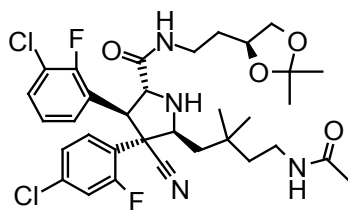
P.M. = 583,50 C₂₈H₃₄Cl₂F₂N₄O₃

De manera similar al método descrito en los ejemplos 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 121a (50 mg, 0,08 mmoles), con una solución acuosa de HCl (1 N, 3 ml, 3 moles) en tetrahidrofurano (7 ml), obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate (29 mg, 62%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₄Cl₂F₂N₄O₃+ H [(M+H)⁺] = 583,2049, hallado = 583,2047.

Ejemplo 122a

Obtención del compuesto intermedio [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-acetilamino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico

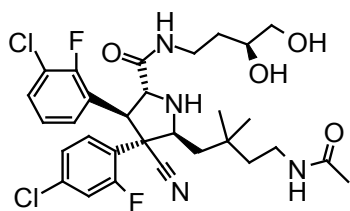


P.M. = 665,61 C₃₃H₄₀Cl₂F₂N₄O₄

A una solución de la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico (60 mg, 0,096 mmoles), obtenida en el ejemplo 121a, y trietilamina (0,033 ml, 0,24 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añade el cloruro de acetilo (0,08 ml, 0,11 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min y se le añade agua. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (MeOH al 2% en EtOAc), obteniéndose la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-acetilamino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico en forma de goma blanca mate (60 mg, 94%)

Ejemplo 122b

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-acetilamino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico

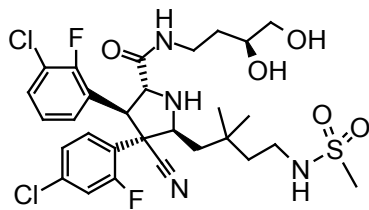


P.M. = 625,54 C₃₀H₃₆Cl₂F₂N₄O₄

- De manera similar al método descrito en los ejemplos 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-acetilamino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 122a (60 mg, 0,09 mmoles), con una solución acuosa de HCl (1 N, 1 ml, 1 mol) en tetrahidrofurano (5 ml), obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-acetilamino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (50 mg, 89%).
- EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₀H₃₆Cl₂F₂N₄O₄+ H [(M+H)⁺] = 625,2155, hallado = 625,2151.

Ejemplo 123

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-metanosulfonilamino-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico

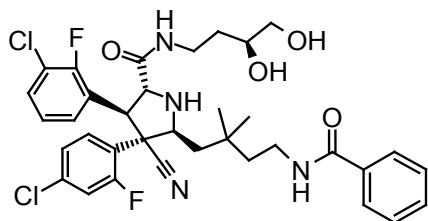


P.M. = 661,59 C₂₉H₃₆Cl₂F₂N₄O₅S

- De manera similar al método descrito en los ejemplos 122a y 122b, se hace reaccionar la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico (60 mg, 0,096 mmoles), obtenida en el ejemplo 121a, con trietilamina y cloruro de metanosulfonilo (13 mg, 0,11 mmoles) en diclorometano, después se hace reaccionar con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-metanosulfonilamino-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate (57 mg, 90%).
- EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₃₆Cl₂F₂N₄O₅S+ H [(M+H)⁺] = 661,1825, hallado = 661,1821.

Ejemplo 124

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-benzoilamino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico

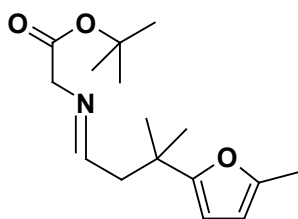


P.M. = 687,61 C₃₅H₃₈Cl₂F₂N₄O₄

- De manera similar al método descrito en los ejemplos 122a y 122b, se hace reaccionar la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico (80 mg, 0,13 mmoles), obtenida en el ejemplo 121a, con trietilamina y cloruro de benzilo (22 mg, 0,16 mmoles) en tetrahidrofurano, después se hace reaccionar con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-benzoilamino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate (57 mg, 90%).
- EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₅H₃₈Cl₂F₂N₄O₄+ H [(M+H)⁺] = 687,2311, hallado = 687,2308

Ejemplo 125a

Obtención del compuesto intermedio [3-metil-3-(5-metil-furan-2-il)-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo



P.M. = 279,38 C₁₆H₂₅NO₃

Paso A

- 5 A una solución de malonato de dimetilo (6,5 g, 49 mmoles), 2-acetil-5-metilfurano (6,1 g, 49 mmoles) y piridina (16 g, 200 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (300 ml) se le añade a 0°C una solución (1 M) de TiCl₄ (100 ml, 100 mmoles) en diclorometano durante un período de 1 h. Una vez finalizada la adición, se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 18 h. Se añade agua para interrumpir la reacción. Se extrae la mezcla con éter de etilo. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo.
- 10 Se reúnen las fases orgánicas y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:10), obteniéndose el 2-[1-(5-metil-furan-2-il)-etilideno]-malonato de dimetilo en forma de aceite amarillo (3,7 g, 32%).

Paso B

- 15 A una suspensión de CuI (7,61 g, 40 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) se le añade a -50°C el cloruro de metilmagnesio (3 M, 27 ml, 80 mmoles) durante un período de 15 min. Una vez finalizada la adición, se calienta gradualmente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 20 min. Se baja la temperatura de la mezcla a -50°C y se le añade una solución de 2-[1-(5-metil-furan-2-il)-etilideno]-malonato de dimetilo (3,7 g, 15,5 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml). Se deja calentar lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 3 h. Para interrumpir la reacción se añade una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado para eliminar la mayor parte del tetrahidrofurano. Se extrae el residuo con acetato de etilo, dos veces. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:20, 1:10), obteniéndose el 2-[1-metil-1-(5-metil-furan-2-il)-etil]-malonato de dimetilo en forma de aceite incoloro (2,5 g, 63%).

25 Paso C

- A una solución de 2-[1-metil-1-(5-metil-furan-2-il)-etil]-malonato de dimetilo (2,5 g, 9,8 mmoles) en DMSO (30 ml) se le añaden LiCl (1 g, 23,7 mmoles) y H₂O (0,17 ml, 9,8 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 170°C durante 3 h, después se vierte sobre agua-hielo y se extrae con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:20, 1:20), obteniéndose el 3-metil-3-(5-metil-furan-2-il)-butirato de metilo en forma de aceite incoloro (1,5 g, 78%).
- 30

Paso D

- A una solución de 3-metil-3-(5-metil-furan-2-il)-butirato de metilo (1,5 g, 7,8 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se le añade a 0°C en atmósfera de nitrógeno una solución (1 M) de LiAlH₄ (10 ml, 10 mmoles) en tetrahidrofurano. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h, después se vierte sobre agua-hielo. Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, una solución acuosa de HCl, salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra, obteniéndose el 3-metil-3-(5-metil-furan-2-il)-butan-1-ol en forma de aceite amarillo (1,2 g, 77%).
- 35

40 Paso E

- A una solución de cloruro de oxalilo (0,91 g, 7,1 mmoles) (Aldrich) en diclorometano (20 ml) se le añade por goteo a -78°C una solución de sulfóxido de dimetilo (1 ml, 14,3 mmoles) en diclorometano (5 ml). Después de 5 min, se añade por goteo una solución de 3-metil-3-(5-metil-furan-2-il)-butan-1-ol (1,2 g, 7,1 mmoles) en diclorometano (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 15 min. Se añade la trietilamina (3,6 ml, 26 mmoles), se calienta lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Se añade agua. Se separan las fases orgánicas y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con HCl del 10%, una solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el 3-metil-3-(5-metil-furan-2-il)-butiraldehído en forma de aceite amarillo (rendimiento = 1 g, 83%).
- 45

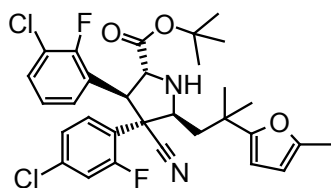
50

Paso F

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 5 h el éster de tert-butilo de la glicina (0,79 g, 6 mmoles) con 3-metil-3-(5-metil-furan-2-il)-butiraldehído (1 g, 6 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el [3-metil-3-(5-metil-furan-2-il)-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (1,7 g, 100%).
- 55

Ejemplo 125b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2-metil-2-(5-metil-furan-2-il)-propil]-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



P.M. = 589,52 C₃₁H₃₂Cl₂F₂N₂O₃

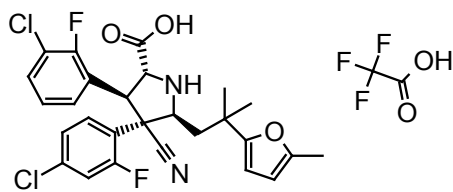
5

De manera similar al método descrito en el ejemplo 100b se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [[3-metil-3-(5-metil-furan-2-il)-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 125a (1,7 g, 6 mmoles), con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (1,48 g, 4,8 mmoles), obtenido en el ejemplo 52a, AgF (0,9 g, 7 mmoles) y trietilamina (1,7 ml, 12 mmoles) en diclorometano (100 ml), después se hace reaccionar a 100°C durante 2 h con DBU (5,7 ml) en tert-butanol (10 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2-metil-2-(5-metil-furan-2-il)-propil]-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido amarillo (1,3 g, 46%).

10

Ejemplo 125c

15 Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dietil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico



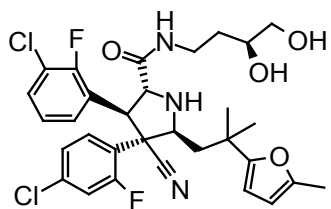
P.M. = 533,41 C₂₇H₂₄Cl₂F₂N₂O₃·C₂HF₃O₂

20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2-metil-2-(5-metil-furan-2-il)-propil]-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 125b (1,3 g, 2,2 mmoles), con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2-metil-2-(5-metil-furan-2-il)-propil]-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido marrón (1,3 g, 92%).

25

Ejemplo 125d

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2-metil-2-(5-metil-furan-2-il)-propil]-pirrolidina-2-carboxílico



P.M. = 620,52 C₃₁H₃₃Cl₂F₂N₃O₄

30

De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c y 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2-metil-2-(5-metil-furan-2-il)-propil]-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 125c (0,6 g, 0,93 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,4 g, 2,8 mmoles), HATU (0,6 g, 1,7 mmoles) e iPr₂NEt (0,8 ml, 4,6 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2-metil-2-(5-metil-furan-2-il)-propil]-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,16 g, 29%).

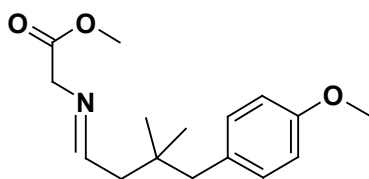
35

40

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₁H₃₃Cl₂F₂N₃O₄+ H [(M+H)⁺] = 620,1889, hallado = 620,1889.

Ejemplo 126a

Obtención del compuesto intermedio [4-(4-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de metilo



P.M. = 277,37 C₁₆H₂₃NO₃

Paso A

- 5 En atmósfera de argón se calienta a 70°C una mezcla de NaOH (2,8 g, 70 mmoles), yoduro de tetrabutilamonio (0,6 g, 1,6 mmoles) en benceno (8 ml) y H₂O (2,8 ml), formándose una mezcla homogénea. Se añade por goteo una mezcla del cloruro de 4-metoxibencilo (Aldrich) (10 g, 64 mmoles) e isobutiraldehído (5,76 g, 80 mmoles) en benceno (22 ml). Se calienta la mezcla reaccionante resultante a 70°C durante 3 h. Se enfría la mezcla y se extrae con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:30), obteniéndose el 2-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propionaldehído en forma de aceite incoloro (4,1 g, 33%).

Paso B

- 15 A una mezcla de cloruro de metoximetil-trifenilfosfonio (14,6 g, 42 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución (Aldrich, 1 M) de LiHMDS (42 ml, 42 mmoles) en tetrahidrofurano. Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 20 min. Entonces se añade una solución de 2-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propionaldehído (4,1 g, 21 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se deja calentar lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 1 h. Se añade agua para interrumpir la reacción. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, dos veces. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:30, 1:20), formándose un aceite amarillo (3,5 g). Se disuelve el aceite en una solución acuosa de HCl (2 N, 50 ml, 100 mmoles) y tetrahidrofurano (50 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 1 h, después se enfría a temperatura ambiente y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:10, 1:5), obteniéndose el 3-(4-metoxi-fenil)-3-metil-butiraldehído en forma de aceite incoloro (2,1 g, 47%).

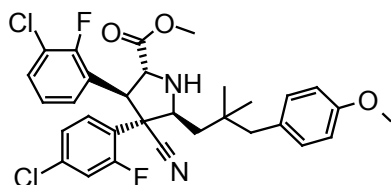
Se han publicado transformaciones similares en US-6531494; se aplican los procedimientos descritos sin modificaciones.

Paso C

- 30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 5 h el clorhidrato del éster metílico de la glicina (1,25 g, 10 mmoles) con 3-(4-metoxi-fenil)-3-metil-butiraldehído (2,1 g, 10 mmoles) y trietilamina (2,2 g, 20 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el [4-(4-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de metilo en forma de aceite incoloro (2,7 g, 97%).

Ejemplo 126b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[3-(4-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-propil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo

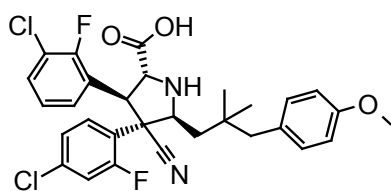


P.M. = 587,50 C₃₁H₃₀Cl₂F₂N₂O₃

- 40 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h el [4-(4-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de metilo obtenido en el ejemplo 126a (2,7 g, 9,7 mmoles) con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (3,1 g, 10 mmoles), obtenido en el ejemplo 52a, AgF (1,27 g, 10 mmoles) y trietilamina (6 g, 60 mmoles) en diclorometano (100 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[3-(4-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-propil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo en forma de sólido amarillo (4 g, 70%).

Ejemplo 126c

- 50 Obtención del compuesto intermedio ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[3-(4-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-propil]-pirrolidina-2-carboxílico

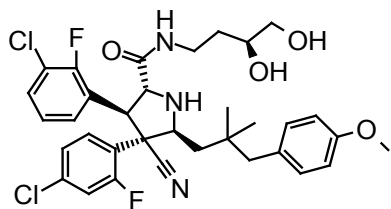


P.M. = 573,47 C₃₀H₂₈Cl₂F₂N₂O₃

- Al rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[3-(4-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-propil]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo obtenido en el ejemplo 126b (4 g, 6,8 mmoles) en tetrahidrofurano (60 ml) se le añade una solución acuosa (1 N) de NaOH (20 ml, 20 mmoles) y metanol (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Se ajusta el pH de la mezcla a ~4-5 con una solución acuosa de HCl. Se concentra la mezcla. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra, obteniéndose el ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[3-(4-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-propil]-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido ligeramente amarillo (4 g, 100%)

Ejemplo 126d

- Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[3-(4-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-propil]-pirrolidina-2-carboxílico

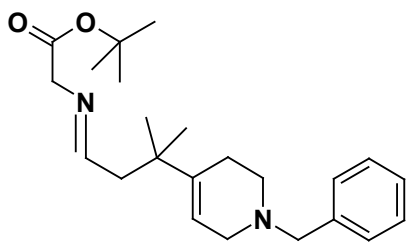


P.M. = 660,59 C₃₄H₃₇Cl₂F₂N₃O₄

- De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c y 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h el ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[3-(4-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-propil]-pirrolidina-2-carboxílico obtenido en el ejemplo 126c (0,5 g, 0,87 mmoles) con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,25 g, 1,7 mmoles), HATU (0,6 g, 1,7 mmoles) e iPr₂NEt (0,45 ml, 2,6 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[3-(4-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-propil]-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,16 g, 29%). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₄H₃₇Cl₂F₂N₃O₄+ H [(M+H)⁺] = 660,2202, hallado = 660,2198.

Ejemplo 127a

- Obtención del compuesto intermedio [3-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo



P.M. = 370,54 C₂₃H₃₄N₂O₂

Paso A

- A una solución (Aldrich, 1,8 M) de LDA (60 ml, 109 mmoles) en tetrahidrofurano se le añade por goteo a -50°C el isobutirato de etilo (Alfa) (12,2 ml, 91 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante -50°C durante 1 h, después se le añade por goteo una solución de 1-bencil-piperidin-4-ona (12 ml, 68 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 18 h. Para interrumpir la reacción se añade una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se extrae la mezcla con éter de etilo. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con éter de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, agua, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el 2-(1-bencil-4-hidroxi-piperidin-4-il)-2-metil-propionato de etilo en forma de aceite anaranjado (18,5 g, 89%).

Paso B

A una solución de 2-(1-bencil-4-hidroxi-piperidin-4-il)-2-metil-propionato de etilo (18,5 g, 61 mmoles) en cloroformo (75 ml) se le añaden el cloruro de tionilo (8,9 ml, 120 mmoles) y dimetilformamida (0,17 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 18 h, después se enfría a temperatura ambiente y se concentra. Al residuo resultante se le añade una solución acuosa de NaOH (10 N) para ajustar el pH de la mezcla a valores básicos. Se extrae la mezcla con éter de etilo, dos veces. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el 2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propionato de etilo en forma de aceite marrón (13 g, 75%).

10 Paso C

A una solución de 2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propionato de etilo (6 g, 21 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro 75 ml se le añade a 0°C en atmósfera de nitrógeno una solución (1 M) de LiAlH₄ (84 ml, 84 mmoles) en tetrahidrofurano. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h y se enfría a temperatura ambiente. Se le añaden agua y una solución acuosa de NaOH (2N). Se filtra la mezcla para eliminar el precipitado y se concentra el líquido filtrado. Se añade agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, una solución acuosa de HCl, salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra, obteniéndose el 2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propan-1-ol en forma de aceite marrón (4,73 g, 77%).

Paso D

20 A una solución de cloruro de oxalilo (2,46 ml, 28 mmoles) (Aldrich) en diclorometano (150 ml) se le añade por goteo a -78°C una solución de sulfóxido de dimetilo (4 ml, 56 mmoles) en diclorometano (25 ml). Después de 5 min se añade por goteo una solución de 2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propan-1-ol (6,3 g, 25,6 mmoles) en diclorometano (25 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 15 min. Se añade la trietilamina (12,8 ml, 92 mmoles), se calienta lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Se añade agua. Se separan las fases orgánicas y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con HCl del 10%, una solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el 2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propionaldehído en forma de aceite marrón (rendimiento = 5,6 g, 89%).

30 Paso E

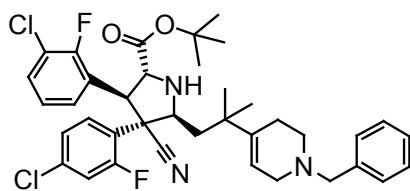
A una mezcla de cloruro de metoximetil-trifenilfosfonio (12,6 g, 37 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución (Aldrich, 1 M) de LiHMDS (46 ml, 46 mmoles) en tetrahidrofurano. Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 20 min. Se añade una solución de 2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propionaldehído (5,6 g, 23 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 2 h. Se añade agua para interrumpir la reacción. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, dos veces. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran. Se disuelve el residuo en una solución acuosa de HCl (2 N, 50 ml, 100 mmoles) y tetrahidrofurano (50 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 30 min, después se enfría a temperatura ambiente y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:3), obteniéndose el 3-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-metil-butiraldehído en forma de aceite amarillo (1,65 g, 28%).

Paso F

45 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 5 h el éster de tert-butilo de la glicina (0,84 g, 6,4 mmoles) con 3-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-metil-butiraldehído (1,65 g, 6,4 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el [3-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite amarillo (2,4 g, 100%).

Ejemplo 127b

50 Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



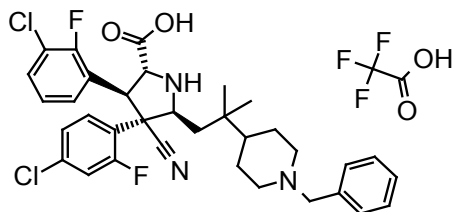
P.M. = 680,67 C₃₈H₄₁Cl₂F₂N₃O₃

55 De manera similar al método descrito en el ejemplo 100b, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [3-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 127a (2,4 g, 6,4 mmoles), con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (1,8 g, 6,4 mmoles), obtenido en el ejemplo 52a, AgF (1,3 g, 10 mmoles) y trietilamina (2 ml, 14,5 mmoles) en diclorometano (100 ml), después se hace reaccionar a 100°C durante 2 h con DBU (7 ml) en tert-butanol (30 ml), obteniéndose el rac-

(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido ligeramente amarillo (3,2 g, 81%).

Ejemplo 127c

- 5 Obtención del compuesto intermedio sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico

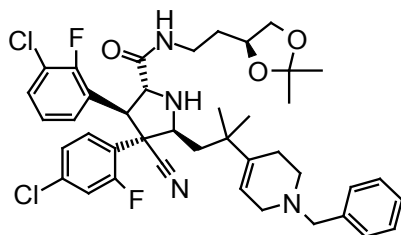


P.M. = 626,58 C₃₄H₃₅Cl₂F₂N₃O₃·C₂HF₃O₂

- 10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 127b (1,5 g, 2,2 mmoles) con ácido trifluoracético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido amarillo (1,6 g, 98%).

Ejemplo 127d

- 20 Obtención del compuesto intermedio [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico

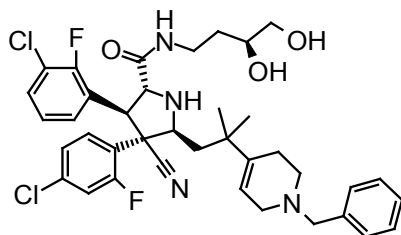


P.M. = 751,75 C₄₁H₄₆Cl₂F₂N₄O₃

- 25 De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 127c (1,6 g, 2,2 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,94 g, 6,5 mmoles), HATU (2,5 g, 6,5 mmoles) e iPr₂NEt (2,3 ml, 13 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico en forma de goma ligeramente amarilla (1 g, 83%).

Ejemplo 127e

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico



35

P.M. = 711,68 C₃₈H₄₂Cl₂F₂N₄O₃

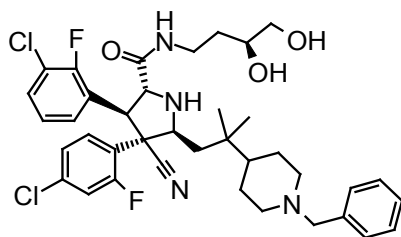
- 40 De manera similar al método descrito en los ejemplos 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en

el ejemplo 127d (1 g, 1,3 mmoles), con una solución acuosa de HCl (1 N, 5 ml, 5 moles) en tetrahidrofurano (5 ml), obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,3 g, 32%).

5 EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{38}H_{42}Cl_2F_2N_4O_3 + H [(M+H)^+]$: 711,2675, hallado = 711,2675.

Ejemplo 128

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-piperidin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico



10

P.M. = 713,69 $C_{38}H_{44}Cl_2F_2N_4O_3$

De manera similar al método descrito en los ejemplos 118a, se trata la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 127e (60 mg, 0,08 mmoles), con PtO_2 y H_2 en acetato de etilo, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-piperidin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate (15 mg, 25%)

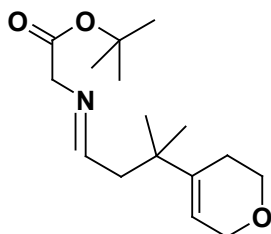
15

20

EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{38}H_{44}Cl_2F_2N_4O_3 + H [(M+H)^+]$: 713,2832, hallado = 713,2837.

Ejemplo 129a

Obtención del compuesto intermedio [3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo



25

P.M. = 281,40 $C_{16}H_{27}NO_3$

Paso A

A una solución de LDA (Aldrich, 2 M) en hexano (78 ml, 160 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añade por goteo a $-50^\circ C$ una solución de isobutirato de etilo (Alfa) (17 ml, 127 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante $-50^\circ C$ durante 1 h, después se le añade por goteo una solución de tetrahidro-piran-4-ona (Aldrich) (9,8 g, 98 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 18 h. Se añade una solución acuosa saturada de NH_4Cl para interrumpir la reacción. Se extrae la mezcla con éter de etilo. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con éter de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, agua, se secan con $MgSO_4$ y se concentran, obteniéndose el 2-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-2-metil-propionato de etilo en forma de aceite amarillo (19,5 g, 92%).

30

35

Paso B

A una solución de 2-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-2-metil-propionato de etilo (19,5 g, 90 mmoles) en cloroformo (100 ml) se le añaden el cloruro de tionilo (13,3 ml, 180 mmoles) y dimetilformamida (0,28 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a $100^\circ C$ durante 18 h, después se enfría a temperatura ambiente y se concentra. Al residuo resultante se le añade una solución acuosa de $NaOH$ (10 N) para ajustar el pH de la mezcla a valores básicos. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, dos veces. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con $MgSO_4$ y se concentran, obteniéndose el 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propionato de etilo en forma de aceite marrón (17,6 g, 99%).

40

Paso C

A una solución del 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propionato de etilo (6 g, 30 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (75 ml) se le añade a $0^\circ C$ en atmósfera de nitrógeno una solución (1 M) de $LiAlH_4$ (100 ml, 100 mmoles) en tetrahidrofurano. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h, después se enfría a temperatura ambiente.

45

Se añaden agua y una solución acuosa de NaOH (2N). Se filtra la mezcla para separar el precipitado y se concentra el líquido filtrado. Se añade agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, una solución acuosa de HCl, salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra, obteniéndose el 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propan-1-ol en forma de aceite marrón (4,63 g, 98%).

5

Paso D

A una solución de cloruro de oxalilo (2,84 ml, 33 mmoles) (Aldrich) en diclorometano (150 ml) se le añade por goteo a -78°C una solución de sulfóxido de dimetilo (4,6 ml, 65 mmoles) en diclorometano (25 ml). Después de 5 min, se añade por goteo una solución de 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propan-1-ol (4,6 g, 29 mmoles) en diclorometano (25 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 15 min. Se añade trietilamina (14,8 ml, 110 mmoles), se calienta lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Se añade agua. Se separan las fases orgánicas y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con HCl del 10%, una solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propionaldehído en forma de aceite marrón (rendimiento = 5,6 g, 89%).

10

15

Paso E

A una mezcla de cloruro de metoximetil-trifenilfosfonio (31,3 g, 91 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución (Aldrich, 1 M) de LiHMDS (110 ml, 110 mmoles) en tetrahidrofurano. Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 20 min. Se añade una solución de 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propionaldehído (4,4 g, 28,5 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h. Se añade agua para interrumpir la reacción. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, dos veces. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran. Se disuelve el residuo en una solución acuosa de HCl (2 N, 50 ml, 100 mmoles) y tetrahidrofurano (50 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 30 min, después se enfría a temperatura ambiente y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:3), obteniéndose el 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-metil-butiraldehído en forma de aceite marrón (2,61 g, 54%).

20

25

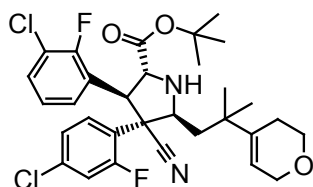
Paso F

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1a, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 5 h el éster de tert-butilo de la glicina (2 g, 15,5 mmoles) con 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-metil-butiraldehído (2,6 g, 15,5 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el [3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite amarillo (4,3 g, 100%).

30

Ejemplo 129b

Obtención del compuesto intermedio rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propil]-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo



P.M. = 591,53 C₃₁H₃₄Cl₂F₂N₂O₃

40

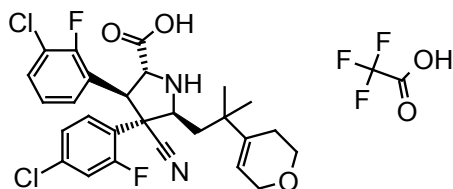
De manera similar al método descrito en el ejemplo 100b, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el [3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-metil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 129a (4,3 g, 15,5 mmoles) con (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-2-fluor-fenil)-acrilonitrilo (3,8 g, 12,4 mmoles), obtenido en el ejemplo 52a, AgF (2,4 g, 19 mmoles) y trietilamina (4,3 ml, 31 mmoles) en diclorometano (100 ml), después se hace reaccionar a 100°C durante 2 h con DBU (19 ml) en tert-butanol (18 ml), obteniéndose el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propil]-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo en forma de goma amarilla (5,5 g, 75%).

45

Ejemplo 129c

Obtención del compuesto intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propil]-pirrolidina-2-carboxílico

50

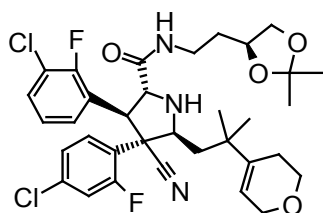


P.M. = 535,42 C₂₇H₂₆Cl₂F₂N₃O₃.C₂HF₃O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 25a, se hace reaccionar a temperatura ambiente el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propil]-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 129b (5,5 g, 9,29 mmoles), con ácido trifluoroacético en diclorometano, obteniéndose la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propil]-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido oscuro (6 g, 99%).

10 Ejemplo 129d

Obtención del compuesto intermedio [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propil]-pirrolidina-2-carboxílico

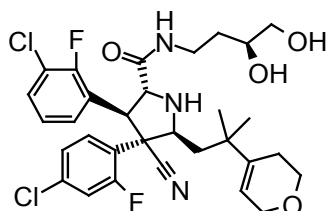


15 P.M. = 662,61 C₃₄H₃₉Cl₂F₂N₃O₄

De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propil]-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 129c (0,8 g, 1,2 mmoles), con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,36 g, 2,5 mmoles), HATU (0,84 g, 2,2 mmoles) e iPr₂NEt (0,64 ml, 3,7 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico en forma de goma blanca mate (0,6 g, 74%).

25 Ejemplo 129e

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propil]-pirrolidina-2-carboxílico

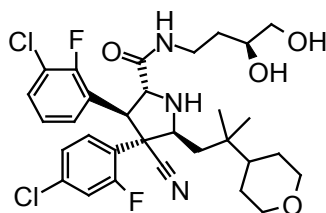


P.M. = 622,54 C₃₁H₃₅Cl₂F₂N₃O₄

30 De manera similar al método descrito en los ejemplos 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propil]-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 129d (0,6 g, 0,9 mmoles), con una solución acuosa de HCl (1 N, 3 ml, 3 moles) en tetrahidrofurano (7 ml), obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propil]-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,52 g, 93%). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₁H₃₅Cl₂F₂N₃O₄+ H [(M+H)⁺] = 622,2046, hallado = 622,2046.

40 Ejemplo 130

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2-metil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-propil]-pirrolidina-2-carboxílico

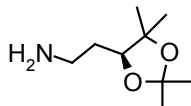


P.M. = 624,55 C₃₁H₃₇Cl₂F₂N₃O₄

- De manera similar al método descrito en los ejemplos 118a, se trata la ((S)-3,4-dihidroxi-butyl)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propil]-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 127e (0,28 g, 0,45 mmoles), con PtO₂ y H₂ en acetato de etilo, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butyl)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-[2-metil-2-(tetrahydro-piran-4-il)-propil]-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate (0,15 g, 54%)
EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₁H₃₇Cl₂F₂N₃O₄+ H [(M+H)⁺] = 624,2202, hallado = 624,2207.

10 Ejemplo 131a

Obtención del compuesto intermedio 2-((S)-2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina



P.M. = 173,26 C₉H₁₉NO₂

15 Paso A.

A una suspensión de ácido L-(-)-málico (Aldrich) (10,3 g, 77 mmoles) en 2,2-dimetoxipropano (20 ml) se le añade el ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,4 g). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min. Se reparte la mezcla entre agua y diclorometano. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el ácido ((S)-2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4-il)-acético en forma de sólido blanco (10,1 g, 75%).

20

Paso B

A una solución del ácido ((S)-2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4-il)-acético (10,1 g, 58 mmoles) en tetrahydrofurano anhidro (20 ml) se le añade a 0°C una solución de BH₃.THF (1 M, 70 ml, 70 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade una solución acuosa de HCl y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc), obteniéndose la (S)-5-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona en forma de aceite incoloro (6,8 g, 72%).

25

30 Paso C

A una mezcla de (S)-5-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona (6,8 g, 42 mmoles) e imidazol (7,5 g, 107 mmoles) en dimetilformamida (40 ml) se le añade el tert-butildimetilclorosilano (7 g, 45 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se añade agua. Se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, dos veces. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose la (S)-5-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona en forma de aceite incoloro (8,6 g, 74%).

35

Paso D

A una solución de (S)-5-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona (8,5 g, 31 mmoles) en éter de dietilo (200 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución (1,6 M) de metil-litio (50 ml, 78 mmoles) en éter de dietilo. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 min. Se vierte la mezcla sobre una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el (S)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-pentano-2,3-diol en forma de aceite amarillo (rendimiento = 6,8 g, 88%).

45

Paso E

A una suspensión de (S)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-pentano-2,3-diol (6,8 g, 27 mmoles) en 2,2-dimetoxipropano (35 ml) se le añade el ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,2 g). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min. Se reparte la mezcla entre agua y diclorometano. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:20), obteniéndose el tert-butil-dimetil-[2-((S)-2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-il)-etoxi]-silano en forma de aceite amarillo (4,56 g, 58%).

50

55 Paso F

A una solución de tert-butil-dimetil-[2-((S)-2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-il)-etoxi]-silano (4,56 g, 15,8 mmoles) en tetrahydrofurano (20 ml) se le añade a 0°C una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M, 20 ml, 20 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra, obteniéndose el 2-((S)-2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-il)-etanol en forma de aceite amarillo (2,7 g, 100%).

60

Paso G

A una solución de 2-((S)-2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-il)-etanol (2,7 g, 15,8 moles) y trietilamina (4,6 g, 45 mmoles) en diclorometano (100 ml) se le añade por goteo a 0°C el cloruro de metanosulfonilo (2,7 g, 24 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1,5 h y se le añade agua. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra, obteniéndose el metanosulfonato de 2-((S)-2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilo en forma de aceite amarillo (2,5 g, 62%).

Paso H

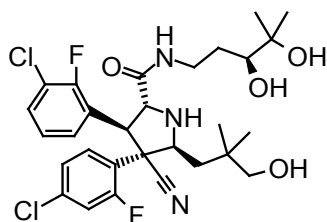
A una solución de metanosulfonato de 2-((S)-2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilo (2,5 g, 9,9 mmoles) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añade NaN₃ (6 g, 70 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 95°C durante 4 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, varias veces, se seca con MgSO₄ y se concentra, obteniéndose el (S)-5-(2-azido-etil)-2,2,4,4-tetrametil-[1,3]dioxolano en forma de aceite amarillo (1,6 g, 80%).

Paso I

En un matraz Parr se agita vigorosamente con una presión de H₂ de 50 psi durante 18 h una suspensión de (S)-5-(2-azido-etil)-2,2,4,4-tetrametil-[1,3]dioxolano (1,6 g, 8 mmoles) y PtO₂ (0,32 g) en acetato de etilo (15 ml). Se filtra la mezcla a través de un lecho corto de Celite. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose la 2-((S)-2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina en forma de aceite incoloro (1,3 g, 94%).

Ejemplo 131b

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



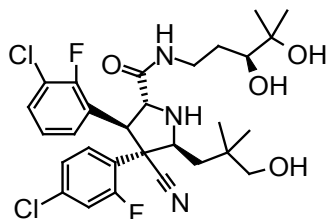
P.M. = 598,51 C₂₉H₃₅Cl₂F₂N₃O₄

De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c y 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 105c (0,82 g, 1,37 mmoles), con 2-((S)-2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina obtenido en el ejemplo 131a (0,5 g, 2,88 mmoles), HATU (0,94 g, 2,5 mmoles) e iPr₂NEt (1,2 ml, 6,9 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,53 g, 70%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₃₅Cl₂F₂N₃O₄ + H [(M+H)⁺] = 598,2046, hallado = 598,2047.

Ejemplo 131c

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



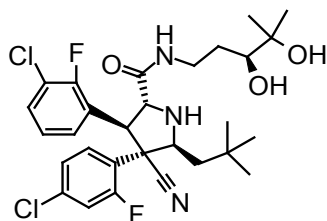
P.M. = 598,51 C₂₉H₃₅Cl₂F₂N₃O₄

Se separa la ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,47 g) por cromatografía SFC quiral, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (0,18 g, 38%) y la ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (0,18 g, 38%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₃₅Cl₂F₂N₃O₄ + H [(M+H)⁺] = 598,2046, hallado = 598,2045

Ejemplo 132a

5 Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



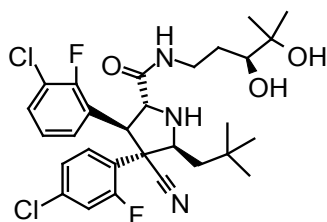
P.M. = 582,52 C₂₉H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

10 De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 52c (0,67 g, 1,15 mmoles), con 2-((S)-2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina, obtenida en el ejemplo 131a (0,4 g, 2,3 mmoles), HATU (0,79 g, 2,1 mmoles) e iPr₂NEt (1 ml, 5,8 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,29 g, 43%).

15 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₃₅Cl₂F₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺] = 582,2097, hallado = 582,2098.

Ejemplo 132b

20 Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



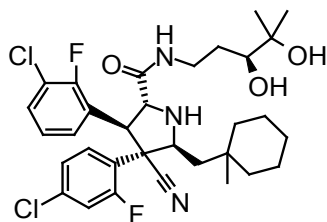
P.M. = 582,52 C₂₉H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

25 Se separa la ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,25 g) por cromatografía SFC quiral, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (103 mg, 41%) y la ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (114 mg, 45%).

30 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₃₅Cl₂F₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺] = 582,2097, hallado = 582,2098.

Ejemplo 133a

35 Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico



P.M. = 622,58 C₃₂H₃₉Cl₂F₂N₃O₃

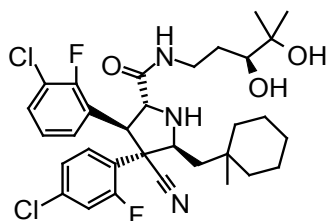
40 De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c y 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 102c (0,72 g, 1,15 mmoles), con 2-((S)-

2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina, obtenida en el ejemplo 131a (0,4 g, 2,3 mmoles), HATU (0,79 g, 2,1 mmoles) e iPr_2NEt (1 ml, 5,8 mmoles) en CH_2Cl_2 , después se hace reaccionar a temperatura ambiente con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-

5 carboxílico en forma de sólido blanco (0,25 g, 42%).
EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{32}H_{39}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ = 622,2410, hallado = 622,2411.

Ejemplo 133b

10 Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico



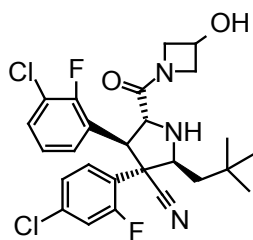
P.M. = 622,58 $C_{32}H_{39}Cl_2F_2N_3O_3$

15 Se separa la ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,2 g) por cromatografía SFC quiral, obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (61 mg, 32%) y la ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (78 mg, 39%).

20 EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{32}H_{39}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ = 622,2410, hallado = 622,2412.

Ejemplo 134

Obtención del rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-3-(4-cloro-2-fluor-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-pirrolidina-3-carbonitrilo



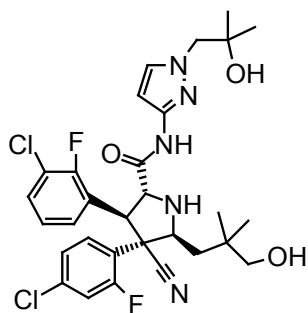
25 P.M. = 522,42 $C_{26}H_{27}Cl_2F_2N_3O_2$

30 De manera similar al método descrito en los ejemplos 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 52c (0,25 g, 0,43 mmoles), con clorhidrato de azetidina-3-ol (Matrix) (0,25 g, 2,7 mmoles), HATU (0,4 g, 1 mmol) e iPr_2NEt (0,6 g, 4,6 mmoles) en CH_2Cl_2 , obteniéndose el rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-3-(4-cloro-2-fluor-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-pirrolidina-3-carbonitrilo en forma de sólido blanco (0,2 g, 89%).

35 EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{26}H_{27}Cl_2F_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$ = 522,1521, hallado = 522,1520.

Ejemplo 135a

Obtención de la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

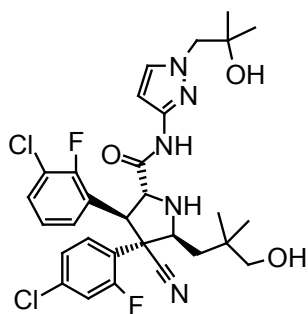


P.M. = 620,53 C₃₀H₃₃Cl₂F₂N₅O₃

- 5 De manera similar al método descrito en los ejemplos 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 105c (0,55 g, 0,92 mmoles), con 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (0,17 g, 1,1 mmoles), EDCI (0,26 g, 1,38 mmoles), HOBT(0,19 g, 1,4 mmoles) y NEt₃ (0,26 ml, 1,8 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,11 g, 20%).
- 10 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₀H₃₃Cl₂F₂N₅O₃+ H [(M+H)⁺] = 620,2002, hallado = 620,1997.

Ejemplo 135b

- 15 Obtención de la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

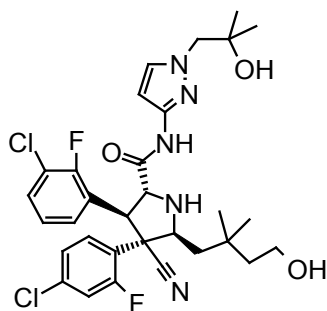


P.M. = 620,53 C₃₀H₃₃Cl₂F₂N₅O₃

- 20 Se separa la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,11 g) por cromatografía SFC quiral, obteniéndose la ([1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (40 mg, 36%) y la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (39 mg, 35%).
- 25 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₀H₃₃Cl₂F₂N₅O₃+ H [(M+H)⁺] = 620,2002, hallado = 620,1999.

Ejemplo 136a

- 30 Obtención de la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico

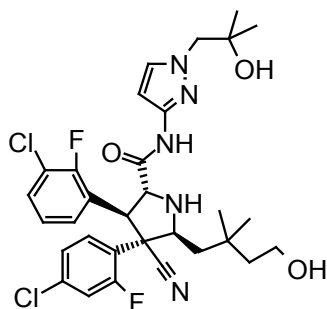


P.M. = 634,55 C₃₁H₃₅Cl₂F₂N₅O₃

De manera similar al método descrito en los ejemplos 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h el ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenido en el ejemplo 116c (0,48 g, 0,78 mmoles), con 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (0,15 g, 0,9 mmoles), HATU (0,6 g, 1,6 mmoles) e iPr₂NEt (0,41 ml, 2,4 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,27 g, 55%). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₁H₃₅Cl₂F₂N₅O₃+ H [(M+H)⁺] = 634,2158, hallado = 634,2153.

Ejemplo 136b

Obtención de la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico



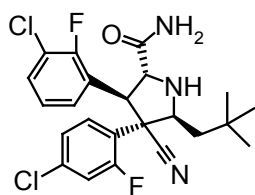
P.M. = 634,55 C₃₁H₃₅Cl₂F₂N₅O₃

Se separa la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,25 g) por cromatografía SFC quiral, obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (105 mg, 42%) y la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (105 mg, 42%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₁H₃₅Cl₂F₂N₅O₃+ H [(M+H)⁺] = 634,2158, hallado = 634,2157.

Ejemplo 137

Obtención de la amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



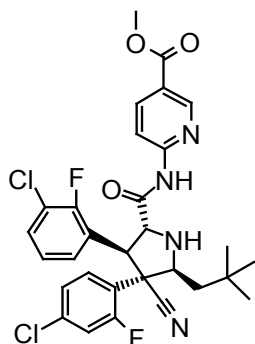
P.M. = 466,36 C₂₃H₂₃Cl₂F₂N₃O

De manera similar al método descrito en los ejemplos 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 52c (0,5 g, 0,86 mmoles), con una solución (0,5 M) de amoníaco (2 ml, 1 mmol) en dioxano, HATU (0,38 g, 1 mmol) e iPr₂NEt (0,6 g, 4,6 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose la amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,3 g, 75%).

EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₃H₂₃Cl₂F₂N₃O + H [(M+H)⁺] = 466,1259, hallado = 466,1259.

Ejemplo 138

Obtención del rac-6-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-nicotinato de metilo

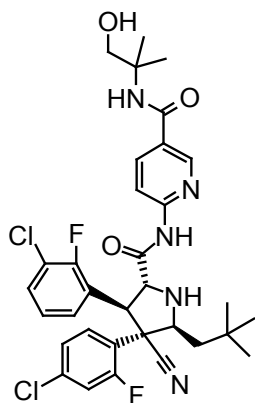


P.M. = 601,48 $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$

- 5 De manera similar al método descrito en los ejemplos 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 52c (0,5 g, 0,86 mmoles), con 6-amino-nicotinato de metilo (Aldrich) (0,3 g, 2 mmoles), HATU (0,38 g, 1 mmol) e iPr_2NEt (0,6 g, 4,6 mmoles) en CH_2Cl_2 , obteniéndose el rac-6-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-nicotinato de metilo en forma de sólido blanco (0,3 g, 58%).
- 10 EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3 + H [(M+H)^+]$ = 601,1580, hallado = 601,1578.

Ejemplo 139

Obtención de la rac-6-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida



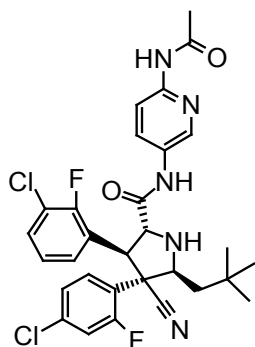
P.M. = 658,57 $C_{33}H_{35}Cl_2F_2N_5O_3$

- 15
- 20 A una solución de rac-6-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-nicotinato de metilo, obtenido en el ejemplo 138 (0,2 g, 0,33 mmoles), en tetrahidrofurano (3 ml) se le añade una solución acuosa (1 N) de NaOH (1 ml, 1 mmol) y metanol (1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 h y se ajusta el pH de la solución a 5-6 con una solución acuosa de HCl. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, dos veces. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con $MgSO_4$ y se concentran, obteniéndose el ácido rac-6-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-nicotínico en forma de espuma blanca (0,12 g).
- 25

- De manera similar al método descrito en los ejemplos 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h el ácido rac-6-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-nicotínico (0,12 g, 0,2 mmoles) con 2-amino-2-metil-1-propanol (Aldrich) (0,1 g, 1,1 mmoles), HATU (0,2 g, 0,5 mmoles) e iPr_2NEt (0,3 g, 2,3 mmoles) en CH_2Cl_2 , obteniéndose la rac-6-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida en forma de sólido blanco (30 mg, 22%).
- 30 EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{33}H_{35}Cl_2F_2N_5O_3 + H [(M+H)^+]$ = 658,2158, hallado = 658,2155.

Ejemplo 140

Obtención de la (6-acetilamino-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

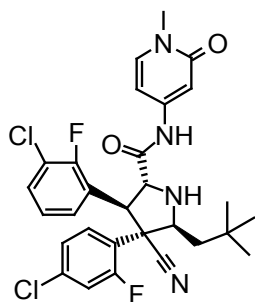


P.M. = 600,49 C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₅O₂

- 5 De manera similar al método descrito en los ejemplos 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 52c (0,16 g, 0,28 mmoles), con N-(5-amino-piridin-2-il)-acetamida (Aldrich) (0,12 g, 0,79 mmoles), HATU (0,1 g, 0,26 mmoles) e iPr₂NEt (0,2 g, 1,5 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose la (6-acetilamino-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,15 g, 89%).
- 10 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₅O₂ + H [(M+H)⁺] = 600,1739, hallado = 600,1739.

Ejemplo 141a

Obtención de la (1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

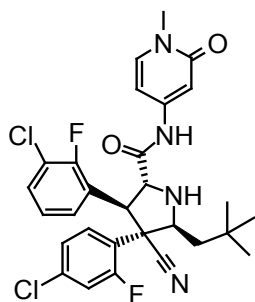


P.M. = 573,47 C₂₉H₂₈Cl₂F₂N₄O₂

- 15 De manera similar al método descrito en los ejemplos 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 52c (0,2 g, 0,43 mmoles), con 4-amino-1-metil-1H-piridin-2-ona (Molbridge) (0,11 g, 0,86 mmoles), HATU (0,29 g, 0,77 mmoles) e iPr₂NEt (0,15 ml, 0,86 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose la (1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (35 mg, 14%).
- 20 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₂₈Cl₂F₂N₄O₂ + H [(M+H)⁺] = 573,1630, hallado = 573,1633.

Ejemplo 141b

Obtención de la (1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



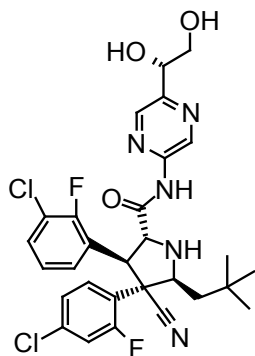
P.M. = 573,47 C₂₉H₂₈Cl₂F₂N₄O₂

30

Se separa la (1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (68 mg) por cromatografía SFC quiral, obteniéndose la (1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (16 mg, 24%) y la (1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (16 mg, 24%).
EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₂₈Cl₂F₂N₄O₂+ H [(M+H)⁺] = 573,1630, hallado = 573,1626.

Ejemplo 142

- 10 Obtención de la [5-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

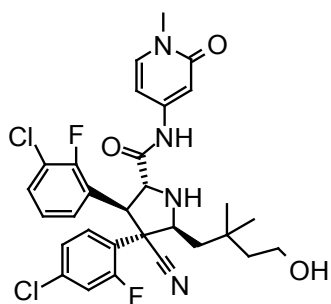


P.M. = 604,48 C₂₉H₂₉Cl₂F₂N₅O₃

- 15 De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c y 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 52c (0,1 g, 0,2 mmoles), con 5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-ilamina (46 mg, 0,24 mmoles), T3P (Aldrich) (0,32 ml, 0,53 mmoles) e iPr₂NEt (0,11 ml, 0,64 mmoles) en CH₂Cl₂, después se hace reaccionar a temperatura ambiente con una solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano, obteniéndose la [5-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (14 mg, 11%).
EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₂₉Cl₂F₂N₅O₃+ H [(M+H)⁺] = 604,1689, hallado = 604,1687.

25 Ejemplo 143

Obtención de la (1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico

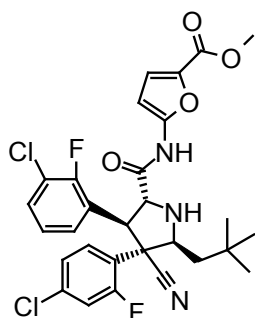


P.M. = 603,49 C₃₀H₃₀Cl₂F₂N₄O₃

- 30 De manera similar al método descrito en los ejemplos 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico sal trifluoracetato del ácido, obtenida en el ejemplo 116c (0,5 g, 0,8 mmoles), con 4-amino-1-metil-1H-piridin-2-ona (Molbridge)(0,18 g, 1,5 mmoles), HATU (0,62 g, 1,6 mmoles) e iPr₂NEt (0,71 ml, 4,1 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose la (1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (25 mg, 5,1%).
EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₀H₃₀Cl₂F₂N₄O₃+ H [(M+H)⁺] = 603,1736, hallado = 603,1739.

40 Ejemplo 144

Obtención del rac-5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-furano-2-carboxilato de metilo

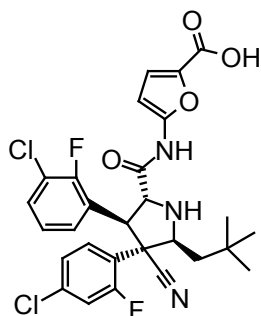


P.M. = 590,45 C₂₉H₂₇Cl₂F₂N₃O₄

- 5 A una solución del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,5 g, 1,07 mmoles) en diclorometano (5 ml) se le añaden a 0°C el cloruro de oxalilo (0,11 ml, 1,28 mmoles) y DMF (0,03 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 3 h y se concentra. Se disuelve el residuo con diclorometano (5 ml), se le añaden trietilamina (0,45 ml, 3,2 mmoles) y DMAP (20 mg, 0,14 mmoles) y después se le añade el 5-amino-2-furoato de metilo (Lancaster) (0,38 g, 2,7 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 h. Se añade agua y se extrae la mezcla con diclorometano, dos veces. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:3), obteniéndose el rac-5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-furano-2-carboxilato de metilo en forma de sólido blanco mate (0,1 g, 16%).
- 15 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₂₇Cl₂F₂N₃O₄+ H [(M+H)⁺] = 590,1420, hallado = 590,1418.

Ejemplo 145

- 20 Obtención del ácido rac-5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-furano-2-carboxílico

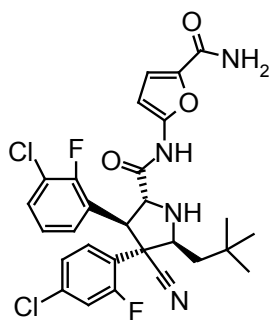


P.M. = 576,43 C₂₈H₂₅Cl₂F₂N₃O₄

- 25 A una solución de rac-5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-furano-2-carboxilato de metilo, obtenido en el ejemplo 144 (80 mg, 0,14 mmoles), en tetrahidrofurano (2 ml) se le añade una solución acuosa (2 ml) de LiOH (32 mg, 1,35 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 66 h y se ajusta el pH de la solución a 5-6 con una solución acuosa de HCl. Se extrae la mezcla acetato de etilo, dos veces. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el ácido rac-5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-furano-2-carboxílico en forma de sólido amarillo (60 mg, 74%).
- 30 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₂₅Cl₂F₂N₃O₄+ H [(M+H)⁺] = 576,1263, hallado = 576,1264.

Ejemplo 146

- 35 Obtención de la amida del ácido rac-5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-furano-2-carboxílico

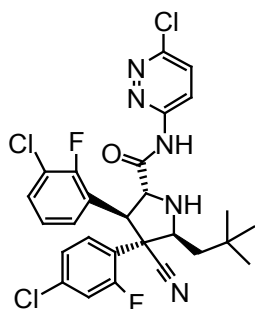


P.M. = 575,44 C₂₈H₂₆Cl₂F₂N₄O₃

- 5 A una solución del ácido rac-5-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-furano-2-carboxílico obtenido en el ejemplo 145 (60 mg, 0,1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añaden NH₄Cl (28 mg, 0,5 mmoles), EDCI (40 mg, 0,2 mmoles), HOBT (28 mg, 0,2 mmoles) y NEt₃ (0,029 ml, 0,2 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 75°C durante 20 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc), obteniéndose la amida del ácido rac-5-
10 {{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-furano-2-carboxílico en forma de sólido blanco (30 mg, 50%).
EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₂₆Cl₂F₂N₄O₃ + H [(M+H)⁺] = 575,1423, hallado = 575,1425.

15 Ejemplo 147

Obtención de la (6-cloro-piridazin-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

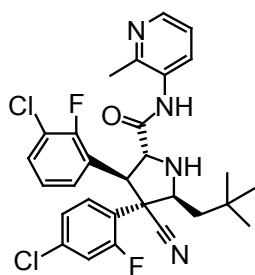


P.M. = 578,88 C₂₇H₂₄Cl₃F₂N₅O

- 20 De manera similar al método descrito en los ejemplos 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 48 h la sal trifluoracetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 52c (0,3 g, 0,51 mmoles), con 3-amino-6-cloro-piridazina (Alfa) (0,15 g, 1,2 mmoles), HATU (0,2 g, 0,5 mmoles) e iPr₂NEt (0,6 g, 4,6 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose la (6-cloro-piridazin-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido amarillo (0,15 g, 51%).
25

Ejemplo 148

- 30 Obtención de la (2-metil-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

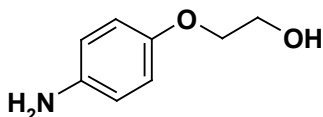


P.M. = 557,47 C₂₉H₂₈Cl₂F₂N₄O

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 52c (0,3 g, 0,52 mmoles), con 3-amino-2-metil-piridina (Aldrich) (0,11 g, 1,1 mmoles), HATU (0,36 g, 0,94 mmoles) e *i*Pr₂NEt (0,27 g, 1,6 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose la
- 5 (2-metil-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido amarillo (0,16 g, 55%).
EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₂₈Cl₂F₂N₄O+ H [(M+H)⁺] = 557,1681, hallado = 557,1677.

Ejemplo 149a

- 10 Obtención del compuesto intermedio 2-(4-amino-fenoxi)-etanol

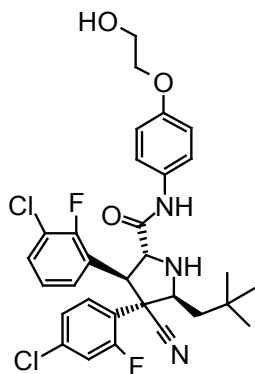


P.M. = 153,18 C₈H₁₁NO₂

- 15 En un matraz Parr se agita vigorosamente con una presión de H₂ de 50 psi durante 1 h una suspensión de 2-(4-nitrofenoxi)etanol (Aldrich) (2 g, 10,9 mmoles) y Pd al 10 % sobre C (Aldrich, 0,2 g) en metanol (50 ml). Se filtra la mezcla a través de un lecho corto de Celite. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el 2-(4-amino-fenoxi)-etanol en forma de sólido ligeramente amarillo (1,6 g, 96%).

Ejemplo 149b

- 20 Obtención de la [4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

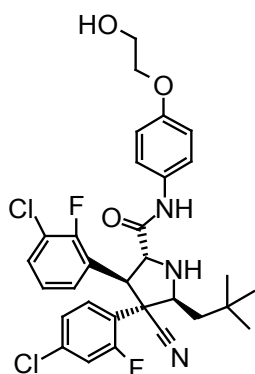


P.M. = 602,51 C₃₁H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 20 h el ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,4 g, 0,86 mmoles) con 2-(4-amino-fenoxi)-etanol (0,24 g, 1,5 mmoles), HATU (0,58 g, 1,5 mmoles) e *i*Pr₂NEt (0,3 ml, 1,7 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml), obteniéndose la [4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico
- 30 en forma de sólido blanco (0,4 g, 78%).
EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₁H₃₁Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 602,1784, hallado = 602,1783.

Ejemplo 149c

- 35 Obtención de la [4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

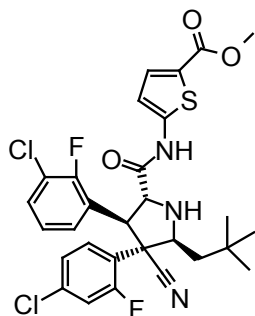


P.M. = 602,51 C₃₁H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

- 5 Se separa la [4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,25 g) por cromatografía SFC quiral, obteniéndose la [4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (94 mg, 37%) y la [4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (100 mg, 40%).
- 10 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₁H₃₁Cl₂F₂N₃O₃+ H [(M+H)⁺] = 602,1784, hallado = 602,1784.

Ejemplo 150

Obtención del rac-5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-tiofeno-2-carboxilato de metilo

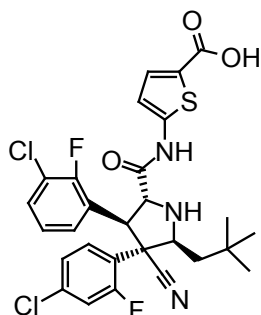


15 P.M. = 606,52 C₂₉H₂₇Cl₂F₂N₃O₃S

- De manera similar al método descrito en los ejemplos 144, se hace reaccionar el ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,3 g, 0,64 mmoles) con cloruro de oxalilo (0,12 ml, 1,4 mmoles), trietilamina (0,22 ml, 1,6 mmoles), DMAP (5 mg) y 5-amino-2-tiofeno-carboxilato (Princeton) (0,14 g, 0,96 mmoles), obteniéndose el rac-5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-tiofeno-2-carboxilato de metilo en forma de sólido amarillo (0,11 g, 28%).
- 20 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₂₇Cl₂F₂N₃O₃S+ H [(M+H)⁺] = 606,1191, hallado = 606,1191.

Ejemplo 151a

Obtención del ácido rac-5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico

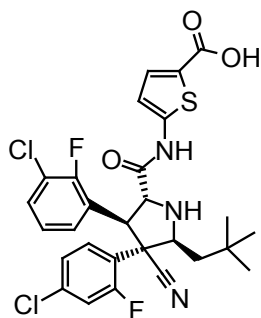


30 P.M. = 592,49 C₂₈H₂₅Cl₂F₂N₃O₃S

- A una solución de rac-5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-tiofeno-2-carboxilato de metilo, obtenido en el ejemplo 150 (90 mg, 0,15 mmoles), en tetrahidrofurano (3 ml) se le añade una solución acuosa (3 ml) de LiOH (36 mg, 1,5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 66 h y se ajusta el pH de la solución a 5 con una solución acuosa de HCl. Se extrae la mezcla acetato de etilo, dos veces. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el ácido rac-5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico en forma de sólido amarillo (60 mg, 74%).
- EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₂₅Cl₂F₂N₃O₃S+ H [(M+H)⁺] = 592,1035, hallado = 592,1035.

Ejemplo 151b

Obtención del ácido 5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico

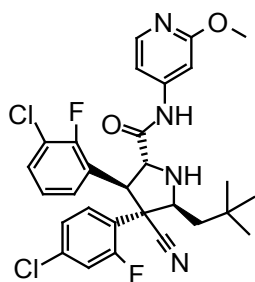


P.M. = 592,49 C₂₈H₂₅Cl₂F₂N₃O₃S

- Se separa el ácido rac-5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico (50 mg) por cromatografía SFC quiral, obteniéndose el ácido 5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (12 mg, 24%) y el ácido 5-[[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-tiofeno-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (12 mg, 24%).
- EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₂₅Cl₂F₂N₃O₃S+ H [(M+H)⁺] = 592,1035, hallado = 592,1035.

Ejemplo 152

Obtención de la (2-metoxi-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

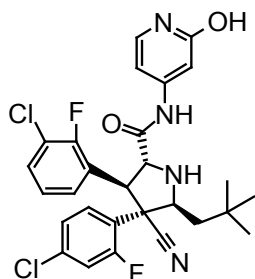


P.M. = 573,47 C₂₉H₂₈Cl₂F₂N₄O₂

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente el ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,4 g, 0,75 mmoles) con 2-metoxi-piridin-4-ilamina (Oakwood) (0,1 g, 0,9 mmoles), HATU (0,51 g, 1,35 mmoles) e iPr₂NEt (0,33 ml, 1,9 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose la (2-metoxi-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,2 g, 47%).
- EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₂₈Cl₂F₂N₄O₂+ H [(M+H)⁺] = 573,1630, hallado = 573,1633.

Ejemplo 153

Obtención de la (2-hidroxi-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

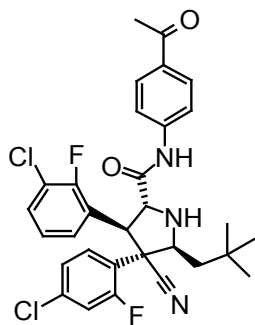


P.M. = 559,44 $C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_2$

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente el ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,49 g, 1,1 mmoles) con 4-amino-piridin-2-ol (Molbridge) (0,14 g, 1,3 mmoles), HATU (0,72 g, 1,9 mmoles) e iPr_2NEt (0,46 ml, 2,6 mmoles) en CH_2Cl_2 , obteniéndose la (2-hidroxi-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco mate (20 mg, 3,4%).
- EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$ = 559,1474, hallado = 559,1477.

Ejemplo 154

Obtención de la (4-acetil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

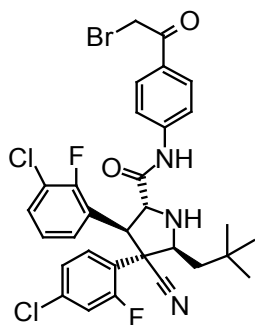


P.M. = 584,49 $C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_2$

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente el ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,35 g, 0,75 mmoles) con 1-(4-amino-fenil)-etanona (Aldrich) (0,12 g, 0,9 mmoles), HATU (0,5 g, 1,3 mmoles) e iPr_2NEt (0,33 ml, 2,6 mmoles) en CH_2Cl_2 , obteniéndose la (4-acetil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (0,12 g, 27%).
- EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$ = 584,1678, hallado = 584,1680.

Ejemplo 155

Obtención de la [4-(2-bromo-acetil)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



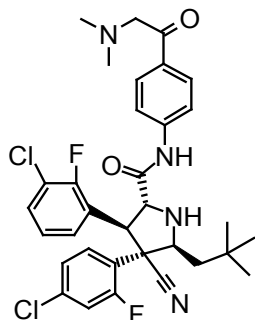
P.M. = 663,39 $C_{31}H_{28}BrCl_2F_2N_3O_2$

30

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente el ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,35 g, 0,75 mmoles) con 1-(4-amino-fenil)-2-bromo-etanona (Astatech) (0,17 g, 0,9 mmoles), HATU (0,5 g, 1,3 mmoles) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,33 ml, 2,6 mmoles) en CH_2Cl_2 , obteniéndose la [4-(2-bromo-acetil)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (36 mg, 7%).
- EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{BrCl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H} [(M+H)^+]$ = 662,0783, hallado = 662,0782.

Ejemplo 156

- 10 Obtención de la [4-(2-dimetil-amino-acetil)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

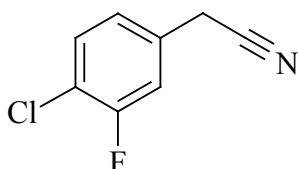


P.M. = 627,56 $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$

- 15 A una solución de la [4-(2-bromo-acetil)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (30 mg, 0,045 mmoles) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añade una solución (2 M) de dimetilamina (0,057 ml, 0,11 mmoles) en tetrahidrofurano. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con MgSO_4 y se concentra, obteniéndose la [4-(2-dimetil-amino-acetil)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido amarillo (10 mg, 35%).
- EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H} [(M+H)^+]$ = 627,2100, hallado = 627,2102.

Ejemplo 157

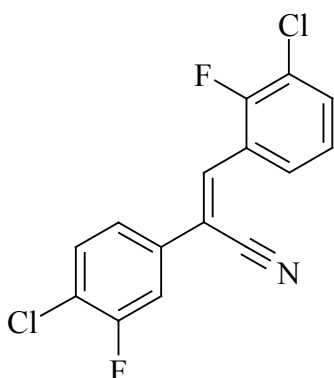
- 25 Obtención del 4-cloro-3-fluor-fenil)-acetonitrilo



- A una solución de 4-bromo-1-cloro-2-fluor-benceno en éter de diisopropilo (50 ml) se le añade a -78°C el t-butil-litio manteniendo la temperatura por debajo de -70°C . Se forma un precipitado blanco. Pasados 30 minutos, se le añade cloruro de cinc, manteniendo la temperatura por debajo de -50°C . Se añade la mezcla resultante a una solución de bromoacetonitrilo (0,8 ml, 12,1 mmoles), acetilacetato de níquel (II) (0,1485 g, 0,578 mmoles), y tri-*o*-tolilfosfina (0,1787 g, 0,578 mmoles) en THF (100 ml) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 horas, eliminándose el pentano por destilación. Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida y se reparte entre acetato de etilo y una solución acuosa 2N de hidróxido sódico. Se guarda la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las porciones orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO_4 , se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose un aceite marrón. Por purificación mediante cromatografía en una columna de 40 g de gel de sílice (EtOAc del 1 al 100 % en heptano) se obtiene el 4-cloro-3-fluor-fenil)-acetonitrilo, 0,47 g, 33,6 %.

Ejemplo 158

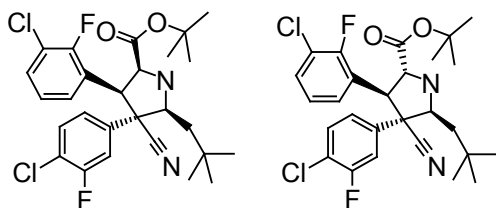
- 40 Preparación de (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-3-fluor-fenil)-acrilonitrilo



- Se agita a t.amb. una mezcla de cianuro de 4-cloro-3-fluorobencilo (1,0 g, 5,92 mmoles), 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (0,938 g, 5,92 mmoles), NaOH 2 N (4 ml) y alcohol isopropílico. Se agita la mezcla durante 10 min, formándose un precipitado sólido que se recoge por filtración, con múltiples lavados de agua. Se seca el sólido a presión reducida, obteniéndose un sólido blanco de (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-3-fluor-fenil)-acrilonitrilo, 1,62 g, 89,3%; EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₁₅H₇Cl₂F₂N + H [(M+H)⁺]: 308,9924, hallado = 308,9926.

Ejemplo 159

- Obtención del rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo y rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo

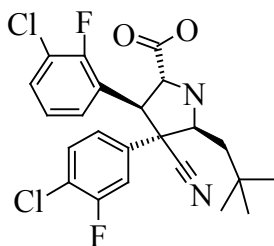


P.M. = 523,46 C₂₇H₃₀Cl₂F₂N₂O₂

- A una solución de (Z)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-(4-cloro-3-fluor-fenil)-acrilonitrilo y [3,3-dimetil-but-(Z)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en dicloroetano (20 ml) se le añaden la TEA (1,46 ml, 10,44 mmoles) y AgF (0,661 g, 5,22 mmoles) y se agita a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla con una solución saturada de NH₄Cl y se extrae con CH₂Cl₂. Se separa la fase orgánica, se filtra a través de Celite y se seca con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite en bruto que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 1 al 20 % en heptano), obteniéndose dos productos: el rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo (0,410 g, 15 %) en forma de sólido amarillo; EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₀Cl₂F₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺] = 523,1725, hallado = 523,1725 y el rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo (0,92 g, 33,7 %) en forma de sólido amarillo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₀Cl₂F₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺] = 523,1725, hallado = 523,1722.

Ejemplo 160

Obtención del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



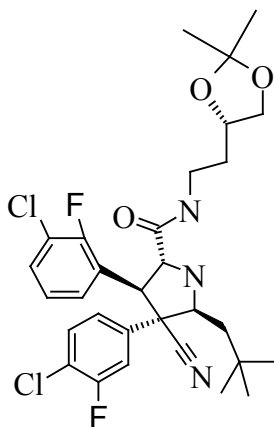
P.M. = 467,35 C₂₃H₂₂Cl₂F₂N₂O₂

- Se enfría a 0°C una mezcla de rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxilato de tert-butilo (0,6 g, 1,15 mmoles) y se le añade lentamente el H₂SO₄ conc. (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 horas. Se vierte la mezcla sobre hielo y se extrae con EtOAc. Se separa la fase orgánica, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo, que se tritura con acetato de etilo/heptano, se recoge el precipitado por filtración y se lava

con éter, obteniéndose el producto ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,526 g, 98,1%) en forma de sólido blanco. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₃H₂₂Cl₂F₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺] = 467,1099, hallado = 467,1097.

5 Ejemplo 161

Obtención de la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

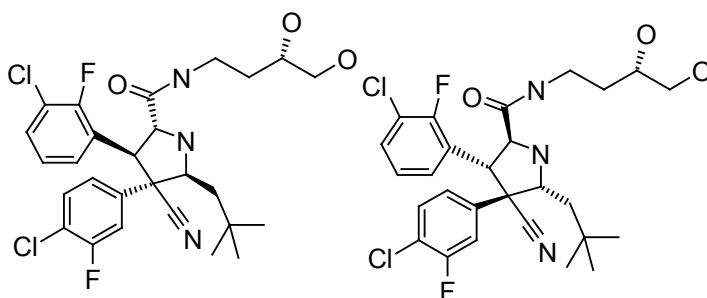


P.M. = 594,53 C₃₀H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

10 Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (125 mg, 0,267 mmoles), 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]-
15 dioxolan-4-il)-etilamina (0,2 mg, 1,3 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 114,1 mg, 0,3 mmoles) e iPr₂NEt (0,3 ml, 3,22 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml). Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se filtra y se seca con Na₂SO₄. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la [2-((S)-2,2-dimetil-
20 [1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (101 mg, 63,5 %) en forma de polvo blanco mate. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₀H₃₅Cl₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺] = 594,2097, hallado = 594,2096.

Ejemplo 162

Obtención de la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico y la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

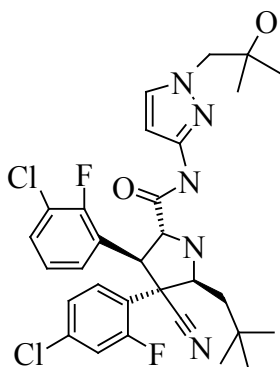


25 P.M. = 554,47 C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

30 Se calienta en microondas a 120°C durante 5 min una mezcla de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (81 mg, 0,133 mmoles), p-toluenosulfonato de piridinio (5 mg, 0,0198 mmoles) y metanol (4 ml). Se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (20,7 mg, 22 %) en forma de polvo blanco; EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺] = 554,1784, hallado = 554,1780; y la ((S)-3,4-dihidroxi-
35 butil)-amida del ácido rac-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-3-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (18,8 mg, 20 %) en forma de polvo blanco. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺] = 554,1784, hallado = 554,1781

Ejemplo 163

Obtención de la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



P.M. = 604,526 C₃₀H₃₃Cl₂F₂N₅O₂

5

Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmoles), 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (62 mg, 0,3 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 114,06 mg, 0,3 mmoles) e iPr₂NEt (0,1 ml, 0,6 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml). Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se seca con Na₂SO₄ y se filtra. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (23,1 mg, 20,8 %) en forma de polvo blanco mate. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₀H₃₃Cl₂F₂N₅O₂ + H [(M+H)⁺] = 604,2052, hallado = 604,2052.

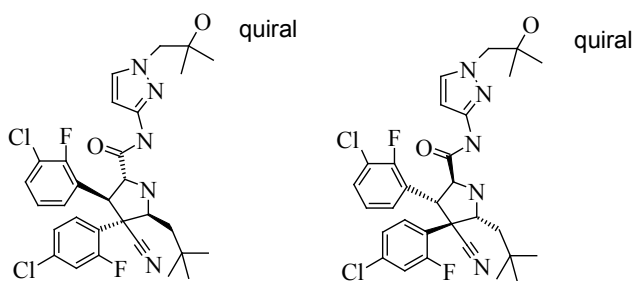
10

15

Ejemplo 164

Obtención de la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral y la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral

20



P.M. = 604,526 C₃₀H₃₃Cl₂F₂N₅O₂

Se somete a una purificación SFC (metanol al 30% en agua, 100 psi) al racemato de la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,25 g), obteniéndose de la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral (117 mg, 21 %) en forma de polvo blanco mate; EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₀H₃₃Cl₂F₂N₅O₂ + H [(M+H)⁺] = 604,2052, hallado = 604,2051 y la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral (110 mg, 19,8 %) en forma de polvo blanco mate. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₀H₃₃Cl₂F₂N₅O₂ + H [(M+H)⁺] = 604,2052, hallado = 604,2052.

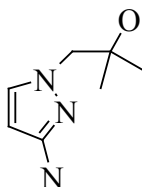
25

30

Ejemplo 165

Obtención del 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol

35

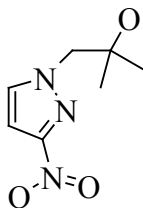


P.M. = 155,22 C₈H₁₅N₂O

- 5 Se calienta en microondas a 120°C durante 10 min una mezcla de 2-metil-1-(3-nitro-pirazol-1-il)-propan-2-ol (0,3 g, 1,6 mmoles), Zn en polvo (0,42 g, 6,5 mmoles), cloruro amónico (0,85 g, 16 mmoles) y metanol (2 ml). Se filtra la suspensión resultante a través de Celite, lavando con metanol y THF. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un producto en bruto, que se tritura con acetato de etilo y se filtra de nuevo para eliminar la sal cloruro amónico. Se obtiene el producto 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol en forma de sólido amarillo (233 mg, 94%).

10 Ejemplo 166

Obtención del 2-metil-1-(3-nitro-pirazol-1-il)-propan-2-ol



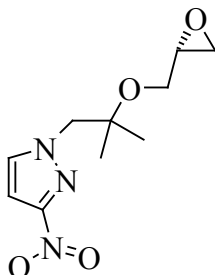
P.M. = 185,18 C₇H₁₁N₃O₃

- 15 Se agita a 100°C durante 1 h una mezcla de 3-nitro-1H-pirazol (10,0 g, 88,43 mmoles), 2,2-dimetil-oxirano (15,7 ml, 176,9 mmoles), carbonato potásico (18,2 g, 132 mmoles) y DMF (100 ml) y se sigue agitando a t.amb. Se diluye la mezcla con acetato de etilo y agua, se separa la fase orgánica, se seca con Na₂SO₄ y se filtra. Se concentra la mezcla resultante a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto, que se purifica (EtOAc al 50% en heptano), obteniéndose el producto 2-metil-1-(3-nitro-pirazol-1-il)-propan-2-ol en forma de sólido ceroso (4,88 g, 30%).

20

Ejemplo 167

Obtención del 1-[2-metil-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-3-nitro-1H-pirazol



P.M. = 241,25 C₁₀H₁₅N₃O₄

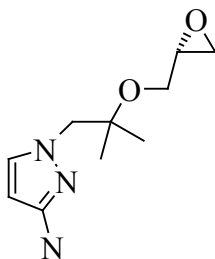
25

- Se agita a 0°C durante 5 min una mezcla de 2-metil-1-(3-nitro-pirazol-1-il)-propan-2-ol (1,31 g, 7,07 mmoles) y DMF (60 ml), después se le añade NaH (dispersión al 60 % en aceite, 0,85 g, 21,2 mmoles) y se agita 20 min a 0°C. Se añade el 3-nitrobenzenosulfonato de R-(-)-glicidilo (2,75 g, 10,6 mmoles), se agita a 0°C durante 1 h y se calienta a t.amb. durante 14 h. Se diluye la mezcla con NH₄Cl (s), acetato de etilo, se separa la fase orgánica, se lava con una solución saturada de NaHCO₃, se seca con Na₂SO₄ y se filtra. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía de columna (columna Analogix de 40-240 g, EtOAc al 70 % en heptano, obteniéndose el producto 1-[2-metil-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-3-nitro-1H-pirazol en forma de sólido blanco (0,7 g, 41 %).

30

Ejemplo 168

- 35 Obtención de la 1-[2-metil-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il-amina

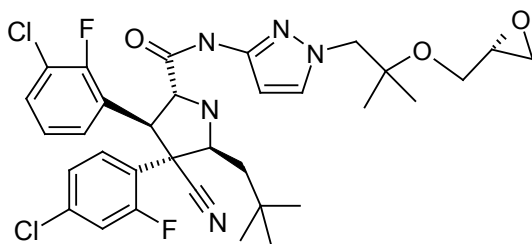


P.M. = 211,27 C₁₀H₁₇N₃O₂

Se somete al H-Cube (Thales Nano) en un caudal de 1 ml/min a 10°C, con una presión de hidrógeno de 10 psi, una mezcla de 1-[2-metil-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-3-nitro-1H-pirazol (0,3 g, 1,24 mmoles) y acetato de etilo (15 ml) y etanol (15 ml). La reducción no es completa después del primer período de tiempo. Se somete de nuevo y se completa la reducción del grupo nitro según RMN. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 1-[2-metil-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-ilamina en forma de aceite (0,27 g, 100%).

Ejemplo 169

Obtención de la {1-[2-metil-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidina-2-carboxílico

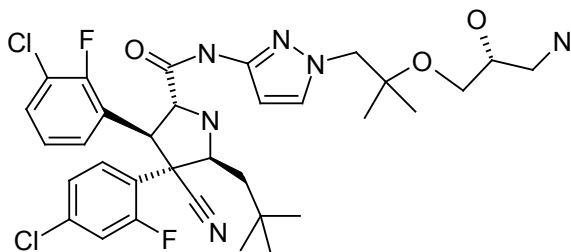


P.M. = 660,589 C₃₃H₃₇Cl₂F₂N₅O₃

Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,56 g, 1,2 mmoles), 1-[2-metil-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-ilamina (0,27 g, 1,12 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 0,912 g, 2,4 mmoles) e iPr₂NEt (1,5 ml, 8,4 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 ml). Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se filtra y se seca con Na₂SO₄. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía de columna (columna Analogix de 25-80 g, acetato de etilo del 1 al 100% en heptano), obteniéndose la {1-[2-metil-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidina-2-carboxílico (222 mg, 28 %) en forma de sólido blanco mate. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₃H₃₇Cl₂F₂N₅O₃ + H [(M+H)⁺] = 660,2315, hallado = 660,2312.

Ejemplo 170

Obtención de la {1-[2-((R)-3-amino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

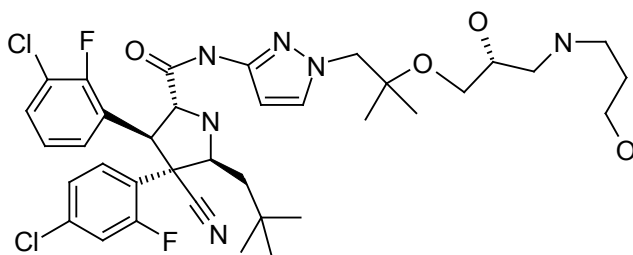


P.M. = 677,63 C₃₃H₄₀Cl₂F₂N₆O₃

Se calienta en microondas a 130°C durante 15 min una mezcla de la {1-[2-metil-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidina-2-carboxílico (43,6 mg, 0,066 mmoles), alcohol isopropílico (2 ml) e hidróxido amónico (1 ml). Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se filtra y se seca con Na₂SO₄. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la {1-[2-((R)-3-amino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (11,4 mg, 26 %) en forma de sólido blanco mate. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₃H₄₀Cl₂F₂N₆O₃ + H [(M+H)⁺] = 677,2580, hallado = 677,2576.

Ejemplo 171

Obtención de la (1-[2-[(R)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-propilamino)-propoxi]-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

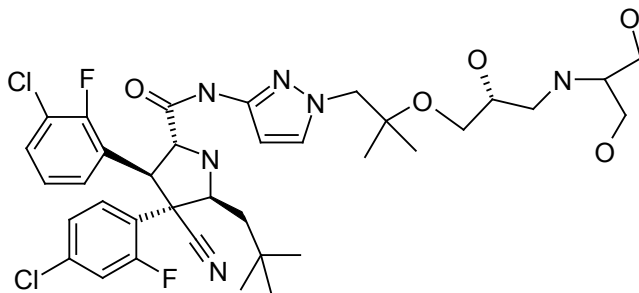


P.M. = 735,699 C₃₆H₄₆Cl₂F₂N₆O₄

- 5 Se calienta en microondas a 130°C durante 15 min una mezcla de la {1-[2-metil-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidina-2-carboxílico (43,6 mg, 0,066 mmoles), alcohol isopropílico (2 ml), diisopropiletamina (0,1 ml, 0,56 mmoles) y 3-amino-1-propanol (0,1 ml, 1,3 mmoles). Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la (1-{2-[(R)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-propilamino)-propoxi]-2-metil-propil}-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (10,1 mg, 20,8 %) en forma de polvo blanco mate. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₆H₄₆Cl₂F₂N₆O₄ + H [(M+H)⁺]: 735,2999, hallado = 735,2998.

Ejemplo 172

- 15 Obtención de la (1-{2-[(R)-2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-propoxi]-2-metil-propil}-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

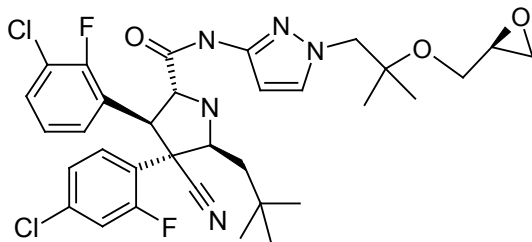


P.M. = 751,698 C₃₆H₄₆Cl₂F₂N₆O₅

- 20 Se calienta en microondas a 130°C durante 15 min una mezcla de la {1-[2-metil-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidina-2-carboxílico (43,6 mg, 0,066 mmoles), alcohol isopropílico (2 ml), diisopropiletamina (0,1 ml, 0,56 mmoles) y serinol (0,1 ml, 1,09 mmoles). Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la (1-{2-[(R)-2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-propoxi]-2-metil-propil}-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (14,2 mg, 28,6 %) en forma de polvo blanco mate. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₆H₄₆Cl₂F₂N₆O₅ + H [(M+H)⁺]: 751,2948, hallado = 751,2943.

Ejemplo 173

- 30 Obtención de la {1-[2-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidina-2-carboxílico



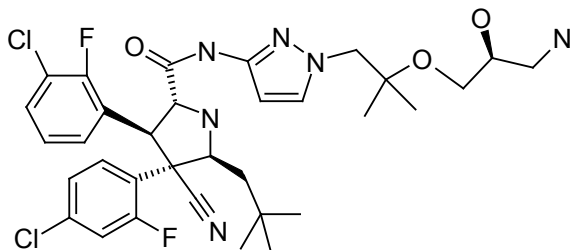
P.M. = 660,589 C₃₃H₃₇Cl₂F₂N₅O₃

- 35 Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,12 g, 0,28 mmoles), 1-[2-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-ilamina (52,4 mg, 0,248 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 0,212 g, 0,56 mmoles) e iPr₂NEt (0,25 ml, 1,4 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml). Se diluye

- la mezcla con CH_2Cl_2 y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se filtra y se seca con Na_2SO_4 . Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía de columna (columna de 4 g, acetato de etilo del 1 al 100% en heptano), obteniéndose la {1-[2-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidina-2-carboxílico (58 mg, 35,4 %) en forma de sólido blanco mate. EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$ = 660,2315, hallado = 660,2316.

Ejemplo 174

- Obtención de la {1-[2-((S)-3-amino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

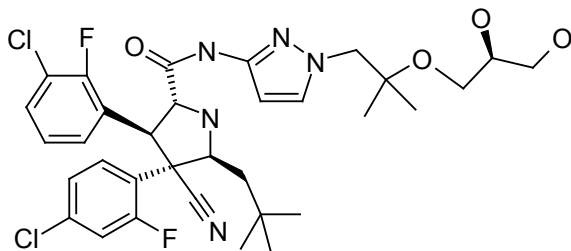


P.M. = 677,63 $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3$

- Se calienta en microondas a 130°C durante 15 min una mezcla de la {1-[2-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidina-2-carboxílico (203 mg, 0,307 mmoles), alcohol isopropílico (2 ml) e hidróxido amónico (2,5 ml). Se diluye la mezcla con CH_2Cl_2 y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se filtra y se seca con Na_2SO_4 . Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la {1-[2-((S)-3-amino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (50,2 mg, 24,1 %) en forma de polvo blanco. EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$ = 677,2580, hallado = 677,2577.

Ejemplo 175

- Obtención de la {1-[2-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

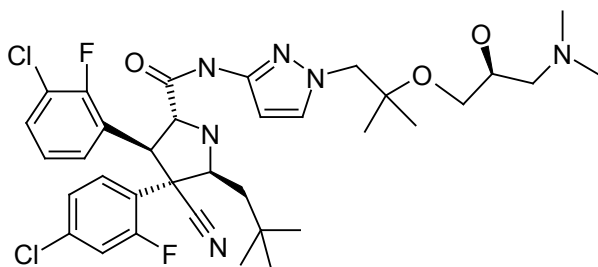


P.M. = 678,242 $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$

- Se enfría a 0°C una mezcla de la {1-[2-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidina-2-carboxílico (51,2 mg, 0,078 mmoles), agua (2 ml) y acetona (10 ml), después se le añade por goteo una solución de ácido perclórico del 35 % (0,1 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 0,5 h más. Se añade a 0°C otro ml de una solución de ácido perclórico al 35 %, se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. durante 12 h. Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico. Se separa la fase orgánica, se seca con Na_2SO_4 y se filtra. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la {1-[2-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (22,1 mg, 42 %) en forma de polvo blanco. EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$ = 678,2420, hallado = 678,2416; $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4 + [(\text{Na}+\text{H})^+]$: 700,2239, hallado = 700,2235.

Ejemplo 176

Obtención de la {1-[2-((S)-3-dimetil-amino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

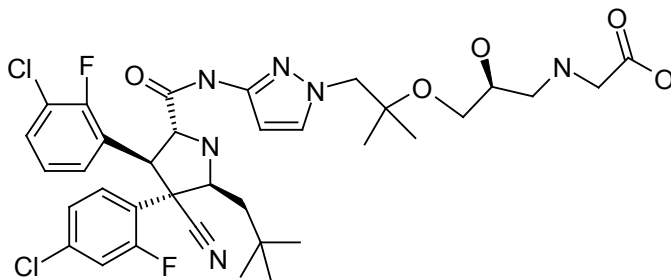


P.M. = 705,674 C₃₅H₄₄Cl₂F₂N₆O₃

- 5 Se calienta en microondas a 130°C durante 15 min una mezcla de la {1-[2-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidina-2-carboxílico (87,5 mg, 0,133 mmoles), alcohol isopropílico (2 ml) y dimetilamina (0,133 ml, 0,266 mmoles, 2 M en dioxano). Se extrae la mezcla con diclorometano y agua. Se separa la fase orgánica y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el aceite resultante por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la {1-[2-((S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido
- 10 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (20,6 mg, 20,8 %) en forma de polvo blanco. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₅H₄₄Cl₂F₂N₆O₃ + H [(M+H)⁺]: 705,2890, hallado = 705,2893.

Ejemplo 177

- 15 Obtención del ácido rac-((S)-3-[2-(3-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-pirazol-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-2-hidroxi-propilamino)-acético

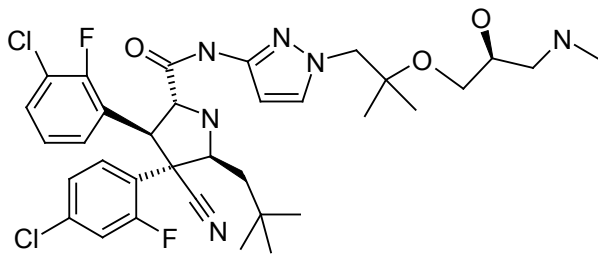


P.M. = 735,656 C₃₅H₄₂Cl₂F₂N₆O₅

- 20 Se calienta en microondas a 130°C durante 15 min una mezcla de la {1-[2-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidina-2-carboxílico (85,8 mg, 0,133 mmoles), alcohol isopropílico (2 ml), y t-butil-glicina (35 mg, 0,266 mmoles). Se evapora el disolvente a presión reducida. Se disuelve de nuevo el aceite resultante en diclorometano (2 ml) y se enfría a 0°C; se añade lentamente el TFA (1 ml) y se agita durante 4 h. Se concentra la mezcla a presión
- 25 reducida y se purifica por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose el ácido rac-((S)-3-[2-(3-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-pirazol-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-2-hidroxi-propilamino)-acético (18,1 mg, 19 %) en forma de polvo blanco mate. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₅H₄₂Cl₂F₂N₆O₅ + H [(M+H)⁺]: 735,2635, hallado = 735,2631

Ejemplo 178

30 Obtención de la {1-[2-((S)-2-hidroxi-3-metilamino-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)pirrolidina-2-carboxílico



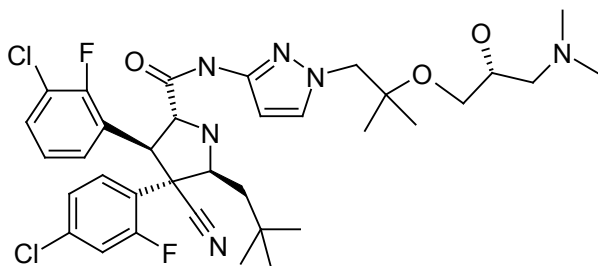
P.M. = 691,647 C₃₄H₄₂Cl₂F₂N₆O₃

- 35 Se calienta en microondas a 130°C durante 15 min una mezcla de la {1-[2-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dime-

- 5 tilpropil)-pirrolidina-2-carboxílico (87,5 mg, 0,133 mmoles), alcohol isopropílico (2 ml) y metilamina (1,0 ml, 2 mmoles, 2 M en metanol; frasco viejo). Se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el aceite resultante por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la {1-[2-((S)-2-hidroxi-3-metilamino-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)pirrolidina-2-carboxílico (14,9 mg, 16,2 %) en forma de polvo blanco mate. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₄H₄₂Cl₂F₂N₆O₃ + H [(M+H)⁺] = 691,2737, hallado = 691,2731.

Ejemplo 179

- 10 Obtención de la {1-[2-((R)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

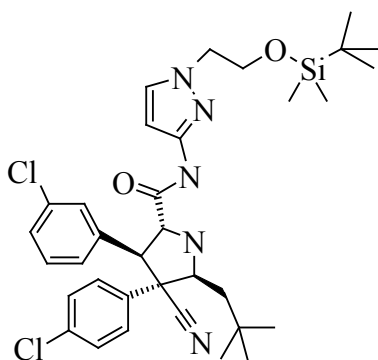


P.M. = 705,674 C₃₅H₄₄Cl₂F₂N₆O₃

- 15 Se calienta en microondas a 130°C durante 15 min una mezcla de la {1-[2-metil-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,69 g, 1,04 mmoles), alcohol isopropílico (2 ml) y dimetilamina (1,04 ml, 2,08 mmoles, 2 M en THF). Se extrae la mezcla con diclorometano y agua. Se separa la fase orgánica y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el aceite resultante por cromatografía de columna (acetato de etilo al 50% en heptano), obteniéndose la {1-[2-((R)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (147,2 mg, 20,05 %) en forma de polvo blanco. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₅H₄₄Cl₂F₂N₆O₃ + H [(M+H)⁺]: 705,2893, hallado = 705,2893.

Ejemplo 180

- 25 Obtención de la {1-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

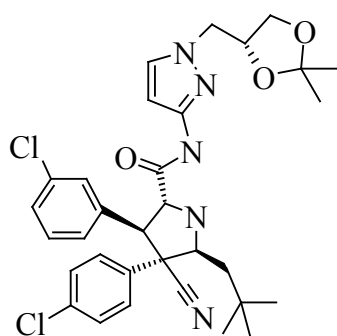


P.M. = 654,76 C₃₄H₄₅Cl₂N₅O₂Si

- 30 Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmoles), 1-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-ilamina (72,42 mg, 0,3 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 76 mg, 0,2 mmoles) e iPr₂NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml). Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se filtra y se seca con Na₂SO₄. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la {1-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (77,3 mg, 59 %) en forma de polvo blanco mate. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₄H₄₅Cl₂N₅O₂ + H [(M+H)⁺] = 654,2793, hallado = 654,2790.

Ejemplo 181

40 Obtención de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



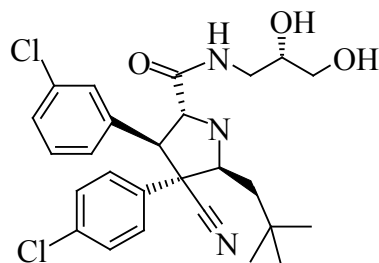
P.M. = 610,59 C₃₂H₃₇Cl₂N₅O₃

- 5 Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmoles), 1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-ilamina (59,14 mg, 0,3 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 76 mg, 0,2 mmoles) e iPr₂NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml). Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se filtra y se seca con Na₂SO₄. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la [1-((R)-2,2-dimetil-
- 10 [1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (91,2 mg, 74,68 %) en forma de polvo blanco mate. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₄H₄₅Cl₂N₅O₂ + H [(M+H)⁺] = 610,2346, hallado = 610,2345.

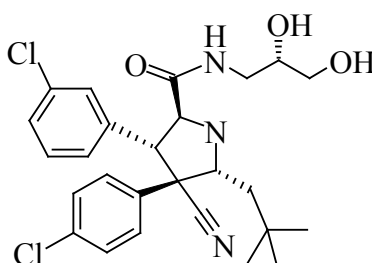
Ejemplo 182

- 15 Obtención de la ((S)-2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico y la ((S)-2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

quiral



quiral

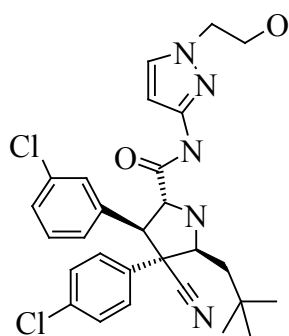


P.M. = 504,455 C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₃

- 20 Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (0,86, 2,0 mmoles), (S)-3-amino-propano-1,2-diol (0,27 g, 3,0 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 0,76 g, 2,0 mmoles) e iPr₂NEt (1,0 ml, 5,5 mmoles) en CH₂Cl₂ (40 ml). Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se filtra y se seca con Na₂SO₄. Se concentra la mezcla, formándose un producto, que se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice (EtOAc del 1 al 100 % en heptano), obteniéndose 1,09 g, 100%, dos diastereoisómeros. Se somete la mezcla a SFC para la separación (35 % CH₃OH, 100 bar, 30°C), obteniéndose la ((S)-2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-
- 25 5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (187,6 mg, 21,7 %) en forma de polvo blanco mate, EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺] = 504,455, hallado = 504,455 y la ((S)-2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (188,1 mg, 74,68 %) en forma de espuma blanca mate. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺] = 504,1815, hallado = 504,1815.

Ejemplo 183

35 Obtención de la [1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

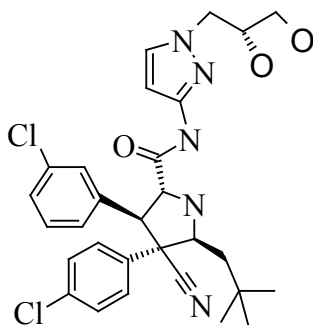


P.M. = 540,50 C₂₈H₃₁Cl₂N₅O₂

- 5 Se agita a t.amb. durante un fin de semana (48 h) una mezcla de la [1-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (65,2 mg, 0,0995 mmoles), ácido acético (2,0 ml, 31 mmoles) y agua (1 ml). La reacción se efectúa en un 50%. Se diluye la mezcla con EtOAc y se lava con NaHCO₃. Se separa la fase orgánica, se filtra y se seca con Na₂SO₄. Se concentra la mezcla con vacío reducido y se purifica por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (21,6 mg, 40,22 %) en forma de polvo blanco. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₃₁Cl₂N₅O₂ + H [(M+H)⁺] = 540,1928, hallado = 540,1926.

Ejemplo 184

- 15 Obtención de la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

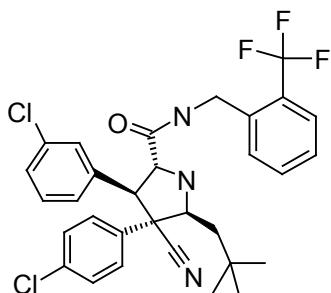


P.M. = 570,52 C₂₉H₃₃Cl₂N₅O₃

- 20 Se calienta en microondas a 120°C durante 5 min una mezcla de la [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (81 mg, 0,133 mmoles), p-toluenosulfonato de piridinio (5 mg, 0,0198 mmoles) y metanol (4 ml). Se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (26,5 mg, 35 %) en forma de polvo blanco mate, EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₃₃Cl₂N₅O₃ + H [(M+H)⁺] = 570,2033, hallado = 570,2032.

Ejemplo 185

Obtención de la 2-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



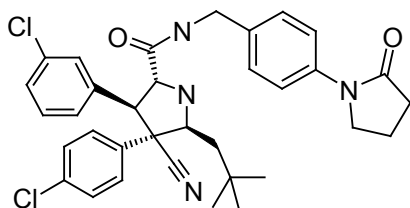
P.M. = 588,498 C₃₁H₃₀Cl₂F₃N₃O

30

Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmoles), 2-trifluorometil-bencilamina (52,55 mg, 0,3 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 76 mg, 0,2 mmoles) e iPr₂NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml). Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se filtra y se seca con Na₂SO₄. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la 2-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (38 mg, 32,3 %) en forma de polvo blanco mate. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₁H₃₀Cl₂F₃N₃O + H [(M+H)⁺] = 588,1791, hallado = 588,1795.

Ejemplo 186

Obtención de la 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

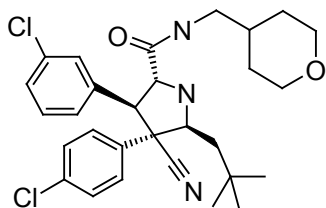


P.M. = 603,59 C₃₄H₃₆Cl₂N₄O₂

Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmoles), 4-aminometil-fenil-pirrolidin-2-ona (42,94 mg, 0,3 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 76 mg, 0,2 mmoles) e iPr₂NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml). Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se filtra y se seca con Na₂SO₄. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (48,9 mg, 40,5 %) en forma de polvo blanco mate. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₄H₃₆Cl₂N₄O₂ + H [(M+H)⁺] = 603,2288, hallado = 603,2289.

Ejemplo 187

Obtención de la (tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

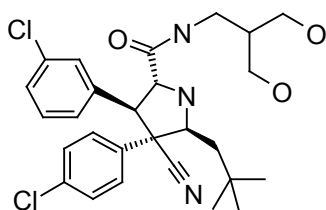


P.M. = 528,52 C₂₉H₃₅Cl₂N₃O₂

Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmoles), 4-aminometil-tetrahidropirano (34,5 mg, 0,3 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 76 mg, 0,2 mmoles) e iPr₂NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml). Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se filtra y se seca con Na₂SO₄. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la (tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (10,8 mg, 10,2 %) en forma de polvo blanco mate. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₃₅Cl₂N₃O₂ + H [(M+H)⁺] = 528,2179, hallado = 528,2180.

Ejemplo 188

Obtención de la (3-hidroxi-2-hidroxi-metil-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

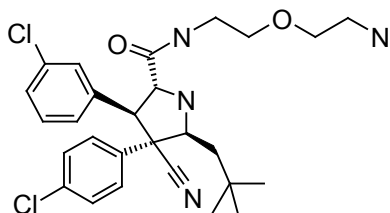


P.M. = 504,46 C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₃

- 5 Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmoles), 2-aminometil-propano-1,3-diol (31,5 mg, 0,3 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 76 mg, 0,2 mmoles) e iPr₂NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml). Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se filtra y se seca con Na₂SO₄. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la (3-hidroxi-2-hidroximetil-propil)-amida del ácido rac-
- 10 (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (31,2 mg, 30,9%) en forma de polvo blanco mate. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺] = 504,455, hallado = 504,1815.

Ejemplo 189

- 15 Obtención de la [2-(2-amino-etoxi)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

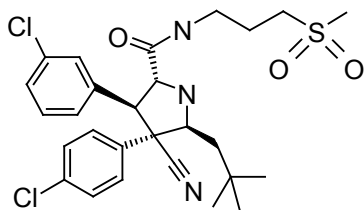


P.M. = 517,498 C₂₇H₃₄Cl₂N₄O₂

- 20 Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmoles), 2,2'-oxibis(etilamina) (31,3 mg, 0,3 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 76 mg, 0,2 mmoles) e iPr₂NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml). Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se filtra y se seca con Na₂SO₄. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la [2-(2-amino-etoxi)-etil]-amida del ácido rac-
- 25 (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (20,3 mg, 19,6%) en forma de polvo blanco mate. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₄Cl₂N₄O₂ + H [(M+H)⁺] = 517,2132, hallado = 517,2133

Ejemplo 190

- 30 Obtención de la (3-metanosulfonil-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



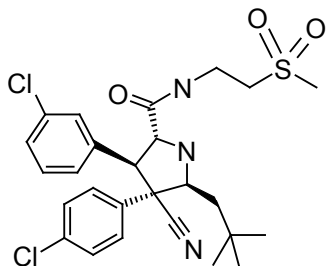
P.M. = 550,548 C₂₇H₃₃Cl₂N₃O₃S

- 35 Se añade una mezcla de la (3-metilsulfanil-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (119,2 mg, 0,23 mmoles) y diclorometano (2 ml) a una solución de ácido acético a reflujo (5 ml, 79,4 mmoles) y hidrógeno peróxido del 30% (2 ml) durante 5 min. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se guarda en el frigorífico durante una noche. Se diluye la mezcla con agua y diclorometano, se separa la fase orgánica y se elimina el disolvente a presión reducida. Se lleva el aceite resultante al paso siguiente añadiendo ácido acético (5 ml, 79,4 mmoles) y cinc en polvo (0,85 g, 13 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 3 h, se añade una cantidad adicional de cinc en polvo (0,85 g, 13 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 3 h más. Se purifica la mezcla reaccionante por filtración a través de Celite,
- 40

lavando con diclorometano (50 ml). Se lava el líquido filtrado con agua (2x), se separa la fase orgánica, se seca con MgSO₄, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite en bruto. Por purificación mediante cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua) se obtiene la (3-metanosulfonyl-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (36,5 mg, 28,8 %) en forma de polvo blanco mate. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₃Cl₂N₃O₃S + H [(M+H)⁺] = 550,1693, hallado = 550,1692.

Ejemplo 191

Obtención de la (2-metanosulfonyl-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

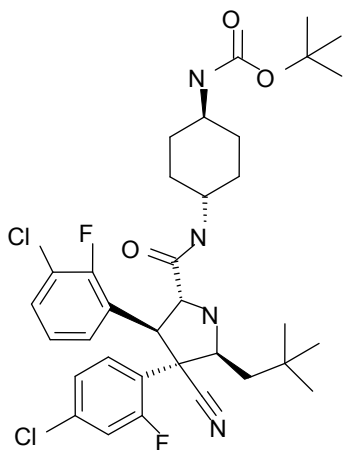


P.M. = 536,521 C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₃S

Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmoles), 2-metanosulfonyl-etilamina (54,6 mg, 0,3 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 76 mg, 0,2 mmoles) e iPr₂NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml). Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se filtra y se seca con Na₂SO₄. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la (3-hidroxi-2-hidroximetil-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (65,2 mg, 60,8 %) en forma de polvo blanco. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₃S + H [(M+H)⁺] = 536,1536, hallado = 536,1536.

Ejemplo 192

Obtención del rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-ciclohexilamino-1-carboxilato de tert-butilo

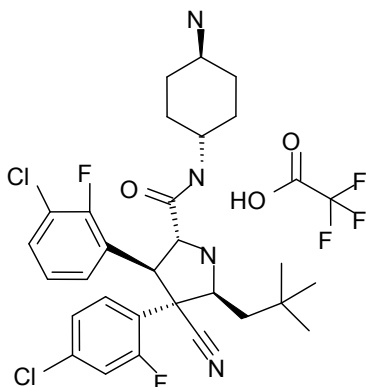


peso molecular = 663,64
fórmula molecular = C₃₄H₄₂Cl₂F₂N₄O₃

De manera similar al método descrito en los ejemplos 42c, 42d, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 1,5 h la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 52c (582 mg, 1 mmol), con 4-amino-ciclohexilamino-1-carboxilato de tert-butilo (APAC, 429 mg, 2 mmoles), HATU (Aldrich, 760,4 mg, 2 mmoles) e iPr₂NEt (Aldrich, 350 µl, 2 mmoles) en CH₂Cl₂. Se evapora el disolvente y se introduce el residuo en una columna de 40 g de gel de sílice, que se eluye con MeOH del 2 al 5 % en CH₂Cl₂, obteniéndose una espuma blanca, 783 mg. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₄H₄₂Cl₂F₂N₄O₃ + H [(M+H)⁺] = 663,2675, hallado = 663,2675.

Ejemplo 193

Obtención de la sal trifluoracetato de la rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-trans-ciclohexilamina



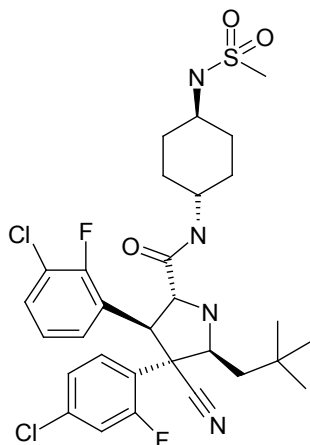
peso molecular = 563,52

fórmula molecular = C₂₉H₃₄Cl₂F₂N₄O C₂HF₃O₂

- 5 A una solución agitada de ácido trifluoracético en cloruro de metileno (3 ml/7 ml) se le añade a t.amb. el rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-ciclohexilamino-1-carboxilato de tert-butilo (760 mg) y se agita la mezcla durante 30 min. Se elimina el disolvente y se trata el residuo con éter/hexano. Se filtra el sólido y se lava con hexano, obteniéndose un sólido blanco, 860 mg. [(M+H)⁺] = 563.

10 Ejemplo 194

Obtención de la rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-trans-ciclohexil-N-metanosulfonamida



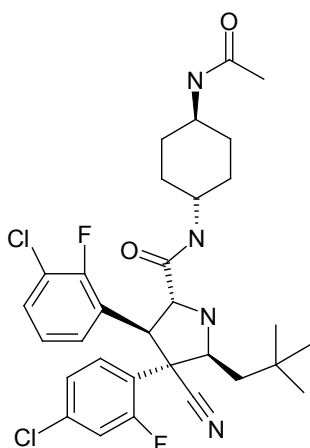
peso molecular = 641,61

fórmula molecular = C₃₀H₃₆Cl₂F₂N₄O₃S

- 15 A una solución agitada de la sal trifluoracetato de la rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-trans-ciclohexilamina (80 mg, 0,1 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml), se le añade el cloruro de metanosulfonilo (Aldrich, 11,6 µl, 0,15 mmoles) y después se le añade la trietilamina (70 µl, 0,50 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 1 h y se trata con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se cromatografía el residuo en una máquina ISCO (columna de 12 g, eluyente: MeOH al 5 % en CH₂Cl₂), obteniéndose un sólido blanco. 44 mg.
- 20 EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 641,1926, hallado = 641,1926.

Ejemplo 195

- 25 Obtención de la rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-trans-ciclohexil-N-metanosulfonamida



peso molecular = 605,56

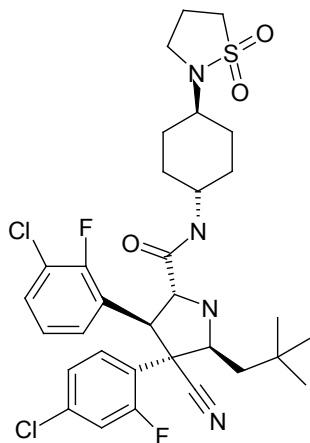
fórmula molecular = C₃₁H₃₆Cl₂F₂N₄O₂

A una solución agitada de la sal trifluoracetato de la rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-trans-ciclohexilamina (80 mg, 0,1 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml), se le añade el anhídrido acético (Aldrich, 16 μ l, 0,15 mmoles) y después la trietilamina (70 μ l, 0,50 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 30 min y se trata con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se cromatografía el residuo en una máquina ISCO (columna: 12 g, eluyente: MeOH al 5 % en CH₂Cl₂), obteniéndose un sólido blanco: 30 mg.

EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 605,2256, hallado = 605,2259

Ejemplo 196

Obtención de la rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-trans-ciclohexil-(1,1-dioxo)-2-isotiazolidina



peso molecular = 667,65

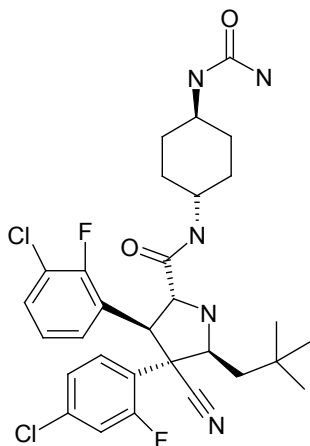
fórmula molecular = C₃₂H₃₈Cl₂F₂N₄O₃S

A una solución agitada de la sal trifluoracetato de la rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-trans-ciclohexilamina (200 mg, 0,253 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se le añade el cloruro de 3-cloro-n-propil-sulfonilo (Aldrich, 40 μ l, 0,328 mmoles) y después la trietilamina (176 μ l, 1,265 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 4 h y se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se cromatografía el residuo en una máquina ISCO (columna de 12 g, eluyente: MeOH al 5 % en CH₂Cl₂), obteniéndose un sólido blanco. 122 mg.

Se disuelve el sólido blanco (80 mg, 0,114 mmoles) en acetonitrilo/agua (3:1, 1 ml), se le añaden KI (10 mg) y KOAc (55 mg, 0,56 mmoles) y se calienta la mezcla a 150°C en un microondas durante 30 min. Se enfría la mezcla y se le añade agua. Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 8 ml). Se secan los extractos con sulfato magnésico y se concentran. Se cromatografía el residuo (MeOH al 5 % en CH₂Cl₂), obteniéndose un sólido: 46 mg. EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 667,2083, hallado = 667,2084.

Ejemplo 197

Obtención de la rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-trans-ciclohexil-urea



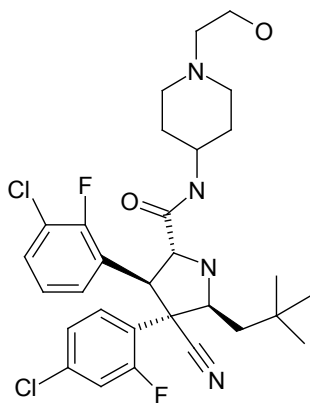
peso molecular = 606,55

fórmula molecular = C₃₀H₃₅Cl₂F₂N₅O₂

- 5 A una solución agitada de la sal trifluoracetato de la rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-trans-ciclohexilamina (100 mg, 0,126 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añade el isocianato de N-trimetilsililo (Aldrich, 42 μ l, 0,316 mmoles) y después la trietilamina (44 μ l, 0,316 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo por HPLC en fase inversa, obteniéndose un sólido blanco. 39 mg.
- 10 EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 606,2209, hallado = 606,2209.

Ejemplo 198

- 15 Obtención de la N-[1-(2-hidroxi etil)-piperidin-4-il]amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



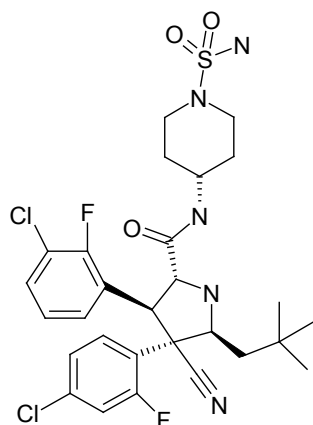
peso molecular = 593,55

fórmula molecular = C₃₀H₃₆Cl₂F₂N₄O₂

- 20 A una solución agitada de la sal trifluoracetato de la rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-trans-ciclohexilamina (80 mg, 0,103 mmoles) en etanol (5 ml) se le añade el 2-bromoetanol (Aldrich, 11 μ l, 0,15 mmoles) y después carbonato sódico (106 mg, 1 mmol). Se agita la mezcla a reflujo durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con EtOAc (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 12 g, eluyente: MeOH al 5 % en CH₂Cl₂), obteniéndose un sólido blanco. 22 mg.
- 25 EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 593,2256, hallado = 593,2256.

Ejemplo 199

Obtención de la amida del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-piperidina-1-sulfónico



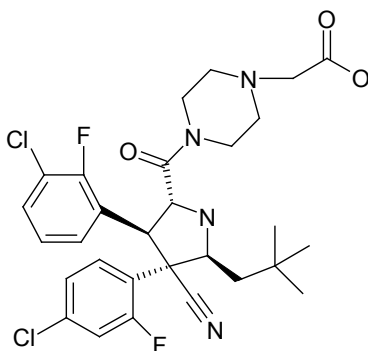
peso molecular = 628,57

fórmula molecular = C₂₈H₃₃Cl₂F₂N₅O₃S

- 5 A una solución agitada de la sal trifluoroacetato de la rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-trans-ciclohexilamina (50 mg, 0,091 mmoles) en THF (3 ml) se le añade sulfamida (Aldrich, 40 mg, 0,416 mmoles) y se agita la mezcla a 110°C durante 25 min en un horno microondas. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con EtOAc (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo por HPLC en fase inversa (acetonitrilo del 25 al 90 % en agua), obteniéndose un sólido blanco: 49 mg.
EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 678,1722, hallado = 678,1728.

10 Ejemplo 200

Obtención del ácido rac-3-{4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il]-acético



peso molecular = 593,5062

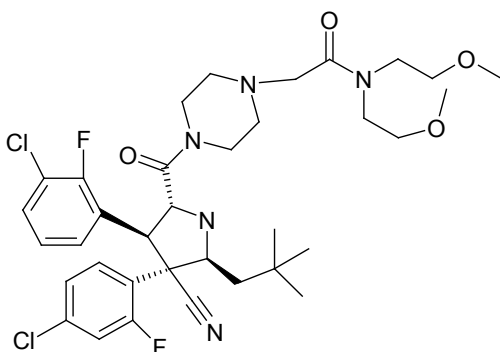
fórmula molecular = C₂₉H₃₂Cl₂F₂N₄O₃

- 15 A una solución agitada de la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (475 mg, 0,871 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 490 mg, 1,29 mmoles), después la DIPEA (0,9 ml, 5,2 mmoles) y piperazin-1-il-acetato de tert-butilo (352 mg, 1,29 mmoles). Se agita la mezcla a t. amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico.
20 Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, eluyente: EtOAc al 50 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 525 mg.
Se disuelve el sólido (500 mg) en TFA al 30 % en cloruro de metileno y se agita la solución a t.amb. durante 2 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y se tritura el residuo con éter y hexano, obteniéndose un sólido blanco: 560 mg
EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 592,1820, hallado = 592,1819.

25

Ejemplo 201

Obtención de la rac-3-{4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il]-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida



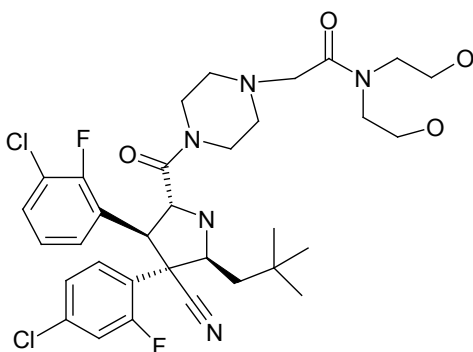
peso molecular = 708,6828
fórmula molecular = C₃₅H₄₅Cl₂F₂N₅O₄

A una solución agitada de ácido rac-3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (80 mg, 0,113 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se le añade HATU (Aldrich, 65 mg, 0,17 mmoles), después la DIPEA (0,06 ml, 0,34 mmoles) y di-(2-metoxi)-etilamina (Aldrich, 35 μ l, 0,17 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 12 g, eluyente: EtOAc al 20 % en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido blanco: 70 mg.

EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺]: 708,2890, hallado = 708,2887.

Ejemplo 202

Obtención de la rac-3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-acetamida



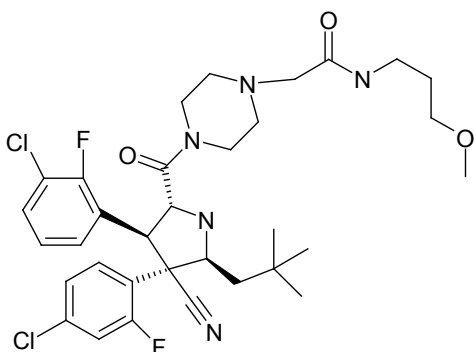
peso molecular = 680,6286
fórmula molecular = C₃₃H₄₁Cl₂F₂N₅O₄

A una solución agitada del ácido rac-3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (80 mg, 0,113 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se le añade HATU (Aldrich, 65 mg, 0,17 mmoles) y después la DIPEA (0,06 ml, 0,34 mmoles) y di-(2-hidroxi)-etilamina (Across, 35 μ l, 0,17 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo por HPLC en fase inversa (10-90%), obteniéndose un sólido blanco: 30 mg.

EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 680,2577, hallado = 680,2575.

Ejemplo 203

Obtención de la rac-3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(3-metoxi-propil)-acetamida



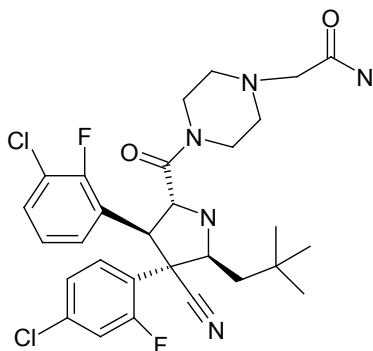
peso molecular = 664,6292
fórmula molecular = C33H41Cl2F2N5O3

- 5 A una solución agitada de ácido rac-3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (80 mg, 0,113 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 65 mg, 0,17 mmoles) y después la DIPEA (0,06 ml, 0,34 mmoles) y 3-metoxi-propilamina (Aldrich, 0,17 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 12 g, eluyente: EtOAc al 20 % en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido blanco: 80 mg.

10 EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 664,2628, hallado = 664,2625.

Ejemplo 204

Obtención de la rac-2-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida

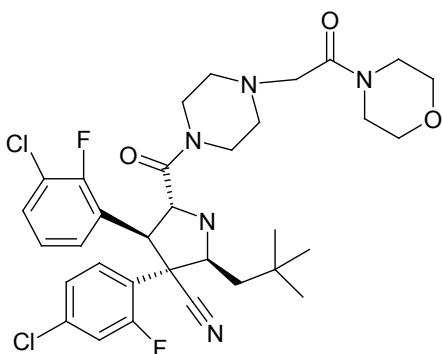


peso molecular = 592,5215
fórmula molecular = C29H33Cl2F2N5O2

- 15 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (80 mg, 0,138 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 79 mg, 0,21 mmoles) y después la DIPEA (0,145 ml, 0,83 mmoles) y 2-piperazin-1-il-acetamida (Chembridge, 45 mg, 0,21 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico.
- 20 Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 12 g, eluyente: EtOAc al 20 % en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido blanco: 87 mg.
- EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 592,2052, hallado = 592,2054.

Ejemplo 205

- 25 Obtención de la rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-3-(4-cloro-2-fluor-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazina-1-carbonil]-pirrolidina-3-carbonitrilo



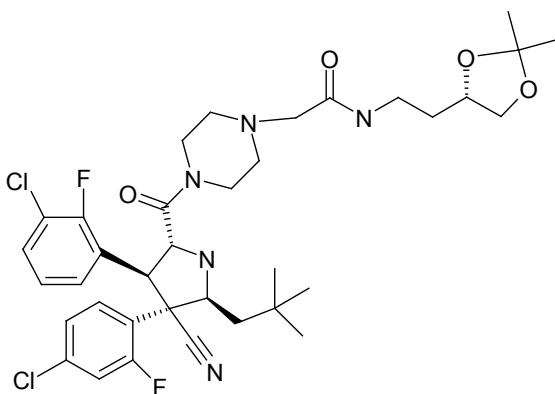
peso molecular = 662,6133
fórmula molecular = C₃₃H₃₉Cl₂F₂N₅O₃

5 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (80 mg, 0,138 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 79 mg, 0,21 mmoles) y después la DIPEA (0,145 ml, 0,83 mmoles) y 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (Oakwood, 44 mg, 0,21 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 12 g, eluyente: EtOAc al 20 % en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido blanco. 63 mg.

EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 662,2471, hallado = 662,2471.

10 Ejemplo 206

Obtención de la rac-2-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il}-N-[2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-acetamida



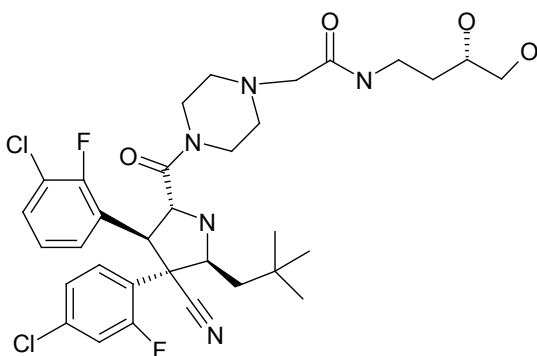
15 peso molecular = 720,6940
fórmula molecular = C₃₆H₄₅Cl₂F₂N₅O₄

20 A una solución agitada de ácido rac-3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (80 mg, 0,113 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 86 mg, 0,23 mmoles) y después la DIPEA (0,06 ml, 0,34 mmoles) y 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (obtenida antes, 33 mg, 0,23 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo por HPLC en fase inversa (eluyente: ACN del 40 al 90 % en agua), obteniéndose un sólido blanco. 27 mg.

EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 720, hallado = 720.

25 Ejemplo 207

Obtención de la rac-2-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il}-N-((S)-3,4-dihidroxi-butil)-acetamida

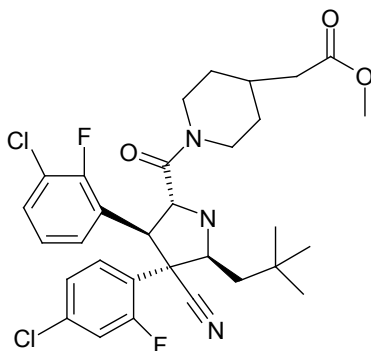


peso molecular = 680,6286
fórmula molecular = C₃₃H₄₁Cl₂F₂N₅O₄

- 5 A una solución agitada de rac-2-[4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il]-N-[2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-acetamida (32 mg, 0,0445 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añade HCl 4 M (2 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante 4 h. Se concentra la mezcla y se disuelve el residuo en una mezcla de 1,4-dioxano y se liofiliza, obteniéndose un sólido blanco: 31 mg.
EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 680, hallado = 680.

Ejemplo 208

- 10 Obtención del rac-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperidin-4-il]-acetato de metilo

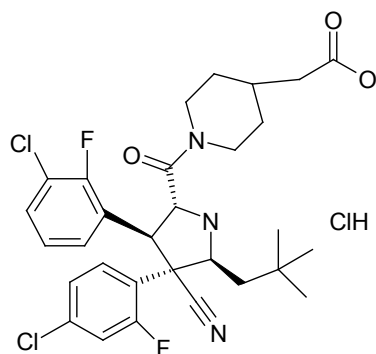


peso molecular = 606,5457
fórmula molecular = C₃₁H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

- 15 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (581 mg, 1 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 500 mg, 1,3 mmoles) y después la DIPEA (0,35 ml, 2,2 mmoles) y piperidin-4-il-acetato de metilo (Oakwood, 205 mg, 1,3 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 3 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 12 g, eluyente: EtOAc al 20 % en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido blanco: 586 mg.
20 EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 606,2097, hallado = 606,2096.

Ejemplo 209

Obtención de la sal clorhidrato del ácido rac-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperidin-4-il]-acético



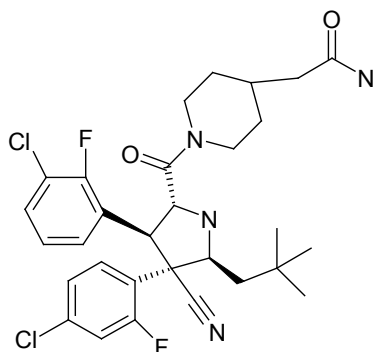
peso molecular = 592,5186

fórmula molecular = C₃₀H₃₃Cl₂F₂N₃O₃ HCl

- 5 A una solución agitada de rac-2-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperidin-4-il}-acetato de metilo (556 mg, 0,92 mmoles) en metanol (8 ml), se le añade LiOH.H₂O (Aldrich, 80 mg) en 1 ml de agua. Se agita la mezcla a 60°C durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado para eliminar el metanol. Se lava la fase acuosa con EtOAc (2x5 ml) y se acidifica con HCl 3N. Se extrae la mezcla con EtOAc (3 x 6 ml). Se reúnen los extractos, se secan con sulfato sódico y se concentran, obteniéndose un sólido blanco: 649 mg. EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 592,1940, hallado = 592,1939.

10 Ejemplo 210

Obtención de la rac-2-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperidin-4-il}-acetamida



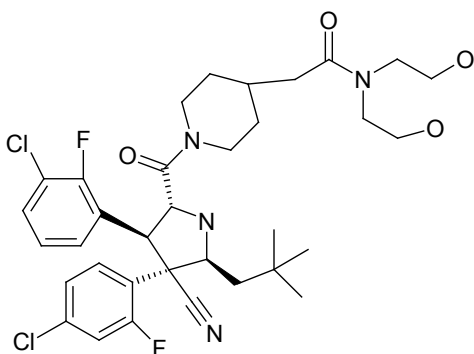
peso molecular = 591,5339

fórmula molecular = C₃₀H₃₄Cl₂F₂N₄O₂

- 15 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (80 mg, 0,138 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 79 mg, 0,21 mmoles) y después la DIPEA (0,145 ml, 0,83 mmoles) y piperidin-4-il-acetamida (Chembridge, 41 mg, 0,21 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 3 h y después de añadir 3 ml de DMF se agita durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 12 g, eluyente: EtOAc al 20 % en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido blanco: 21 mg. EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 591,2100, hallado = 591,2100.

Ejemplo 211

- 25 Obtención de la rac-2-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperidin-4-il}-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-acetamida



peso molecular = 679,6410
fórmula molecular = C₃₄H₄₂Cl₂F₂N₄O₄

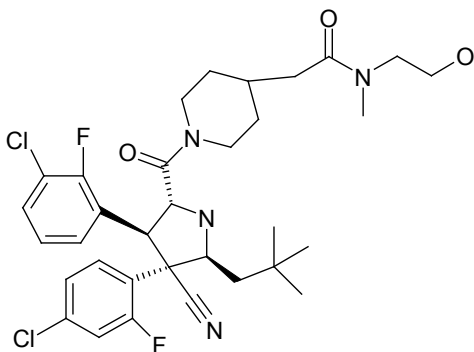
5 A una solución agitada de la sal clorhidrato del ácido rac-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperidin-4-il}-acético (80 mg, 0,127 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se le añaden HATU (65 mg, 0,17 mmoles) y DIPEA (80 µl, 0,339 mmoles) y después el 2-(2-hidroxi-etilamina)-etanol (Across, 16 µl, 0,17 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua, se extrae con cloruro de metileno (3 x 10 ml), se reúnen los extractos y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente y se cromatografía el residuo por HPLC en fase inversa (acetonitrilo del 25 al 85% en agua), obteniéndose un sólido blanco: 45 mg.

EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 679, hallado = 679.

10

Ejemplo 212

Obtención de la rac-2-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperidin-4-il}-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-acetamida



peso molecular = 649,6146
fórmula molecular = C₃₃H₄₀Cl₂F₂N₄O₃

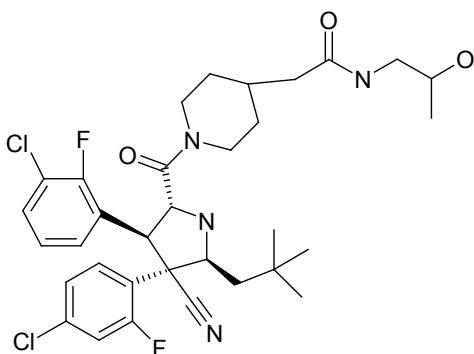
15 A una solución agitada de la sal clorhidrato del ácido rac-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperidin-4-il}-acético (80 mg, 0,127 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se le añaden HATU (77 mg, 0,28 mmoles) y DIPEA (94 µl, 0,54 mmoles) y después la 2-hidroxi-etil-metilamina (Oakwood, 20 mg, 0,27 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua, se extrae la mezcla con cloruro de metileno (3 x 10 ml), se reúnen los extractos y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente y se cromatografía el residuo por HPLC en fase inversa (acetonitrilo del 25 al 85 % en agua), obteniéndose un sólido blanco: 46 mg.

20

EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 649,2519, hallado = 645,2518.

Ejemplo 213

25 Obtención de la rac-2-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperidin-4-il}-N-(2-hidroxi-propil)-acetamida

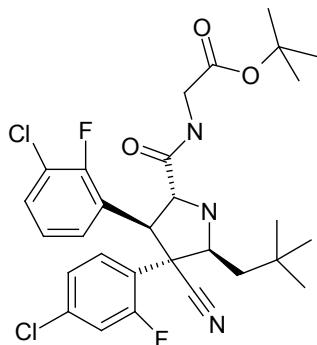


peso molecular = 649,6146
fórmula molecular = C33H40Cl2F2N4O3

- 5 A una solución agitada de la sal clorhidrato del ácido rac-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperidin-4-il}-acético (80 mg, 0,127 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se le añaden HATU (77 mg, 0,28 mmoles) y DIPEA (94 μ l, 0,54 mmoles) y después la 2-hidroxi-2-metil-etilamina (Aldrich, 20 mg, 0,27 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 3 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua, se extrae la mezcla con cloruro de metileno (3 x 10 ml), se reúnen los extractos y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente y se cromatografía el residuo por HPLC en fase inversa (acetonitrilo del 25 al 85 % en agua), obteniéndose un sólido blanco: 48 mg.
- 10 EM-HR (ES^+) m/z calculado [(M+H) $^+$] = 649,2519, hallado = 645,2519.

Ejemplo 214

Obtención del rac-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-acetato de tert-butilo

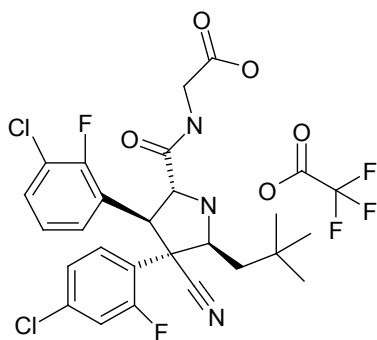


peso molecular = 580,5075
fórmula molecular = C29H33Cl2F2N3O3

- 15 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (515 mg, 1,11 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 422 mg, 1,11 mmoles), después la DIPEA (0,5 ml) y el acetato de 2-amino-t-butilo (Aldrich, 145 mg, 1,11 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, eluyente: EtOAc al 30 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 510 mg.
- 20 EM-HR (ES^+) m/z calculado [(M+H) $^+$] = 579,1867, hallado = 579,1866.

Ejemplo 215

- 25 Obtención de la sal trifluoracetato del ácido rac-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-acético



peso molecular = 524,3991, 114

fórmula molecular = C₂₅H₂₅Cl₂F₂N₃O₃. C₂H₅F₃O₂

A una solución agitada de {[{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-acetato de tert-butilo (500 mg) en cloruro de metileno (7 ml) se le añade el TFA (3 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido blanco: 508 mg.

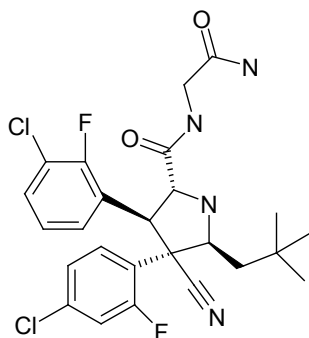
5

EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 524, hallado = 524.

Ejemplo 216

Obtención de la carbamoilmetil-amida del ácido rac-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

10



peso molecular = 523,4144

fórmula molecular = C₂₅H₂₆Cl₂F₂N₄O₂

A una solución agitada de la sal trifluoroacetato del ácido rac-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-acético (100 mg, 0,19 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 95 mg, 0,25 mmoles) y después la DIPEA (0,5 ml) y amoníaco 4N en metanol (0,2 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (3 X 7 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, eluyente: EtOAc al 50 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 34 mg.

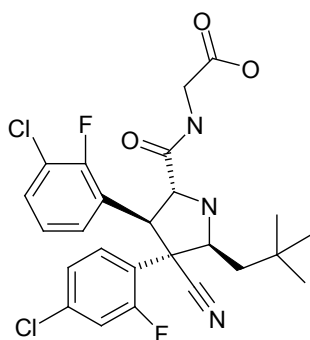
15

EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 523, hallado = 523.

20

Ejemplo 217

Obtención de la sal trifluoroacetato del ácido {[{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-acético



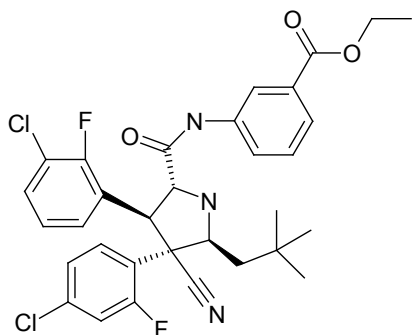
peso molecular = 524,3991
fórmula molecular = C₂₅H₂₅Cl₂F₂N₃O₃.

Se separa la sal trifluoracetato del ácido rac-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-acético en una máquina SFC (MeOH 30%, 100 bar, 30°C), obteniéndose el enantiómero deseado.

- 5 EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 524, hallado = 524.

Ejemplo 218

Obtención del rac-3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de etilo

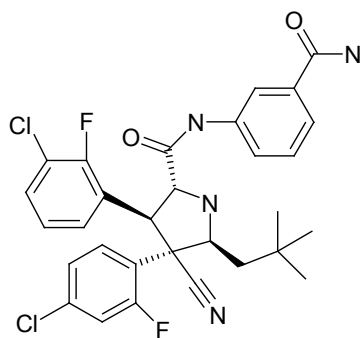


peso molecular = 614,5250
fórmula molecular = C₃₂H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

- 10 A una solución agitada del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,172 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 98 mg, 0,258 mmoles), después la DIPEA (90 µl, 0,52 mmoles) y el 3-aminobenzoato de etilo (Aldrich, 43 mg, 0,26 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 24 g, eluyente: EtOAc al 10 % en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido blanco: 55 mg.
- 15 EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 614,1784, hallado = 614,1783.

20 Ejemplo 219

Obtención de la (3-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



peso molecular = 585,4861

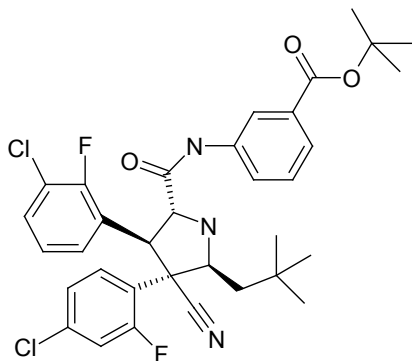
fórmula molecular = C₃₀H₂₈Cl₂F₂N₄O₂

A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,172 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 98 mg, 0,258 mmoles), después la DIPEA (90 µl, 0,52 mmoles) y la 3-amino-benzamida (Oakwood, 35 mg, 0,26 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 24 g, eluyente: EtOAc al 30 % en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido blanco: 58 mg.

EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 585,1630, hallado = 585,1629.

Ejemplo 220

Obtención del rac-3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo



peso molecular = 642,5792

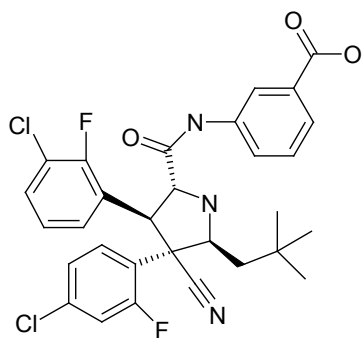
fórmula molecular = C₃₄H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,172 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 98 mg, 0,258 mmoles), después la DIPEA (90 µl, 0,52 mmoles) y 3-amino-benzoato de t-butilo (Aldrich, 50 mg, 0,26 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 24 g, eluyente: EtOAc al 5 % en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido blanco: 80 mg.

EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 642,2097, hallado = 642,2101.

Ejemplo 221

Obtención del ácido rac-3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoico



peso molecular = 586,4708

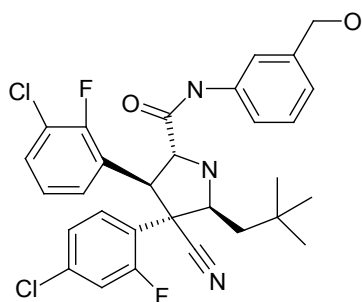
fórmula molecular = C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₃O₃

Se trata el rac-3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de t-butilo (20 mg, 0,031 mmoles) con TFA al 30 % en cloruro de metileno (10 ml) durante una noche. Se elimina el disolvente y se liofiliza el residuo, obteniéndose un polvo blanco: 12 mg.

5 EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 586,1471, hallado = 586,1467.

Ejemplo 222

Obtención de la (3-hidroxiometil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



peso molecular = 572,4873

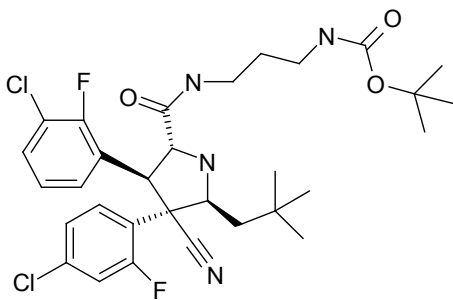
fórmula molecular = C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₃O₂

10 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (80 mg, 0,172 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 104 mg, 0,27 mmoles) y después la DIPEA (80 µl) y alcohol 3-amino-bencílico (Aldrich, 80 µl). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo por HPLC en fase inversa (columna de 24 g, eluyente: ACN del 20 al 90 % en agua), obteniéndose un sólido blanco: 40 mg.

15 EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 572,1678, hallado = 572,1679.

20 Ejemplo 223

Obtención del rac-(3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-propil)-carbamato de tert-butilo



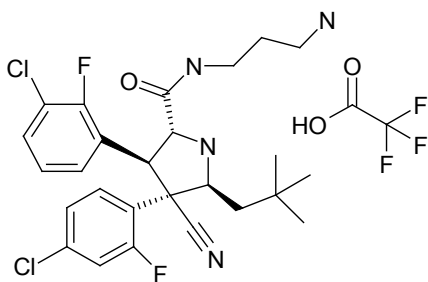
peso molecular = 623,5763

fórmula molecular = C₃₁H₃₈Cl₂F₂N₄O₃

- A una solución agitada del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (800 mg, 1,74 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 662 mg, 1,74 mmoles) y después la DIPEA (1,74 mmoles) y (3-amino-propil)-carbamato de tert-butilo (Aldrich, 1,74 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 24 g, eluyente: EtOAc al 20 en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 810 mg.
EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 623, hallado = 623.

10 Ejemplo 224

Obtención de la (3-amino-propil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

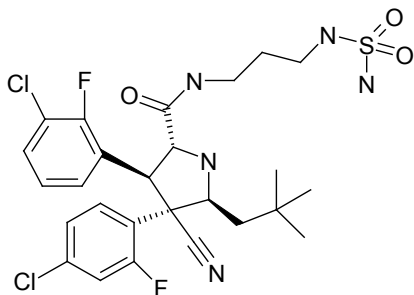


peso molecular = 523,4580 114,0243
fórmula molecular = C₂₆H₃₀Cl₂F₂N₄O . C₂H₅F₃O₂

- Se trata el rac-(3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-propil]-carbamato de tert-butilo (815 mg) con TFA al 30 % en cloruro de metileno (10 ml) durante una noche. Por eliminación del disolvente y liofilización del residuo se obtiene un polvo blanco: 800 mg.
EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 523, hallado = 523.

20 Ejemplo 225

Obtención de la [3-(aminosulfonil-amino)-propil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

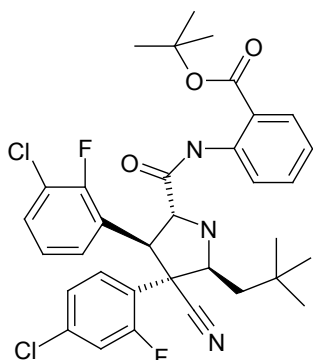


peso molecular = 602,5355
fórmula molecular = C₂₆H₃₁Cl₂F₂N₅O₃S

- A una solución agitada de la (3-amino-propil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg) en DMF (3 ml) se le añaden sulfamida (Aldrich, 62 mg) y carbonato potásico (50 mg) y se agita la mezcla a 100°C durante 6 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y se reparte el residuo entre EtOAc y agua. Se separa la fase orgánica y se seca con sulfato sódico. Se elimina el disolvente y se cromatografía el residuo en una máquina ISCO (EtOAc del 70 al 100 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 25 mg.
EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 602, hallado = 602.

30 Ejemplo 226

Obtención del rac-2-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo



peso molecular = 642,5792

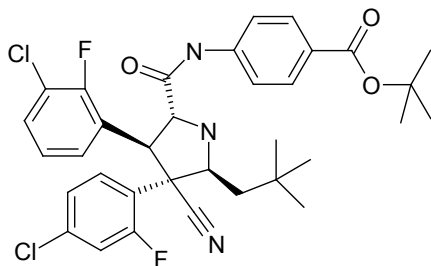
fórmula molecular = C₃₄H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (120 mg, 0,21 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 157 mg, 0,41 mmoles) y después la DIPEA (110 μ l, 0,62 mmoles) y 2-amino-benzoato de t-butilo (Aldrich, 80 mg, 0,41 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, eluyente: EtOAc al 20 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 71 mg.

EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 642,2100, hallado = 642,2009.

Ejemplo 227

Obtención del rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo



peso molecular = 642,5792

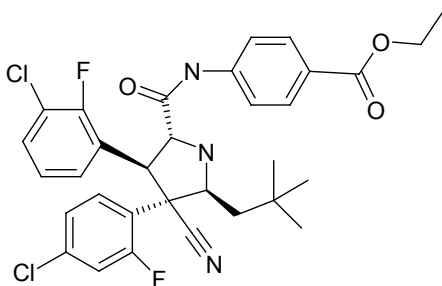
fórmula molecular = C₃₄H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (120 mg, 0,21 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 157 mg, 0,41 mmoles) y después la DIPEA (110 μ l, 0,62 mmoles) y 4-amino-benzoato de t-butilo (Aldrich, 80 mg, 0,41 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, eluyente: EtOAc al 20 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 55 mg.

EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 642,2097, hallado = 642,2100.

Ejemplo 228

Obtención del rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de etilo



peso molecular = 614,5250

fórmula molecular = C₃₂H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

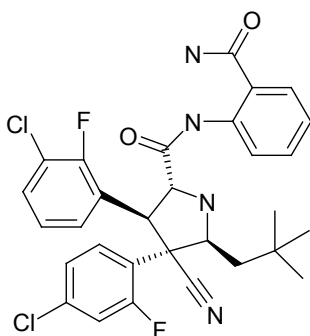
5 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,17 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmoles) y después la DIPEA (90 μ l, 0,52 mmoles) y 4-amino-benzoato de etilo (43 mg, 0,26 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, eluyente: EtOAc al 20 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 37 mg.

EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 614,1784, hallado = 614,1786.

10

Ejemplo 229

Obtención de la (2-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



peso molecular = 585,4861

fórmula molecular = C₃₀H₂₈Cl₂F₂N₄O₂

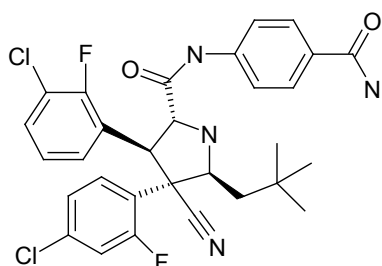
15 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,17 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmoles) y después la DIPEA (90 μ l, 0,52 mmoles) y 2-amino-benzamida (Aldrich, 35 mg, 0,26 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, eluyente: EtOAc al 20 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 30 mg.

20

EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 585,1630, hallado = 585,1628.

Ejemplo 230

25 Obtención de la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



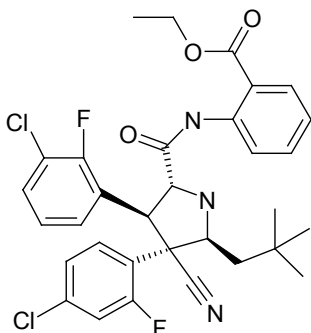
peso molecular = 585,4861

fórmula molecular = C₃₀H₂₈Cl₂F₂N₄O₂

- 5 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,17 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmoles) y después la DIPEA (90 μ l, 0,52 mmoles) y 4-amino-benzamida (Aldrich, 35 mg, 0,26 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, eluyente: EtOAc al 20 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 30 mg.
- 10 EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 585, hallado = 585.

Ejemplo 231

Obtención del rac-2-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de etilo



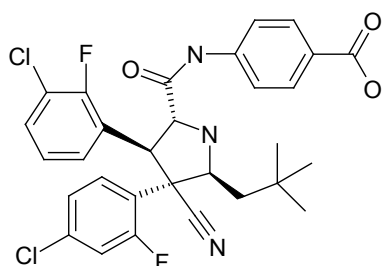
peso molecular = 614,5250

fórmula molecular = C₃₂H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

- 15 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,17 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmoles) y después la DIPEA (90 μ l, 0,52 mmoles) y 2-amino-benzoato de etilo (Aldrich, 43 mg, 0,26 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, eluyente: EtOAc al 20 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 13 mg.
- 20 EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 614,1784, hallado = 614,1787.

Ejemplo 232

- 25 Obtención del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoico



peso molecular = 586,4708

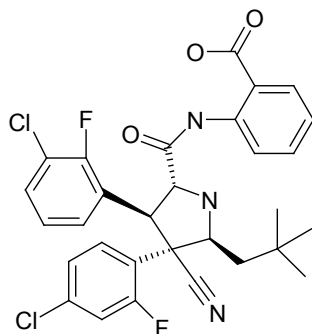
fórmula molecular = C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₃O₃

Se trata el rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de t-butilo (35 mg, 0,031 mmoles) con TFA al 30 % en cloruro de metileno (10 ml) durante una noche. Por eliminación del disolvente y liofilización del residuo se obtiene un polvo blanco: 31 mg.

EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 586,1471, hallado = 586,1470.

Ejemplo 233

Obtención del ácido rac-2-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoico



peso molecular = 586,4708

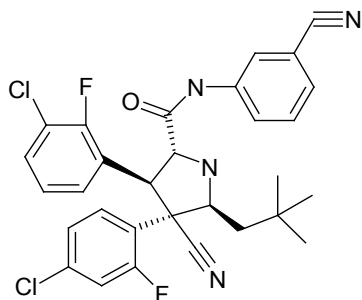
fórmula molecular = C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₃O₃

Se trata el rac-2-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de t-butilo (50 mg, 0,031 mmoles) con TFA al 30 % en cloruro de metileno (10 ml) durante una noche. Por eliminación del disolvente y liofilización del residuo se obtiene un polvo blanco: 15 mg.

EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 586,1471, hallado = 586,1473.

Ejemplo 234

Obtención de la (3-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



peso molecular = 567,4707

fórmula molecular = C₃₀H₂₆Cl₂F₂N₄O

A una solución agitada del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (250 mg, 0,54 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 247 mg, 0,65 mmoles) y después la DIPEA (0,65 mmoles) y 3-amino-benzonitrilo (Aldrich, 77 mg, 0,65 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la

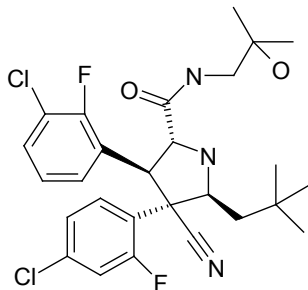
mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, eluyente: EtOAc del 35 al 50 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 84 mg.

EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 567, hallado = 567.

5

Ejemplo 235

Obtención de la (2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



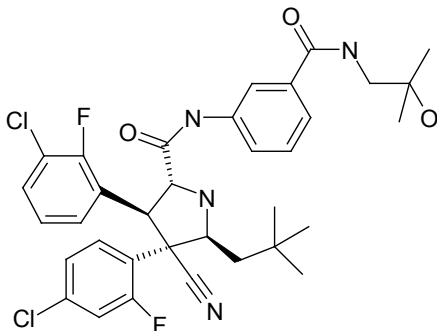
peso molecular = 538,4698

fórmula molecular = C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₃O₂

- 10 A una solución agitada del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (80 mg, 0,14 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 105 mg, 0,28 mmoles) y después la DIPEA (0,34 mmoles) y 2-hidroxi-2-metil-propilamina (Matrix, 25 mg, 028 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente
- 15 y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, eluyente: EtOAc del 35 al 50 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 50 mg.
EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 538,1834, hallado = 538,1834.

Ejemplo 236

- 20 Obtención del rac-3-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de 2-hidroxi-2-metil-propilo



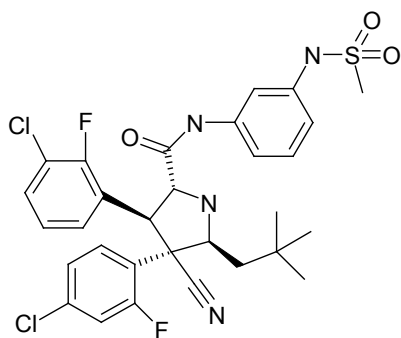
peso molecular = 657,5938

fórmula molecular = C₃₄H₃₆Cl₂F₂N₄O₃

- 25 A una solución agitada del ácido rac-3-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoico (80 mg, 0,14 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 104 mg, 0,27 mmoles) y después la DIPEA (0,41 mmoles) y 2-hidroxi-2-metil-propilamina (Matrix, 24 mg, 027 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, eluyente: EtOAc del 35 al 50 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 75 mg.
- 30 EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 657,2206, hallado = 657,2208.

Ejemplo 237

Obtención de la (3-metanosulfonil-amino-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



peso molecular = 635,5654

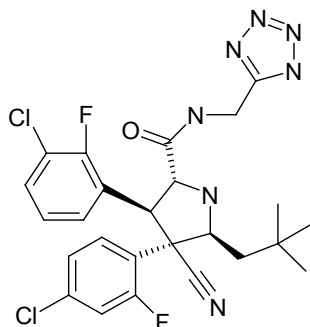
fórmula molecular = C₃₀H₃₀Cl₂F₂N₄O₃S

A una solución agitada del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,22 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 83 mg, 0,22 mmoles) y después la DIPEA (0,20 ml) y 3-aminofenil-metanosulfonamida (Aldrich, 0,25 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, eluyente: EtOAc del 35 al 80 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 64 mg.

EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 634, hallado = 634.

Ejemplo 238

Obtención de la (1H-tetrazol-5-ilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



peso molecular = 548,4271

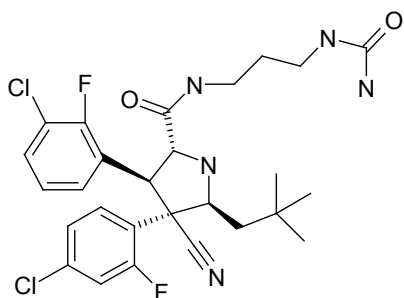
fórmula molecular = C₂₅H₂₅Cl₂F₂N₇O

A una solución agitada del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,22 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 83 mg, 0,22 mmoles) y después la DIPEA (0,20 ml) y bromhidrato de 1H-tetrazol-5-il-metilamina (Aldrich, 54 mg, 0,3 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 4,5 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo por HPLC en fase inversa, obteniéndose un sólido blanco: 47 mg.

EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 548, hallado = 548.

Ejemplo 239

Obtención de la (3-ureado-propil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



peso molecular = 566,4832

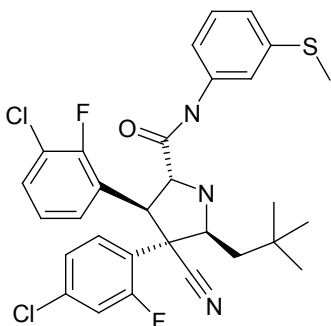
fórmula molecular = C₂₇H₃₁Cl₂F₂N₅O₂

A una solución agitada de la (3-amino-propil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg) en DMF (3 ml) se le añaden el isocianato de N-trimetilsililo (Aldrich, 0,13 mmoles) y la isopropiletilamina (Aldrich, 0,15 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y se reparte el residuo entre EtOAc y agua. Se separa la fase orgánica y se seca con sulfato sódico. Se elimina el disolvente y se cromatografía el residuo en una máquina ISCO (MeOH del 4 al 9 % en EtOAc), obteniéndose un sólido blanco: 52 mg.

EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 566, hallado = 566.

10 Ejemplo 240

Obtención de la (3-metilsulfanil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



peso molecular = 588,5519

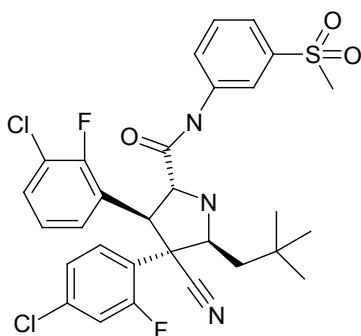
fórmula molecular = C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₃OS

A una solución agitada del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (250 mg, 0,44 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 332 mg, 0,88 mmoles) y después la DIPEA (0,230 ml, 1,31 mmoles) y el sulfuro de 3-amino-fenil-metilo (Aldrich, 122 mg, 0,88 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 50 g, eluyente: EtOAc del 5 al 10 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 178 mg.

EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 588,1449, hallado = 588,1450.

Ejemplo 241

Obtención de la (3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



peso molecular = 620,5507

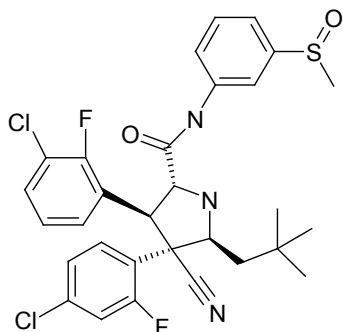
fórmula molecular = C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₃O₃S

A una solución agitada de la (3-metilsulfanil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (32 mg, 0,0544 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se le añade a t.amb. el McPBA (Aldrich, del 77%, 20,6 mg, 0,12 mmoles) y se agita la mezcla durante 2 h. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa de tiosulfato sódico y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con carbonato sódico del 10 % (10 ml) y se seca con sulfato sódico. Se elimina el disolvente y se introduce el residuo en la parte superior de una columna de gel de sílice (12 g, EtOAc al 10 % en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido blanco: 28 mg.

EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 620,1348, hallado = 620,1347.

Ejemplo 242

Obtención de la (3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



peso molecular = 604,5513

fórmula molecular = C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₃O₂S

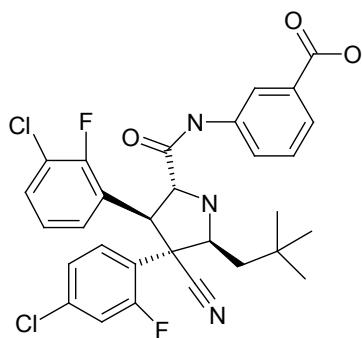
A una solución agitada de la (3-metilsulfanil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (12 mg, 0,02 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se le añade a t.amb. el McPBA (Aldrich, 77%, 6 mg, 0,026 mmoles) y se agita la mezcla durante 1,5 h. Se trata la mezcla reaccionante con tiosulfato sódico acuoso y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con carbonato sódico del 10 % (10 ml) y se seca con sulfato sódico. Se elimina el disolvente y se introduce el residuo en la parte superior de una columna de gel de sílice (12 g, EtOAc al 10 % en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido blanco: 6 mg.

EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)], 604,1399, hallado = 604,1399.

Se obtienen además 2 mg de la (3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico.

Ejemplo 243

Obtención del ácido 3-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoico



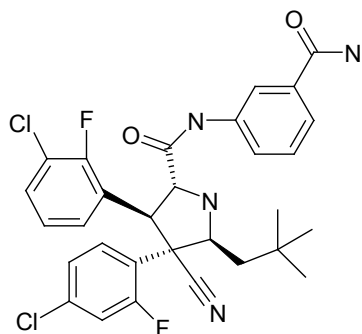
peso molecular = 586,4708

fórmula molecular = C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₃O₃

- Se trata el rac-3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de t-butilo (26 mg, 0,411 mmoles) con TFA al 50 % en cloruro de metileno (10 ml) durante una noche. Por eliminación del disolvente y liofilización del residuo se obtiene un polvo blanco: 250 mg. Se separa (resuelve) el sólido en un sistema SFC Berger con una columna Whelk, a 100 bares, 30°C y 45% de metanol, obteniéndose dos picos: pico 1, enantiómero no deseado, 78 mg; pico 2, 77 mg de sólido blanco. EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 586,1471, hallado = 586,1467.

Ejemplo 244

- Obtención de la (3-carbamoil-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



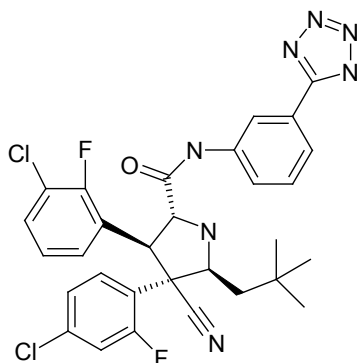
peso molecular = 585,4861

fórmula molecular = C₃₀H₂₈Cl₂F₂N₄O₂

- A una solución agitada del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,172 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 98 mg, 0,258 mmoles) y después la DIPEA (90 µl, 0,52 mmoles) y 3-amino-benzamida (Oakwood, 35 mg, 0,26 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 24 g, eluyente: EtOAc al 30 % en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido blanco: 58 mg. Se separa (resuelve) el sólido en un sistema SFC Berger en una columna Whelk a 100 bares, 30°C y 35% de metanol, obteniéndose dos picos: pico 1: enantiómero no deseado, 19 mg; pico 2: 21 mg de sólido blanco. EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 585,1630, hallado = 585,1629.

Ejemplo 245

- Obtención de la [3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



peso molecular = 610,4988

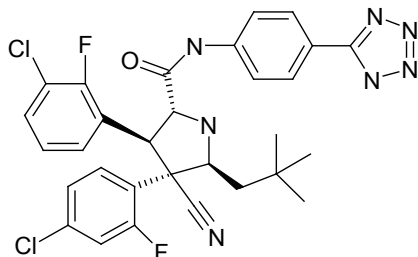
fórmula molecular = C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₇O

A una solución agitada del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,172 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 130 mg, 0,344 mmoles) y después la DIPEA (90 μ l, 0,52 mmoles) y 3-(1H-tetrazol-5-il)-fenilamina (Alfa, 55 mg, 0,344 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo por HPLC en fase inversa (columna de 24 g, eluyente: EtOAc al 30 % en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido amarillo: 21 mg.

EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 610,1695, hallado = 610,1698.

Ejemplo 246

Obtención de la [4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



peso molecular = 610,4988

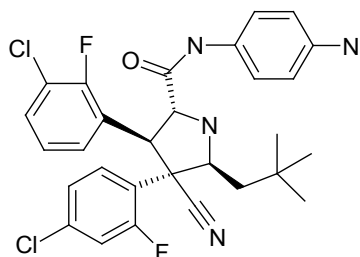
fórmula molecular = C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₇O

A una solución agitada del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,172 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 130 mg, 0,344 mmoles) y después la DIPEA (90 μ l, 0,52 mmoles) y 4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilamina (Alfa, 55 mg, 0,344 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo por HPLC en fase inversa (columna de 24 g, eluyente: EtOAc al 30 % en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido amarillo: 21 mg.

EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 610,1695, hallado = 610,1696.

Ejemplo 247

Obtención de la (4-amino-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

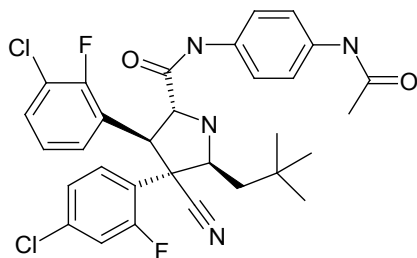


peso molecular = 557,4755
fórmula molecular = C₂₉H₂₈Cl₂F₂N₄O

- 5 A una solución agitada del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (300 mg, 0,66 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 266 mg, 0,66 mmoles) y después la DIPEA (0,30 ml) y 4-amino-anilina (Aldrich, 143 mg, 1,32 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 24 g, eluyente: EtOAc del 40 al 85 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco mate: 298 mg.
- 10 EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 557, hallado = 557.

Ejemplo 248

Obtención de la (4-acetilamino-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

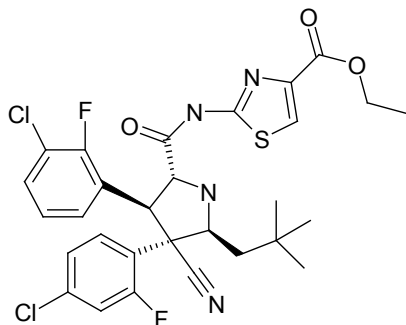


peso molecular = 599,5132
fórmula molecular = C₃₁H₃₀Cl₂F₂N₄O₂

- 15 A una solución agitada de la (4-amino-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (40 mg, 0,072 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se le añade a temperatura ambiente el anhídrido acético (0,072 mmoles) y después la trietilamina (0,10 ml). Se agita la mezcla a durante 1 h y después se cromatografía en una máquina ISCO (12 g, EtOAc del 40 al 85 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 34 mg.
- 20 EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 599, hallado = 599.

Ejemplo 249

Obtención del rac-2-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-tiazol-4-carboxilato de etilo



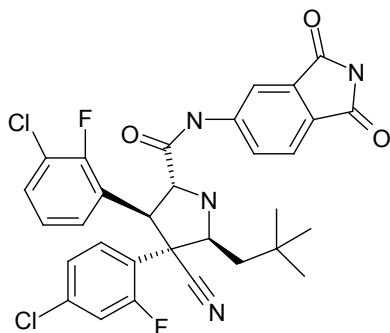
peso molecular = 621,5383
fórmula molecular = C₂₉H₂₈Cl₂F₂N₄O₃S

- 25 A una solución agitada del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,22 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU

(Aldrich, 83 mg, 0,25 mmoles) y después la DIPEA (100 μ l) y 2-amino-tiazol-4-carboxilato de etilo (Oakwood, 43 mg, 0,25 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 24 g, eluyente: EtOAc del 40 al 80 % en hexanos), obteniéndose un sólido: 32 mg.
 EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 621, hallado = 621.

Ejemplo 250

Obtención de la (1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



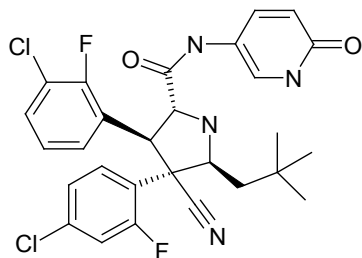
peso molecular = 611,4807

fórmula molecular = C₃₁H₂₆Cl₂F₂N₄O₃

A una solución agitada de cloruro de tionilo (2 ml) se le añade el ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (110 mg, 0,24 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h. Se elimina el exceso de cloruro de tionilo, se disuelve el residuo en cloruro de metileno (5 ml) y se le añaden la 5-amino-isoindol-1,3-diona (Aldrich, 0,30 mmoles) y después la trietilamina (0,2 ml). Se agita la mezcla durante una noche. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 24 g, eluyente: EtOAc del 40 al 80 % en hexanos), obteniéndose un sólido amarillo pálido: 10 mg.
 EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 611, hallado = 611.

Ejemplo 251

Obtención de la (6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



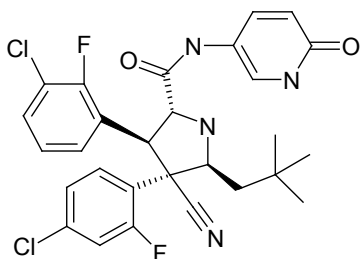
peso molecular = 559,4478

fórmula molecular = C₂₈H₂₆Cl₂F₂N₄O₂

A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (200 mg, 0,44 mmoles) en cloruro de metileno (8 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 166 mg, 0,50 mmoles) y después la DIPEA (200 μ l) y la 5-amino-2-piridinona (Alfa, 97 mg, 0,88 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 24 g, eluyente: EtOAc del 40 al 80 % en hexanos), obteniéndose un sólido: 168 mg.
 EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 559, hallado = 559.

Ejemplo 252

Obtención de la (6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



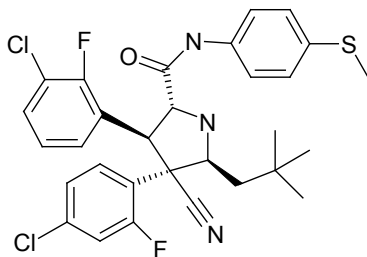
peso molecular = 559,4478
fórmula molecular = C₂₈H₂₆Cl₂F₂N₄O₂

Se resuelve la (6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (168 mg) en una máquina Berger SFC a 100 bares, 30°C con 40 % de metanol y un caudal de 2 ml/min, obteniéndose dos picos separados: el pico 1, 62 mg; y el pico 2, 64 mg (deseado).

EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 559, hallado = 559.

Ejemplo 253

Obtención de la (4-metilsulfanil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



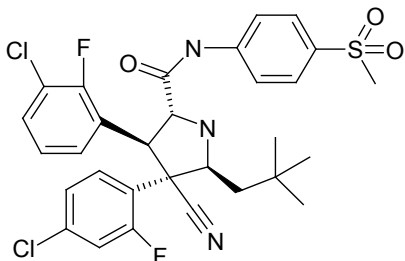
peso molecular = 588,5519
fórmula molecular = C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₃O₃S

A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (250 mg, 0,44 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 332 mg, 0,88 mmoles) y después la DIPEA (0,230 ml, 1,31 mmoles) y el sulfuro de 4-amino-fenil-metilo (Aldrich, 122 mg, 0,88 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 50 g, eluyente: EtOAc del 5 al 10 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 135 mg.

EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 588,1449, hallado = 588,1452.

Ejemplo 254

Obtención de la (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



peso molecular = 620,5507
fórmula molecular = C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₃O₃S

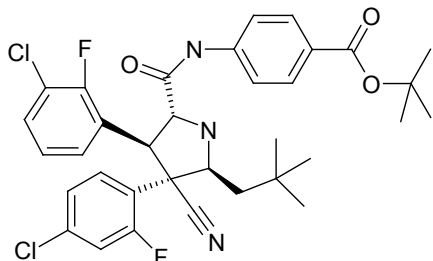
A una solución agitada de la (3-metilsulfanil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (41 mg, 0,085 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se le añade a t.amb. el MCPBA (Aldrich, 77%, 32 mg, 0,187 mmoles) y se agita la mezcla durante 2 h. Se trata la mezcla reaccionante con tiosulfato sódico acuoso y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con carbonato sódico del 10 % (10 ml) y se seca con sulfato sódico. Se elimina el disolvente y se introduce el residuo en

la parte superior de una columna de gel de sílice (12 g, EtOAc al 10% en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido blanco: 38 mg.

EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 620,1348, hallado = 620,1348.

5 Ejemplo 255

Obtención del 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo



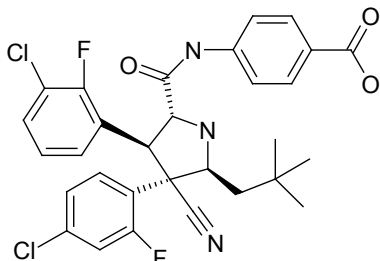
peso molecular = 642,5792

fórmula molecular = C₃₄H₃₅Cl₂F₂N₃O₃

- 10 Se resuelve el 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de tert-butilo racémico (670 mg) en un sistema Berger SFC debajo de 30°C, 100 bares, 20% MeOH en una columna O.D., obteniéndose dos picos: el pico 1, deseado, 267 mg, sólido blanco; el pico 2, el otro enantiómero, no deseado, 267 mg, sólido blanco.
EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 42, hallado = 642.

15 Ejemplo 256

Obtención del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoico



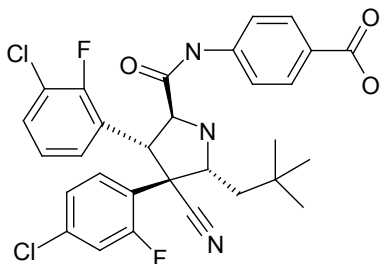
peso molecular = 586,4708

fórmula molecular = C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₃O₃

- 20 Se trata el 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de t-butilo (255 mg, 0,397 mmoles) con TFA al 50 % en cloruro de metileno (10 ml) durante una noche. Se elimina el disolvente y se trata el residuo con acetonitrilo y agua, obteniéndose un sólido blanco después de filtrar y secar: 236 mg.
EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 586,1471, hallado = 586,1467.

25 Ejemplo 257

Obtención del ácido 4-[[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoico



peso molecular = 586,4708

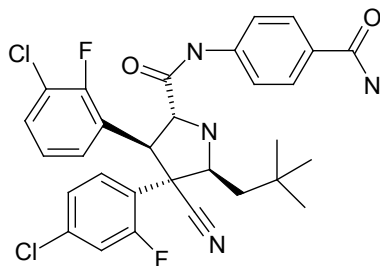
fórmula molecular = C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₃O₃

Se trata el 4-[[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de t-butilo (obtenido antes, 255 mg, 0,397 mmoles) con TFA al 50 % en cloruro de metileno (10 ml) durante una noche. Se elimina el disolvente y se trata el residuo con acetonitrilo y agua, obteniéndose un sólido blanco después de filtrar y secar: 239 mg.

5 EM-HR (ES^+) m/z calculado [(M+H) $^+$] = 586,1471, hallado = 586,1467.

Ejemplo 258

Obtención de la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



peso molecular = 585,4861

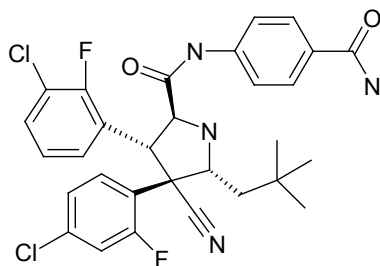
fórmula molecular = C₃₀H₂₈Cl₂F₂N₄O₂

10 Se resuelve la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (475 mg) en un sistema Berger SFC debajo de 30°C, 100 bares, 35% MeOH en una columna O.D., obteniéndose dos picos: el pico 1, deseado, 38 mg de sólido blanco; el pico 2, no deseado, 38 mg sólido blanco.

15 EM (ES^+) m/z calculado [(M+H) $^+$] = 585, hallado = 585.

Ejemplo 259

Obtención de la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



peso molecular = 585,4861

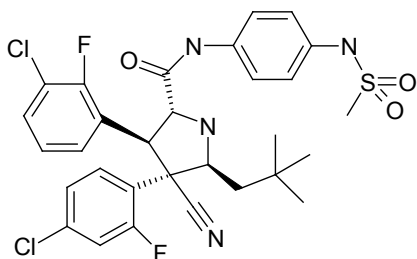
fórmula molecular = C₃₀H₂₈Cl₂F₂N₄O₂

20 Se resuelve la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (475 mg) en un sistema Berger SFC debajo de 30°C, 100 bares, 35% MeOH en una columna O.D., obteniéndose dos picos: el pico 1, no deseado, 38 mg de sólido blanco; el pico 2, deseado, 38 mg de sólido blanco.

25 EM (ES^+) m/z calculado [(M+H) $^+$] = 585, hallado = 585.

Ejemplo 260

Obtención de la (4-metanansulfonilamino-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

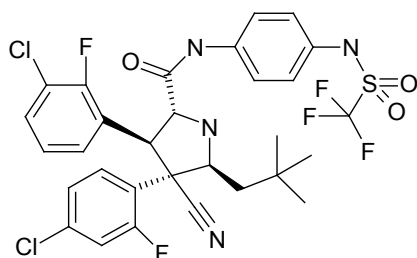


peso molecular = 635,5654
fórmula molecular = C₃₀H₃₀Cl₂F₂N₄O₃S

- 5 A una solución agitada de la (4-amino-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (obtenida antes, 40 mg, 0,072 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se le añade a temperatura ambiente el anhídrido metanosulfónico (Aldrich, 0,072 mmoles) y después la trietilamina (0,10 ml). Se agita la mezcla durante 1 h y se cromatografía en una máquina ISCO (12 g, EtOAc del 40 al 85 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 31 mg.
EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 635, hallado = 635.

Ejemplo 261

- 10 Obtención de la (4-trifluor-metanosulfonil-amino-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

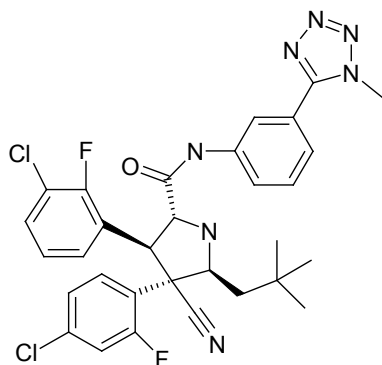


peso molecular = 689,5367
fórmula molecular = C₃₀H₂₇Cl₂F₅N₄O₃S

- 15 A una solución agitada de la (4-amino-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (80 mg, 0,15 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se le añade a 0°C el anhídrido trifluorometanosulfónico (Aldrich, 0,15 mmoles) y después a temperatura ambiente la trietilamina (0,10 ml). Se agita la mezcla a durante 1 h y se cromatografía en una máquina ISCO (12 g, EtOAc del 40 al 85 % en Hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 64 mg.
EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 689, hallado = 689.

20 Ejemplo 262

Obtención de la [3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



peso molecular = 624,5259
fórmula molecular = C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₇O

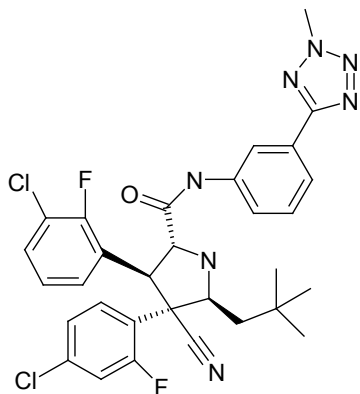
- 25 A una solución agitada de la [3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (44 mg, 0,172 mmoles) en acetona (5 ml)

se le añaden bicarbonato sódico (84 mg, 1 mmol) y sulfato de dimetilo (30 μ l, 0,22 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 5 h. Se elimina el disolvente y se suspende el residuo en 3 ml de cloruro de metileno. Se filtra la mezcla y se introduce el líquido filtrado en la parte superior de la columna de gel de sílice. Se eluye con EtOAc del 35 al 70 % en hexanos en una máquina ISCO, obteniéndose el producto deseado (12 mg) y el otro regioisómero (26 mg).

EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 624, hallado = 624.

Ejemplo 263

Obtención de la [3-(2-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



peso molecular = 624,5259

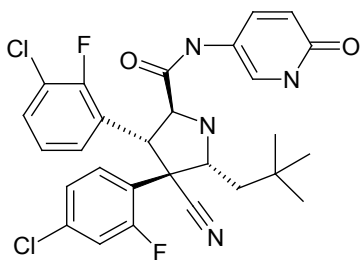
fórmula molecular = C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₇O

A una solución agitada de la [3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (44 mg, 0,172 mmoles) en acetona (5 ml) se le añaden bicarbonato sódico (84 mg, 1 mmol) y sulfato de dimetilo (30 μ l, 0,22 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 5 h. Se elimina el disolvente y se suspende el residuo en 3 ml de cloruro de metileno. Se filtra la mezcla y se introduce el líquido filtrado en la parte superior de la columna de gel de sílice. Se eluye con EtOAc del 35 al 70 % en hexanos en una máquina ISCO, obteniéndose el producto deseado (26 mg) y el otro regioisómero (12 mg).

EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 624, hallado = 624.

Ejemplo 264

Obtención de la (6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



peso molecular = 559,4478

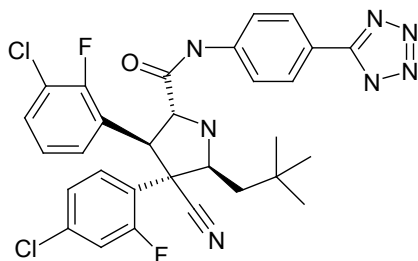
fórmula molecular = C₂₈H₂₆Cl₂F₂N₄O₂

Se resuelve la (6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (168 mg) en una máquina Berger SFC a 100 bar, 30°C con 40 % de metanol y un caudal de 2 ml/min, obteniéndose dos picos separados: el pico 1, 62 mg (deseado), y el pico 2, 64 mg (no deseado).

EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 559, hallado = 559.

Ejemplo 265

Obtención de la [4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

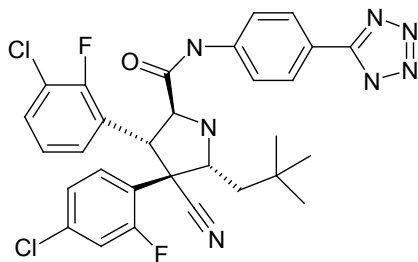


peso molecular = 610,4988
fórmula molecular = C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₇O

5 Se resuelve la [4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (522 mg) en una máquina Berger SFC a 100 bares, 30°C con 35 % de metanol en una columna O.D., obteniéndose dos picos separados: el pico 1, 186 mg (deseado) y el pico 2, 185 mg (no deseado).
EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 610, hallado = 610.

Ejemplo 266

10 Obtención de la [4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

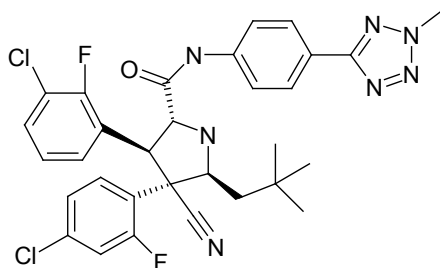


peso molecular = 610,4988
fórmula molecular = C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₇O

15 Se resuelve la [4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (522 mg) en una máquina Berger SFC a 1000 bares, 30°C con 35 % de metanol en una columna O.D., obteniéndose dos picos separados: el pico 1, 186 mg (no deseado), y el pico 2, 185 mg (deseado).
EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 610, hallado = 610.

Ejemplo 267

20 Obtención de la [4-(2-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



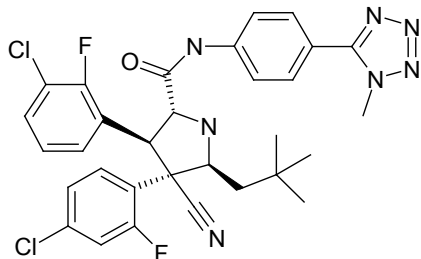
peso molecular = 624,5259
fórmula molecular = C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₇O

25 A una solución agitada de la [4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (32 mg, 0,0524 mmoles) en acetona (5 ml) se le añaden el bicarbonato sódico (45 mg, 0,6 mmoles) y sulfato de dimetilo (0,11 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 5 h. Se elimina el disolvente y se suspende el residuo en 3 ml de cloruro de metileno. Se filtra la mezcla y se introduce el líquido filtrado en la parte superior de la columna de gel de sílice. Se eluye con EtOAc del 35 al 70 % en hexanos en una máquina ISCO, obteniéndose el producto deseado (18 mg) y el otro regioisómero (3 mg).

EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 624, hallado = 624.

Ejemplo 268

5 Obtención de la [4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



peso molecular = 624,5259
fórmula molecular = C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₇O

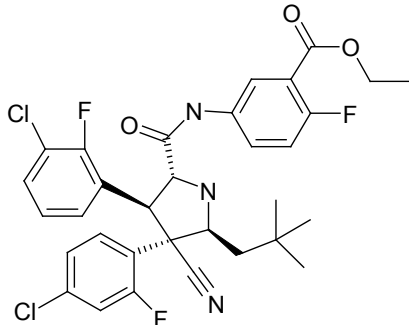
10 A una solución agitada de la [4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (32 mg, 0,0524 mmoles) en acetona (5 ml) se le añaden el bicarbonato sódico (45 mg, 0,6 mmoles) y sulfato de dimetil (0,11 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 5 h. Se elimina el disolvente y se suspende el residuo en 3 ml de cloruro de metileno. Se filtra la mezcla y se introduce el líquido filtrado en la parte superior de la columna de gel de sílice. Se eluye con EtOAc del 35 al 70 % en hexanos en una máquina ISCO, obteniéndose el producto deseado (3 mg) y el otro regioisómero (18 mg).

EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 624, hallado = 624.

15

Ejemplo 269

Obtención del rac 5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de etilo



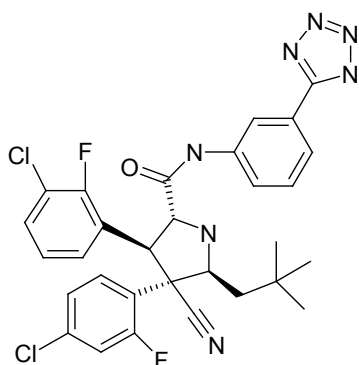
peso molecular = 632,5154
fórmula molecular = C₃₂H₃₀Cl₂F₃N₃O₃

20 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,17 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmoles) y después la DIPEA (0,150 ml, 0,855 mmoles) y el 5-amino-2-fluor-benzoato de etilo (Oakwood, 63 mg, 0,34 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 1,5 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 50 g, eluyente: EtOAc del 5 al 20 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 64 mg.

EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 632, hallado = 632.

Ejemplo 270

30 Obtención de la [3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



peso molecular = 610,4988

fórmula molecular = C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₇O

Se resuelve la [3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (690 mg) en una máquina Berger SFC a 100 bares, 30°C con 10 % de metanol en una columna O.D., obteniéndose dos picos separados: el pico 1, 256 mg (deseado), el pico

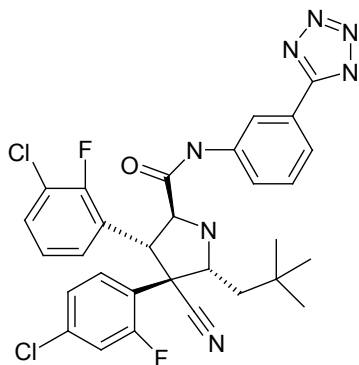
5 2, 186 mg (no deseado).

EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 610, hallado = 610.

Ejemplo 271

Obtención de la [3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

10



peso molecular = 610,4988

fórmula molecular = C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₇O

Se resuelve la [3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (690 mg) en una máquina Berger SFC a 100 bares, 30°C con 10 % de metanol en una columna O.D., obteniéndose dos picos separados: el pico 1, 256 mg (no deseado), el

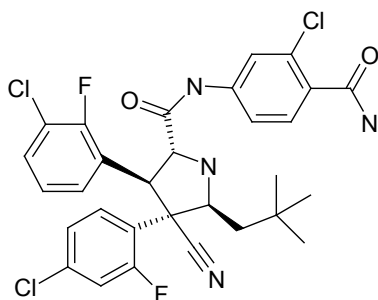
15 pico 2, 186 mg (deseado).

EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 610, hallado = 610.

Ejemplo 272

Obtención de la (4-carbamoil-3-cloro-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

20



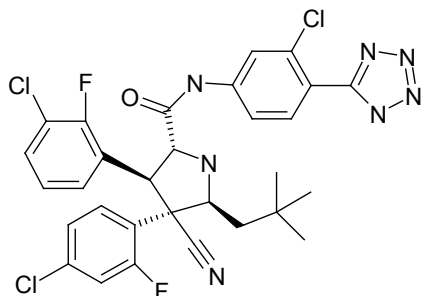
peso molecular = 619,9311

fórmula molecular = C₃₀H₂₇Cl₃F₂N₄O₂

- 5 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,17 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmoles) y después la DIPEA (0,150 ml, 0,855 mmoles) y la 4-amino-2-cloro -benzamida (Chembridge, 58 mg, 0,34 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 1,5 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo por HPLC en fase inversa, obteniéndose un sólido blanco: 6 mg. EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 619, hallado = 619.

10 Ejemplo 273

Obtención de la [3-cloro-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



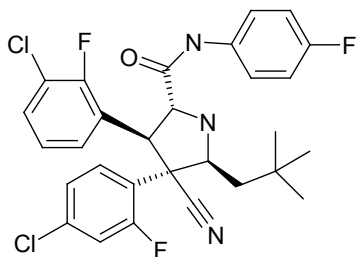
peso molecular = 644,9438

fórmula molecular = C₃₀H₂₆Cl₃F₂N₇O

- 15 A una solución agitada del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,17 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmoles) y después la DIPEA (0,150 ml, 0,855 mmoles) y la 3-cloro-4-(1H-tetrazol-5-il)-anilina (obtenida más abajo, 67 mg, 0,34 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 1,5 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo por HPLC en fase inversa, obteniéndose un sólido blanco: 52 mg. EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 644, hallado = 644.

25 Ejemplo 274

Obtención de la (4-fluor-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



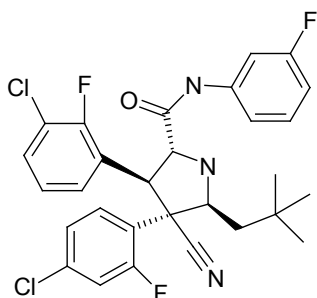
peso molecular = 560,4513

fórmula molecular = C₂₉H₂₆Cl₂F₃N₃O

- 5 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,17 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmoles) y después la DIPEA (0,150 ml, 0,855 mmoles) y 4-fluor-anilina (Aldrich, 38 mg, 0,32 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 1,5 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 20 g, EtOAc del 0 al 10 % en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido blanco: 67 mg.
EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 560, hallado = 560.

10 Ejemplo 275

Obtención de la (3-fluor-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

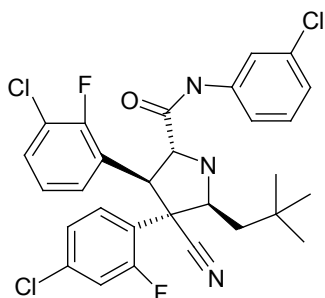


peso molecular = 560,4513
fórmula molecular = C₂₉H₂₆Cl₂F₃N₃O

- 15 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,17 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmoles) y después la DIPEA (0,150 ml, 0,855 mmoles) y la 3-fluor-anilina (Aldrich, 38 mg, 0,32 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 1,5 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 20 g, EtOAc del 0 al 10 % en cloruro de metileno),
20 obteniéndose un sólido blanco: 60 mg.
EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 560, hallado = 560.

25 Ejemplo 276

Obtención de la (3-cloro-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

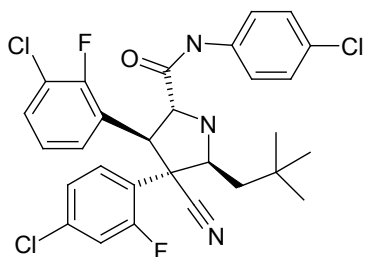


peso molecular = 576,9059
fórmula molecular = C₂₉H₂₆Cl₃F₂N₃O

- 30 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,17 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmoles) y después la DIPEA (0,150 ml, 0,855 mmoles) y la 3-cloro-anilina (Aldrich, 44 mg, 0,32 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 1,5 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 20 g, EtOAc del 0 al 10 % en cloruro de metileno),
35 obteniéndose un sólido blanco: 48 mg.
EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 576, hallado = 576.

Ejemplo 277

Obtención de la (4-cloro-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



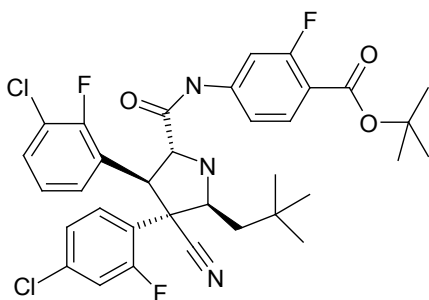
peso molecular = 576,9059

fórmula molecular = C₂₉H₂₆Cl₂F₂N₃O

- 5 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,17 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmoles) y después la DIPEA (0,150 ml, 0,855 mmoles) y la 4-cloro-anilina (Aldrich, 44 mg, 0,32 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 1,5 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 20 g, EtOAc del 0 al 10 % en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido blanco: 46 mg.
- 10 EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 576, hallado = 576.

Ejemplo 278

Obtención del rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de tert-butilo



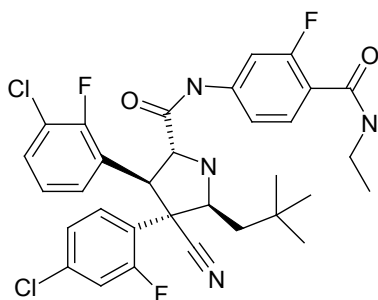
peso molecular = 660,5696

fórmula molecular = C₃₄H₃₄Cl₂F₃N₃O₃

- 15 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (150 mg, 0,26 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 147 mg, 0,39 mmoles) y después la DIPEA (0,225 ml, 1,29 mmoles) y el 4-amino-2-fluor-benzoato de t-butilo (Aldrich, 44 mg, 0,32 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 5,5 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, EtOAc del 0 al 15 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 19 mg.
- 20 EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 660, hallado = 660.

Ejemplo 279

- 25 Obtención de la (4-etilcarbamoil-3-fluor-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



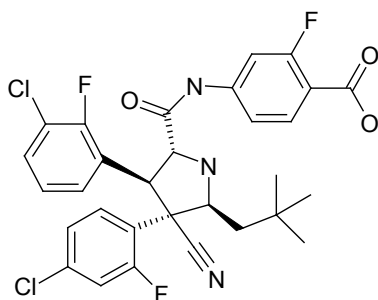
peso molecular = 631,5307

fórmula molecular = C₃₂H₃₁Cl₂F₃N₄O₂

A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (150 mg, 0,26 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 147 mg, 0,39 mmoles) y después la DIPEA (0,225 ml, 1,29 mmoles) y la 4-amino-2-fluor-etil-benzamida (obtenida reduciendo el grupo nitro del compuesto previo de síntesis, 56 mg, 0,34 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, EtOAc del 0 al 15 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 42 mg. EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 631, hallado = 631.

Ejemplo 280

Obtención del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoico



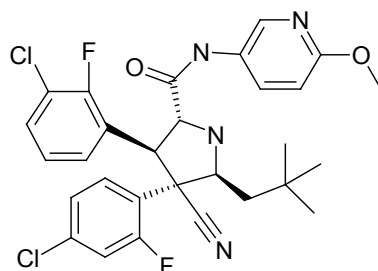
peso molecular = 604,4612

fórmula molecular = C₃₀H₂₆Cl₂F₃N₃O₃

Se trata el rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-2-fluor-benzoato de tert-butilo(35 mg, 0,053 mmoles) con TFA al 50 % en cloruro de metileno (10 ml) durante una noche. Se elimina el disolvente y se trata el residuo con acetonitrilo y agua, obteniéndose un sólido blanco después de filtrar y secar: 29 mg. EM-HR (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 604,1376, hallado = 604,1376.

Ejemplo 281

Obtención de la (6-metoxi-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



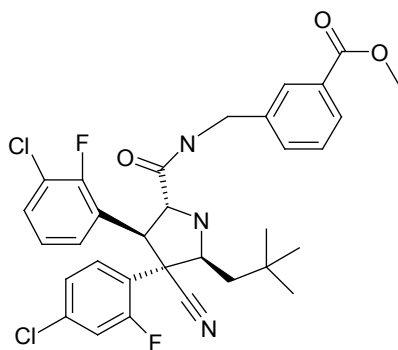
peso molecular = 573,4749

fórmula molecular = C₂₉H₂₈Cl₂F₂N₄O₂

- 5 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,217 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 118 mg, 0,31 mmoles) y después la DIPEA (0,15 ml, 0,86 mmoles) y la 3-amino-6-metoxi-piridina (Aldrich, 43 mg, 0,34 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, MeOH del 0 al 5 % en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido blanco: 73 mg.
EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 573,1630, hallado = 573,1630.

10 Ejemplo 281

Obtención del rac-3-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-metil)-benzoato de metilo

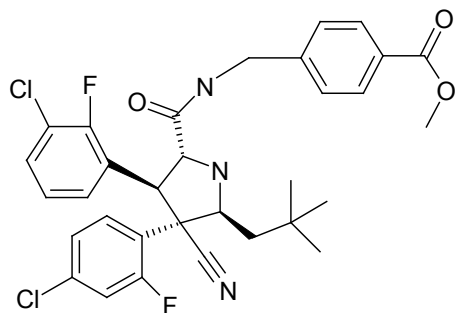


peso molecular = 614,5250
fórmula molecular = C₃₂H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

- 15 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (150 mg, 0,26 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 177 mg, 0,46 mmoles) y después la DIPEA (0,36 ml, 2,06 mmoles) y la sal clorhidrato del 3-aminometil-benzoato de metilo (Aldrich, 104 mg, 0,52 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, EtOAc del 5 al 5 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 118 mg.
20 EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 614, hallado = 614.

Ejemplo 282

- 25 Obtención del rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-metil)-benzoato de metilo

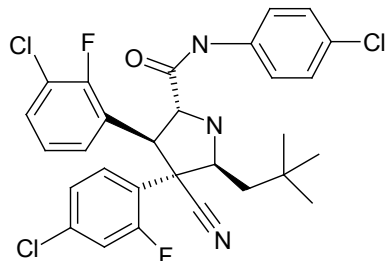


peso molecular = 614,5250
fórmula molecular = C₃₂H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

- 30 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (150 mg, 0,26 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 177 mg, 0,46 mmoles) y después la DIPEA (0,36 ml, 2,06 mmoles) y la sal clorhidrato del 4-aminometil-benzoato de metilo (Aldrich, 104 mg, 0,52 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, EtOAc del 5 al 5 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 119 mg.
35 EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 614, hallado = 614.

Ejemplo 283

Obtención de la (4-cloro-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



peso molecular = 576,9059
fórmula molecular = C₂₉H₂₆Cl₃F₂N₃O

5

A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (200 mg, 0,34 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 234 mg, 0,62 mmoles) y después la DIPEA (0,30 ml, 1,71 mmoles) y la 4-cloro-anilina (Aldrich, 88 mg, 0,68 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, EtOAc del 5 al 5 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 105 mg.

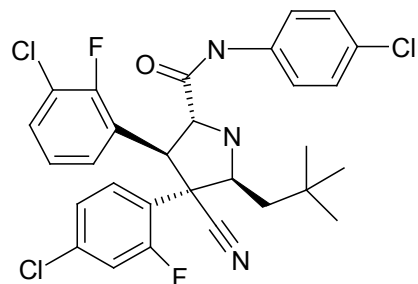
10

EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 576, hallado = 576.

15

Ejemplo 284

Obtención de la (4-cloro-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



peso molecular = 576,9059
fórmula molecular = C₂₉H₂₆Cl₃F₂N₃O

20

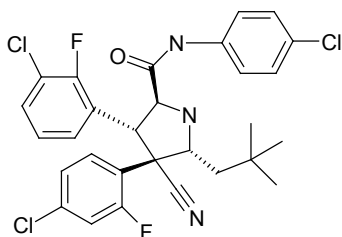
Se separa la (4-cloro-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg) en una máquina Berger SFC a 100 bares, 30°C y 45% de MeOH en una columna WHELK, obteniéndose un sólido blanco (pico 2, 41 mg).

EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 576, hallado = 576.

25

Ejemplo 285

Obtención de la (4-cloro-fenil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

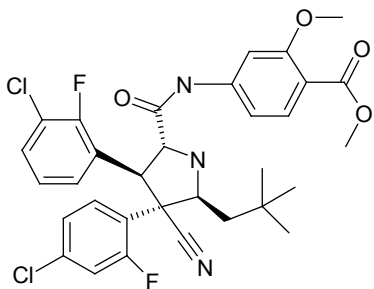


peso molecular = 576,9059
fórmula molecular = C₂₉H₂₆Cl₃F₂N₃O

- 5 Se separa la (4-cloro-fenil)-amida del ácido rac-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg) en una máquina Berger SFC a 100 bares, 30°C y 45% de MeOH a través de una columna Whelk, obteniéndose un sólido blanco (pico 1, 40 mg).
EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 576, hallado = 576.

Ejemplo 286

- 10 Obtención del rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-2-metoxi-benzoato de metilo

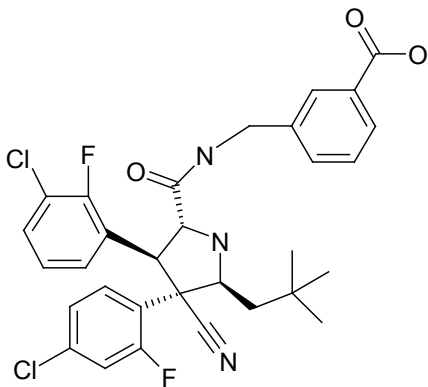


peso molecular = 630,5244
fórmula molecular = C₃₂H₃₁Cl₂F₂N₃O₄

- 15 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (100 mg, 0,17 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 118 mg, 0,31 mmoles) y después la DIPEA (0,15 ml, 0,86 mmoles) y el ácido 4-amino-2-metoxi-benzoico (Avocado, 62 mg, 0,34 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, EtOAc del 5 al 5 % en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido blanco: 29 mg.
20 EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 630,1733, hallado = 630,1732.

Ejemplo 287

Obtención del ácido rac-3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-metil]-benzoico



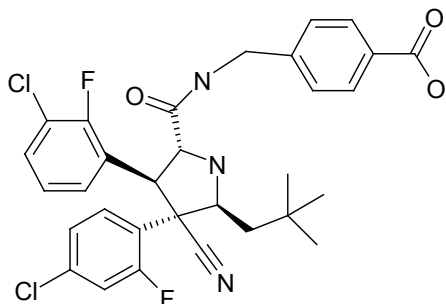
peso molecular = 600,4979
fórmula molecular = C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₃O₃

25

- Se disuelve el rac-3-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-metil)-benzoato de metilo (40 mg) en MeOH (10 ml) con un ligero calentamiento. A la solución agitada se le añade NaOH (1N, 2 ml) y se agita la mezcla durante 1,5 h. Se elimina el disolvente y se trata el residuo con HCl 1 N para acidificar la mezcla. Se extrae la suspensión blanca con EtOAc (3 x 10 ml), se reúnen los extractos y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente y se liofiliza el residuo, obteniéndose un polvo blanco: 38 mg.
EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 600, hallado = 600.

10 Ejemplo 288

Obtención del ácido rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-metil)-benzoico

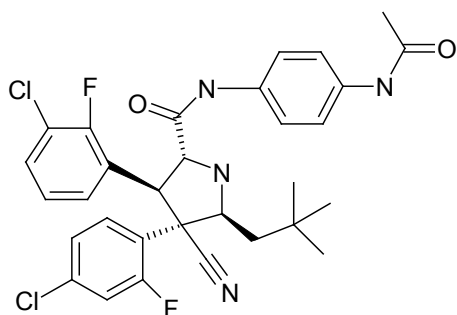


peso molecular = 600,4979
fórmula molecular = C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₃O₃

- 15 Se disuelve el rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-metil)-benzoato de metilo (40 mg) en MeOH (10 ml) con un ligero calentamiento. A la solución agitada se le añade NaOH (1N, 2 ml) y se agita la mezcla durante 1,5 h. Se elimina el disolvente y se trata el residuo con HCl 1 N para acidificar la mezcla. Se extrae la suspensión blanca con EtOAc (3 x 10 ml), se reúnen los extractos y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente y se liofiliza el residuo, obteniéndose un polvo blanco: 38 mg.
EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 600, hallado = 600.

Ejemplo 289

- 25 Obtención de la (4-acetilamino-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

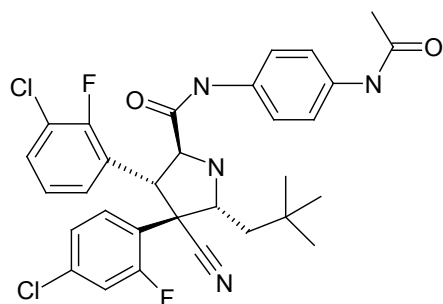


peso molecular = 599,5132
fórmula molecular = C₃₁H₃₀Cl₂F₂N₄O₂

- 30 Se separa la (4-acetilamino-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (360 mg) en una máquina Berger SFC a 100 bares, 30°C y 45% de MeOH, en una columna OJ, obteniéndose un sólido blanco (pico 1, 103 mg).
EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 599, hallado = 599.

Ejemplo 290

- 35 Obtención de la (4-acetilamino-fenil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

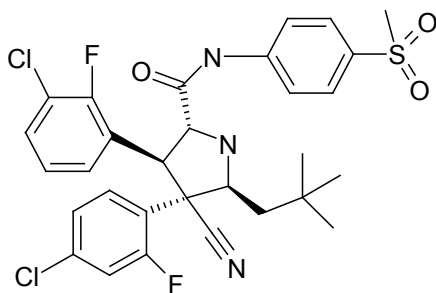


peso molecular = 599,5132
fórmula molecular = C₃₁H₃₀Cl₂F₂N₄O₂

- 5 Se separa la (4-acetilamino-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (360 mg) en una máquina Berger SFC a 100 bares, 30°C y 45% de MeOH en una columna OJ, obteniéndose un sólido blanco (pico 2, 100 mg).
EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 599, hallado = 599.

Ejemplo 291

- 10 Obtención de la (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

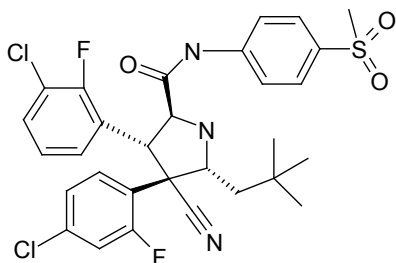


peso molecular = 620,5507
fórmula molecular = C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₃O₃S

- 15 Se separa la (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (165 mg) en una máquina Berger SFC a 100 bares, 30°C y 20% de MeOH, obteniéndose un sólido blanco (pico 1, 90 mg).
EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 620, hallado = 620.

Ejemplo 292

- 20 Obtención de la (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

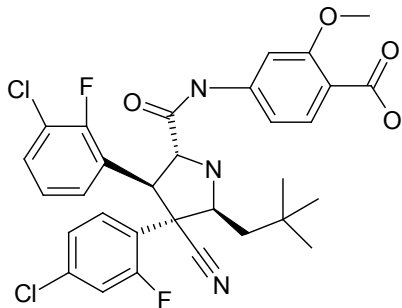


peso molecular = 620,5507
fórmula molecular = C₃₀H₂₉Cl₂F₂N₃O₃S

- 25 Se separa la (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (165 mg) en una máquina Berger SFC a 100 bares, 30°C y 20% de MeOH, obteniéndose un sólido blanco (pico 2, 90 mg).
EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 620, hallado = 620.

Ejemplo 293

Obtención del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-2-metoxi-benzoico



peso molecular = 616,4973

fórmula molecular = C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₃O₄

5

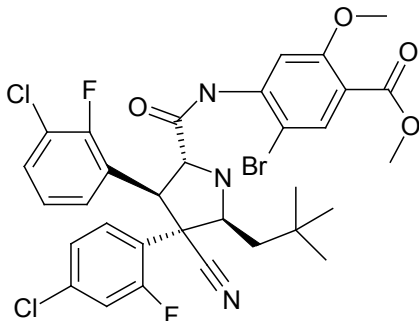
Se disuelve el rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-2-metoxi-benzoato de metilo (40 mg) en MeOH (10 ml) con un ligero calentamiento. A la solución agitada se le añade NaOH (1N, 2 ml) y se agita la mezcla a 50°C durante 4 h. Se elimina el disolvente y se trata el residuo con HCl 1 N para acidificar la mezcla. Se extrae la suspensión blanca con EtOAc (3 x10 ml), se reúnen los extractos y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente y se liofiliza el residuo, obteniéndose un polvo blanco: 27 mg.

10

EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 616, hallado = 616.

15 **Ejemplo 294**

Obtención del rac-5-bromo-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-2-metoxi-benzoato de metilo



peso molecular = 709,4204

fórmula molecular = C₃₂H₃₀BrCl₂F₂N₃O₄

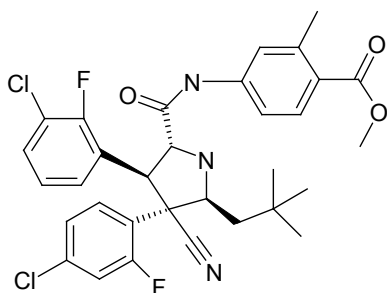
20 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (200 mg, 0,34 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 235 mg, 0,62 mmoles) y después la DIPEA (0,30 ml, 1,72 mmoles) y el ácido 4-amino-5-bromo-2-metoxi-benzoico (Aldrich, 179 mg, 0,69 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, EtOAc del 5 al 5 % en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido blanco: 7,3 mg.

25

EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺]: 709, hallado = 709.

Ejemplo 295

30 Obtención del rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-2-metil-benzoato de metilo

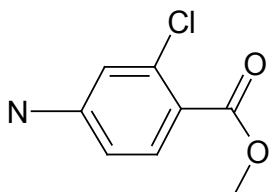


peso molecular = 614,5250
fórmula molecular = C₃₂H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

- 5 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (200 mg, 0,34 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 235 mg, 0,62 mmoles) y después la DIPEA (0,30 ml, 1,72 mmoles) y el ácido 4-amino-2-metil-benzoico (Aldrich, 114 mg, 0,69 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, EtOAc del 5 al 5 % en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido blanco: 102 mg.
- 10 EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 614, hallado = 614.

Ejemplo 296

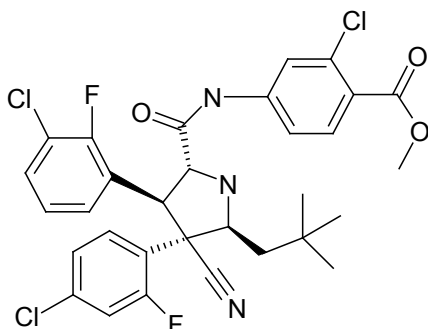
Obtención del 4-amino-2-clorobenzoato de metilo



- 15 Se trata una solución de 4-nitro-2-clorobenzoato de metilo (Aldrich, 700 mg, 3,24 mmoles) en acetato de etilo (50 ml) con Pd al 10% sobre C (50 mg) y se hidrogena con 1 atmósfera de hidrógeno durante 3 h. Se filtra la mezcla y se concentra, obteniéndose un sólido ligeramente amarillo, que se emplea directamente para el paso siguiente.

Ejemplo 297

- 20 Obtención del rac-2-cloro-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de metilo

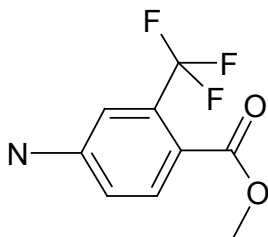


peso molecular = 634,9429
fórmula molecular = C₃₁H₂₈Cl₃F₂N₃O₃

- 25 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (200 mg, 0,34 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 235 mg, 0,62 mmoles) y después la DIPEA (0,30 ml, 1,72 mmoles) y el ácido 4-amino-2-cloro-benzoico (obtenido anteriormente, 128 mg, 0,69 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, EtOAc del 5 al 5 % en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido blanco: 74 mg.
- 30 EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 634, hallado = 634.

Ejemplo 298

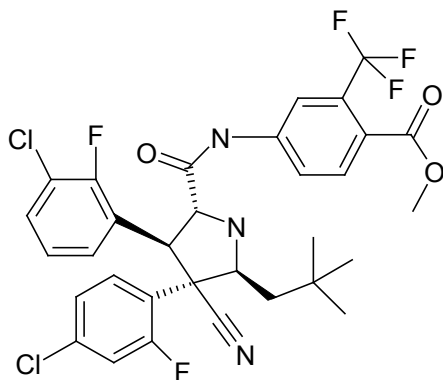
Obtención del 4-amino-2-trifluorometilo benzoato de metilo



- 5 Se trata una solución de 4-nitro-2-trifluorometil-benzoato de metilo (Aldrich, 700 mg, 3,24 mmoles) en acetato de etilo (50 ml) con Pd al 10% sobre C (50 mg) y se hidrogena con 1 atmósfera de hidrógeno durante 3 h. Se filtra la mezcla y se concentra, obteniéndose un sólido ligeramente amarillo, que se emplea directamente para el paso siguiente.

Ejemplo 299

- 10 Obtención del rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-2-trifluorometil-benzoato de metilo



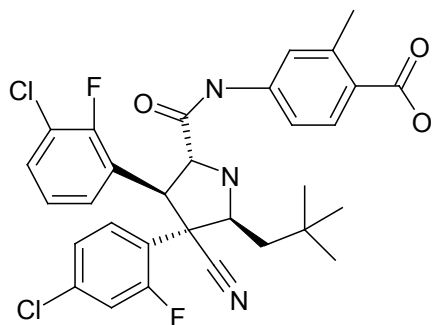
peso molecular = 668,4963

fórmula molecular = C₃₂H₂₈Cl₂F₅N₃O₃

- 15 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (166 mg, 0,29 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 195 mg, 0,54 mmoles) y después la DIPEA (0,25 ml, 1,425 mmoles) y el ácido 4-amino-2-trifluorometil-benzoico (obtenido antes, 125 mg, 0,57 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, EtOAc del 5 al
- 20 5 % en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido blanco: 40 mg.
EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 668, hallado = 668.

Ejemplo 300

- 25 Obtención del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-2-metil-benzoico



peso molecular = 600,4979

fórmula molecular = C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₃O₃

Se disuelve el rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-2-metil-benzoato de metilo (82 mg) en MeOH (10 ml) mediante un ligero calentamiento.

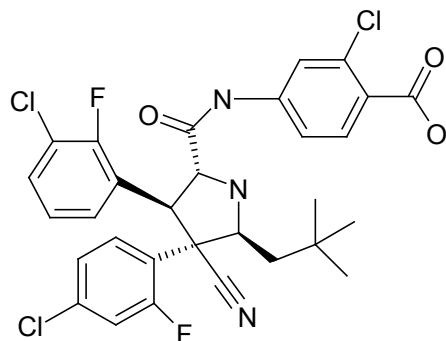
5 A la solución agitada se le añade NaOH (1N, 2 ml) y se agita la mezcla a 50°C durante 3 h. Se elimina el disolvente y se trata el residuo con HCl 1 N para acidificar la mezcla. Se extrae la suspensión blanca con EtOAc (3 x10 ml), se reúnen los extractos y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente y se liofiliza el residuo, obteniéndose un polvo blanco: 67 mg.

EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 600, hallado = 600.

10

Ejemplo 301

Obtención del ácido rac-2-cloro-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoico



peso molecular = 620,9158

fórmula molecular = C₃₀H₂₆Cl₃F₂N₃O₃

15

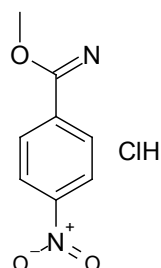
Se disuelve el rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-2-cloro-benzoato de metilo (54 mg) en MeOH (10 ml) mediante un ligero calentamiento.

20 A la solución agitada se le añade NaOH (1N, 2 ml) y se agita la mezcla a 55°C durante 1 h. Se elimina el disolvente y se trata el residuo con HCl 1 N para acidificar la mezcla. Se extrae la suspensión blanca con EtOAc (3 x10 ml), se reúnen los extractos y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente y se liofiliza el residuo, obteniéndose un polvo blanco: 40 mg.

EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 620, hallado = 620.

Ejemplo 302

25 Obtención del clorhidrato del 4-nitro-bencimidato de metilo

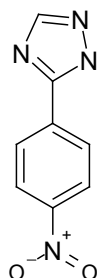


peso molecular = 180,1646 36,4610
 fórmula molecular = C₈H₈N₂O₃ · HCl

- 5 A una solución agitada de 4-nitro-benzonitrilo (Aldrich, 17 g) en metanol (200 ml) se le añaden 0,53 g de metóxido sódico. Se agita la solución durante 12 h, se le añaden otros 1,5 g de metóxido sódico y se agita la mezcla durante 6 h. Se enfría la solución a 0°C y se hace burbujear HCl gaseoso a su través hasta que se forma un sólido blanco. Se evapora el disolvente hasta unos 100 ml, se filtra el sólido y se seca con vacío, obteniéndose un sólido blanco: 12,1 g.

Ejemplo 303

- 10 Obtención del 5-(4-nitro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol

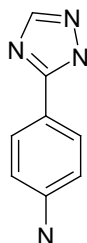


peso molecular = 190,1626
 fórmula molecular = C₈H₆N₄O₂

- 15 Se suspende el clorhidrato del 4-nitro-bencimidato de metilo (635 mg, 2,93 mmoles) en piridina (7 ml), se le añade la hidrazida del ácido fórmico (Aldrich, 178 mg, 2,95 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h. Se elimina el disolvente, se disuelve el residuo en tolueno (10 ml) y se agita la mezcla a reflujo durante 1,5 h. Se enfría la mezcla y se le añade agua. Se separa la fase orgánica y se seca con sulfato sódico. Se elimina el disolvente, se suspende el residuo en EtOAc al 25% en hexanos y se filtra el sólido, obteniéndose un sólido: 510 mg.
 EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺]: 191, hallado = 191.

20 Ejemplo 304

- Obtención del 5-(4-amino-fenil)-1H-[1,2,4]triazol

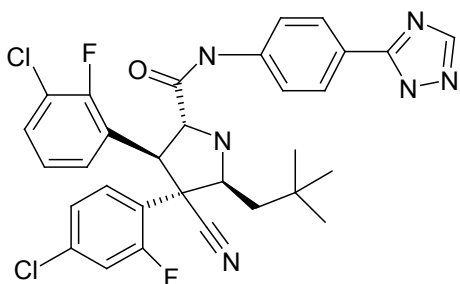


peso molecular = 160,1798
 fórmula molecular = C₈H₈N₄

- 25 Se suspende el 5-(4-nitro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol (510 mg) en 50 ml de acetato de etilo y se le añaden 56 mg de Pd al 10% sobre C. Se hidrogena la mezcla con una presión de hidrógeno de 50 psi durante 100 min. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose un sólido: 497 mg.
 EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺]: 161, hallado = 161.

Ejemplo 305

Obtención de la [4-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



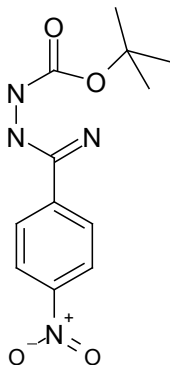
peso molecular = 609,5112

fórmula molecular = C₃₁H₂₈Cl₂F₂N₆O

- 5 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (150 mg, 0,32 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 152 mg, 0,4 mmoles) y después la DIPEA (0,1 ml) y el 5-(4-amino-fenil)-1H-[1,2,4]triazol (obtenido antes, 64 mg, 0,4 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 2 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, EtOAc al 70 % en hexanos), obteniéndose un sólido blanco: 140 mg.
EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 609, hallado = 609.

Ejemplo 306

- 15 Obtención del N'-[imino-(4-nitro-fenil)-metil]-hidrazinacarboxilato de tert-butilo



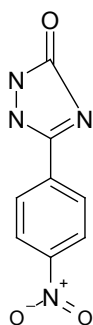
peso molecular = 280,2857

fórmula molecular = C₁₂H₁₆N₄O₄

- 20 A una solución agitada del clorhidrato del 4-nitro-bencimidato de metilo (500 mg, 2,31 mmoles) en etanol (8 ml), se le añaden el hidrazinacarboxilato de tert-butilo (305 mg, 2,31 mmoles) y después la trietilamina. Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se elimina el disolvente y se suspende el residuo en cloruro de metileno (10 ml). Se filtra la mezcla, se concentra el líquido filtrado hasta aprox. 4 ml y se introduce en la parte superior de una columna de 20 g de gel de sílice. Se eluye con EtOAc del 40 al 90% en hexanos en una máquina ISCO, obteniéndose un sólido amarillo: 410 mg, que se emplea directamente para el paso siguiente.

Ejemplo 307

Preparación de 5-(4-Nitro-fenil)-1,2-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona

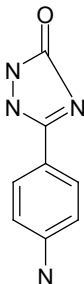


peso molecular = 206,1620
fórmula molecular = C₈H₆N₄O₃

- 5 Se suspende el N'-[imino-(4-nitro-phenil)-metil]-hidrazinacarboxilato de tert-butilo (obtenido antes, 410 mg) en 3 ml de acetonitrilo y se calienta la mezcla a 200°C durante 5 min. Se enfría la mezcla, se filtra el sólido y se seca: 341 mg.
EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺]: 207, hallado = 207.

Ejemplo 308

Preparación de 5-(4-amino-phenil)-1,2-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona

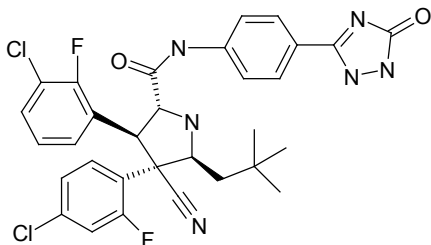


peso molecular = 176,1792
fórmula molecular = C₈H₈N₄O

- 10 Se suspende la 5-(4-amino-phenil)-1,2-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (obtenida antes, 340 mg) en una mezcla de THF y EtOAc (10 ml de cada uno). Se le añade Pd al 10% sobre C (100 mg) y se hidrogena la mezcla con una presión de hidrógeno de 50 psi durante 4 h. Se filtra y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose un sólido blanco: 217 mg.
EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺]: 177, hallado = 177.

Ejemplo 309

Obtención de la [4-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-phenil)-4-(4-cloro-2-fluor-phenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

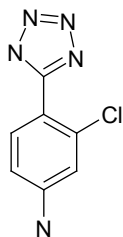


peso molecular = 625,5106
fórmula molecular = C₃₁H₂₈Cl₂F₂N₆O₂

- 20 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-phenil)-4-(4-cloro-2-fluor-phenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (264 mg, 0,56 mmoles) en DMF (5 ml) se le añaden HATU (Aldrich, 213 mg, 0,56 mmoles) y después la DIPEA (0,1 ml) y la 5-(4-amino-phenil)-1,2-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (obtenida antes, 100 mg, 0,56 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 4 h. Se trata la mezcla reaccionante con agua. Se extrae la
25 mezcla con cloruro de metileno (2 X 10 ml) y se secan los extractos con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo en una máquina ISCO (columna de 40 g, MeOH al 5% en cloruro de metileno), obteniéndose un sólido blanco: 47 mg.
EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺] = 625, hallado = 625.

Ejemplo 310

Obtención de la 3-cloro-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilamina



peso molecular = 195,6124
fórmula molecular = C₇H₆ClN₅

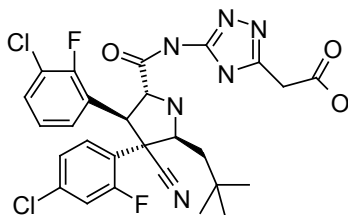
5

A una solución agitada de 4-amino-2-cloro-benzonitrilo (Aldrich, 765 mg, 5 mmoles) en tolueno (10 ml) se le añaden la azida sódica (423 mg, 6,5 mmoles) y el clorhidrato de la trietilamina (895 mg, 6,5 mmoles) y se agita la mezcla vigorosamente a 115°C durante una noche. Se enfría la mezcla y se vierte sobre agua. Se ajusta la fase acuosa a pH = 5 por adición de HCl 6 N, se filtra el sólido formado y se seca: 175 mg.

10 EM (ES⁺) m/z calculado [(M+H)⁺]: 196, hallado = 196.

Ejemplo 311

Obtención del ácido rac-(5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-acético



15

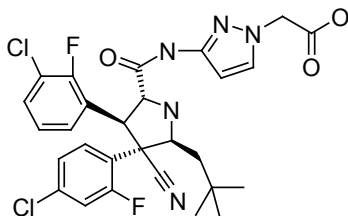
P.M. = 591,45 C₂₇H₂₆Cl₂F₂N₆O₃

Se disuelve una mezcla de rac-(5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-acetato de metilo (20 mg, 0,033 mmoles) en THF (0,6 ml) y metanol (0,2 ml), se le añade LiOH 2N (0,2 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentra la mezcla y se diluye con agua y acetato de etilo. Se separa la fase orgánica y se concentra, obteniéndose el ácido rac-(5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-acético (6,7 mg, 34 %) en forma de polvo blanco mate. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₂₆Cl₂F₂N₆O₃ + H [(M+H)⁺] = 591,1485, hallado = 591,1483.

25

Ejemplo 312

Obtención del ácido rac-(3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-pirazol-1-il]-acético



30

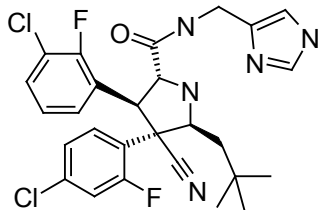
P.M. = 590,46 C₂₈H₂₇Cl₂F₂N₅O₃

Se enfría a 0°C una mezcla de rac-(3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-pirazol-1-il]-acetato de tert-butilo (25 mg, 0,039 mmoles). Se le añade ácido sulfúrico concentrado (1 ml) y se agita la mezcla reaccionante durante 2 horas. Se añaden hielo y agua de una vez, se filtran los cristales y se lavan con agua. Se someten los cristales a destilación azeotrópica con tolueno, tres veces, después se tratan con alto vacío durante una noche, obteniéndose el ácido rac-(3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-pirazol-1-il]-acético en forma de polvo blanco mate (12,1 mg, 53 %). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₂₇Cl₂F₂N₅O₃ + H [(M+H)⁺] = 590,1532, hallado = 590,1532.

35

Ejemplo 313

Obtención de la (1H-imidazol-4-ilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

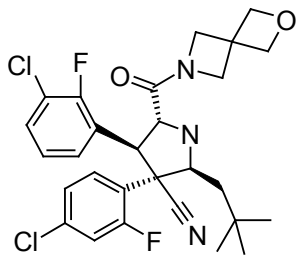


P.M. = 545,44 C₂₇H₂₆Cl₂F₂N₅O

Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (200 mg, 0,43 mmoles), 1H-(imidazol-4-il)-metil-amina (62 mg, 0,64 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 243,3 mg, 0,64 mmoles) e iPr₂NEt (0,22 ml, 1,2 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se seca con Na₂SO₄ y se filtra. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en fase inversa (ACN del 15 al 95% en agua), obteniéndose la (1H-imidazol-4-ilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (6,2 mg, 2,6 %) en forma de polvo blanco mate; EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₂₆Cl₂F₂N₅O + H [(M+H)⁺] = 546,1634, hallado = 546,1632.

Ejemplo 314

Obtención del rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-3-(4-cloro-2-fluor-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano-6-carbonil)-pirrolidina-3-carbonitrilo

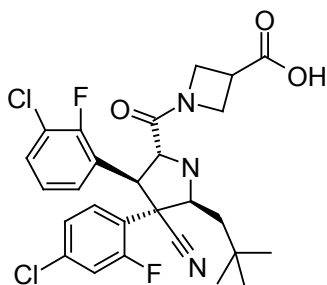


P.M. = 548,47 C₂₈H₂₉Cl₂F₂N₃O₂

Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (200 mg, 0,43 mmoles), sal oxalato de 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano (123 mg, 0,65 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 243,3 mg, 0,64 mmoles) e iPr₂NEt (0,22 ml, 1,2 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se seca con Na₂SO₄ y se filtra. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose el rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-3-(4-cloro-2-fluor-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano-6-carbonil)-pirrolidina-3-carbonitrilo (78 mg, 33,3 %) en forma de polvo blanco mate. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₂₉Cl₂F₂N₃O₂ + H [(M+H)⁺] = 548,1678, hallado = 548,1678.

Ejemplo 316

Obtención del ácido rac-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-azetidina-3-carboxílico

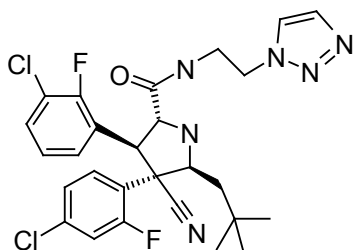


P.M. = 550,44 C₂₇H₂₇Cl₂F₂N₃O₃

Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (200 mg, 0,43 mmoles), clorhidrato del azetidina-3-carboxilato de metilo (200 mg, 1,32 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 243,3 mg, 0,64 mmoles) e iPr_2NEt (0,22 ml, 1,2 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml). Se diluye la mezcla con CH_2Cl_2 y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se seca con Na_2SO_4 y se filtra. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose el 1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-azetidina-3-carboxilato de metilo (26 mg, 10,7 %). Se somete el éster directamente al paso de la hidrólisis disolviéndolo en THF (0,6 ml) y metanol (0,2 ml), después se le añade LiOH 2N (0,2 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentra la mezcla y se diluye con agua y acetato de etilo. Se separa la fase orgánica y se concentra, obteniéndose el ácido rac-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-azetidina-3-carboxílico (11,8 mg, 46,6 %) en forma de polvo blanco mate. EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{27}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ = 550,1471, hallado = 550,1471.

Ejemplo 317

Obtención de la (2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

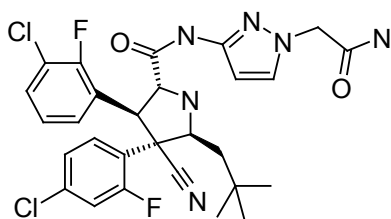


P.M. = 561,47 $C_{27}H_{28}Cl_2F_2N_6O$

Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (200 mg, 0,43 mmoles), 2-[1,2,3]triazol-1-il-etilamina (200 mg, 1,78 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 243,3 mg, 0,64 mmoles) e iPr_2NEt (0,22 ml, 1,2 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml). Se diluye la mezcla con CH_2Cl_2 y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se seca con Na_2SO_4 y se filtra. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en fase inversa (ACN del 15 al 95% en agua), obteniéndose la (2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (83,7 mg, 34,7 %) en forma de polvo blanco mate. EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{27}H_{28}Cl_2F_2N_6O + H [(M+H)^+]$ = 561,1743, hallado = 561,1741.

Ejemplo 318

Obtención de la (1-carbamoilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

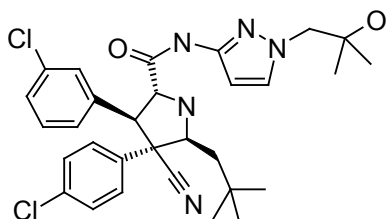


P.M. = 589,48 $C_{28}H_{28}Cl_2F_2N_6O_2$

Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de ácido rac-(3-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-pirazol-1-il)-acético (85 mg, 0,144 mmoles), amoníaco (0,57 ml, 0,288 mmoles, 0,5 M en dioxano), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 109 mg, 0,288 mmoles) e iPr_2NEt (0,1 ml, 0,43 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml). Se diluye la mezcla con CH_2Cl_2 y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se seca con Na_2SO_4 y se filtra. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la (2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (12,3 mg, 14,5 %) en forma de polvo blanco mate. EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{28}H_{28}Cl_2F_2N_6O_2 + H [(M+H)^+]$ = 589,1692, hallado = 589,1693.

Ejemplo 319

Obtención de la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



P.M. = 568,545 C₃₀H₃₅Cl₂N₅O₂

5

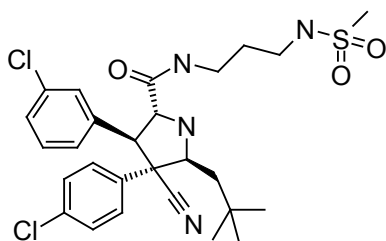
Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmoles), 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (93,12 mg, 0,3 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 76 mg, 0,2 mmoles) e iPr₂NEt (0,1 ml, 0,55 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml). Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se filtra y se seca con Na₂SO₄. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (54,1 mg, 47,6 %) en forma de polvo blanco mate. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₀H₃₅Cl₂N₅O₂ + H [(M+H)⁺] = 568,2241, hallado = 568,2246.

10

15

Ejemplo 320

Obtención de la (3-metanosulfonilamino-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



P.M. = 565,563 C₂₇H₃₄Cl₂N₄O₃S

20

Se agita a t.amb. durante 5 h una mezcla de la (3-amino-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (120 mg, 0,24 mmoles), cloruro de metanosulfonilo (49 µl, 0,6 mmoles) y dimetilaminopiridina (97,6 mg, 0,8 mmoles) en CH₂Cl₂ (8 ml). Se extrae la mezcla con NaHCO₃, con agua, se seca la fase orgánica con MgSO₄, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se diluye con CH₂Cl₂ y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se filtra y se seca con Na₂SO₄. Se purifica la mezcla por cromatografía en fase inversa (ACN del 20 al 95 % en agua), obteniéndose la (3-metanosulfonilamino-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (112,1 mg, 80,5 %) en forma de polvo blanco mate. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₃₄Cl₂N₄O₃S + H [(M+H)⁺] = 565,1802, hallado = 565,1800.

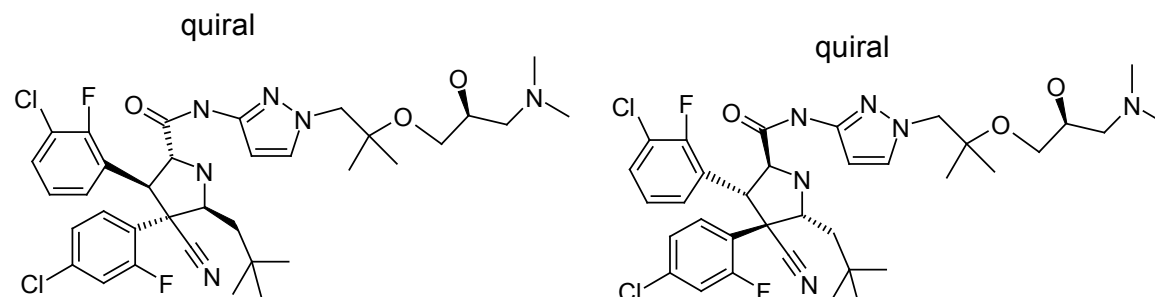
25

30

Ejemplo 321

Obtención de la {1-[2-((S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral y de la {1-[2-((S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral

35

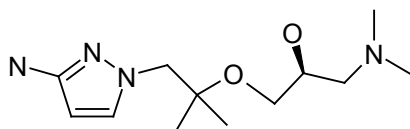


P.M. = 705,674 C₃₅H₄₄Cl₂F₂N₆O₃ P.M. = 705,674 C₃₅H₄₄Cl₂F₂N₆O₃

Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmoles), (S)-1-[2-(3-amino-pirazol-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-3-dimetilamino-propan-2-ol (370 mg, 1,44 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 950 mg, 2,5 mmoles) e iPr_2NEt (1,4 ml, 8 mmoles) en CH_2Cl_2 (50 ml). Se diluye la mezcla con CH_2Cl_2 y se lava con agua, salmuera. Se separa la fase orgánica, se seca con Na_2SO_4 y se filtra. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en fase inversa (ACN del 15 al 95% en agua), obteniéndose la {1-[2-((S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (255 mg, 18 %) en forma de polvo blanco mate. Se somete la mezcla a una purificación por SFC para obtener la {1-[2-((S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral (85,1 mg, 6,1 %) en forma de polvo blanco, EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{35}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3 + H [(M+H)^+]$: 705,2893, hallado = 705,2891 y la {1-[2-((S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral (23,1 mg, 20,8 %) en forma de polvo blanco mate. EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{35}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3 + H [(M+H)^+]$: 705,2893, hallado = 705,2889.

Ejemplo 322

Preparación de (S)-1-[2-(3-amino-pirazol-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-3-dimetilamino-propan-2-ol

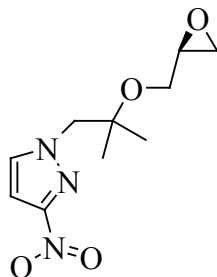


P.M. = 286,33 $C_{12}H_{22}N_4O_4$

Se obtiene el compuesto (S)-1-dimetilamino-3-[1,1-dimetil-2-(3-nitro-pirazol-1-il)-etoxi]-propan-2-ol por reacción del 1-[2-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-3-nitro-1H-pirazol (0,39 g, 1,62 mmoles), alcohol isopropílico (6 ml) y dimetilamina (3 ml, 6 mmoles, 2 M en dioxano) calentado en el microondas a $130^\circ C$ durante 15 min. Se extrae la mezcla con diclorometano y agua. Se separa la fase orgánica y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose el (S)-1-dimetilamino-3-[1,1-dimetil-2-(3-nitro-pirazol-1-il)-etoxi]-propan-2-ol (0,4 g, 87 %). Este compuesto se reduce en las condiciones siguientes: en un matraz Parr se introduce una mezcla de (S)-1-dimetilamino-3-[1,1-dimetil-2-(3-nitro-pirazol-1-il)-etoxi]-propan-2-ol (0,39 g, 1,66 mmoles), acetato de etilo (30 ml), etanol (30 ml) y Pd al 10% sobre C (0,22 g) y se somete a presión de hidrógeno gaseoso (20 psi) durante 2 h en un aparato agitador Parr. Se purifica por filtración en un papel de filtro de tipo membrana de vidrio y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el (S)-1-[2-(3-amino-pirazol-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-3-dimetilamino-propan-2-ol en forma de aceite (0,37 g, 97,5 %).

Ejemplo 323

Obtención del 1-[2-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-3-nitro-1H-pirazol

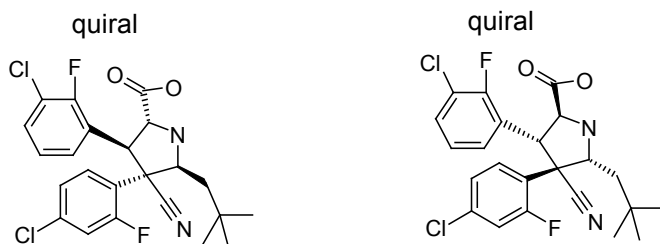


P.M. = 241,25 $C_{10}H_{15}N_3O_4$

Se agita a $0^\circ C$ durante 5 min una mezcla de 2-metil-1-(3-nitro-pirazol-1-il)-propan-2-ol (0,64 g, 3,46 mmoles) y DMF (30 ml), se le añade NaH (dispersión al 60 % en aceite, 0,415 g, 17,3 mmoles) y se agita a $0^\circ C$ durante 20 min. Se añade el 3-nitrobenzenosulfonato de S-(+)-glicidilo (1,79 g, 6,92 mmoles), se agita a $0^\circ C$ durante 1 h y se calienta a $25^\circ C$ durante 3 h. Se diluye la mezcla con una solución de NH_4Cl y acetato de etilo, se separa la fase orgánica, se lava con una solución saturada de $NaHCO_3$, se seca con Na_2SO_4 y se filtra. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía de columna (columna Analogix de 40-120 g, EtOAc al 80% en heptano, obteniéndose el producto 1-[2-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-3-nitro-1H-pirazol en forma de sólido blanco (0,36 g, 43,1 %).

Ejemplo 324

Preparación de ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral y ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral



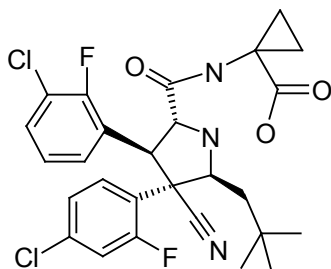
5 P.M. = 467,35 C₂₃H₂₂Cl₂F₂N₂O₂ P.M. = 467,35 C₂₃H₂₂Cl₂F₂N₂O₂

Se obtiene el ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en el grupo de síntesis (lote n° 40476-42-2, 84 g). Se somete una porción (20,5 g, 40526-055-1) a una separación por SFC (CH#3978; columna AD, método #05200916, caudal: 2 ml/min; 10% de metanol, 100 bares, 30°C), obteniéndose el ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (10,12 g), EM-HR(ES⁺) m/z calculado para el C₂₃H₂₂Cl₂F₂N₂O₂+H [(M+H) = 467,1099; hallado = 467,1099; y el ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (9,6 g), EM-HR(ES⁺) m/z calculado para el C₂₃H₂₂Cl₂F₂N₂O₂+H [(M+H) = 467,1099; hallado = 467,1099.

15

Ejemplo 325

Obtención del ácido rac-1-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-ciclopropano-carboxílico



20

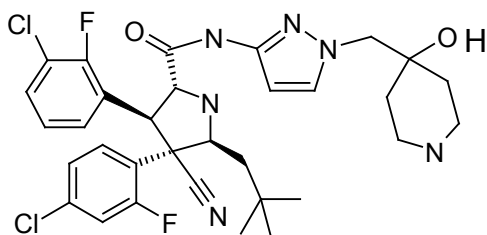
P.M. = 550,43 C₂₇H₂₇Cl₂F₂N₃O₃

Se agita a t.amb. durante una noche mezcla de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (200 mg, 0,43 mmoles), clorhidrato del 1-amino-ciclopropanocarboxilato de metilo (100 mg, 0,86 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 243,3 mg, 0,64 mmoles) e iPr₂NEt (0,22 ml, 1,2 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml). Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y se lava con agua y con salmuera. Se separa la fase orgánica, se seca con Na₂SO₄ y se filtra. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía de columna flash (acetato de etilo del 1 al 100% en heptano), obteniéndose el rac-1-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxilato de metilo en forma de polvo blanco (120 mg, 49,6 %). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₂₉Cl₂F₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺] = 564,1627, hallado = 564,1627.

Se somete el éster directamente a un paso de hidrólisis disolviéndolo en THF (3 ml) y metanol (1 ml), después se le añade LiOH 2N (1 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluye la mezcla con agua y acetato de etilo, se separa la fase orgánica y se concentra a presión reducida, obteniéndose el ácido rac-1-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico (65,2 mg, 67,2 %) en forma de polvo blanco mate. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₇H₂₇Cl₂F₂N₃O₃ + H [(M+H)⁺] = 550,1471, hallado = 550,1471.

Ejemplo 326

Obtención de la [1-(4-hidroxi-piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



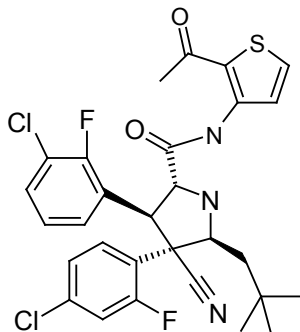
P.M. = 645,578 C₃₂H₃₆Cl₂F₂N₆O₂

5 Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (500 mg, 1,0 mmoles), 4-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (592 mg, 2,0 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 593 mg, 1,5 mmoles) e iPr₂NEt (0,718 ml, 4 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 ml). Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y se lava con agua y con salmuera. Se separa la fase orgánica, se seca con Na₂SO₄ y se filtra. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía de columna flash (acetato de etilo del 1 al 100 % en heptano), obteniéndose el rac-4-(3-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-pirazol-1-ilmetil)-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de polvo blanco (480 mg, 64,4 %).

15 Se somete el compuesto directamente a un paso de desprotección, disolviéndolo en una solución de TFA al 30% en diclorometano (3 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluye la mezcla con una solución de NaHCO₃ y diclorometano, se separa la fase orgánica y se concentra a presión reducida, obteniéndose un aceite que se purifica por trituración con acetato de etilo y heptano, obteniéndose una espuma blanca de la [1-(4-hidroxi-piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (370 mg, 64,3 %). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₂H₃₆Cl₂F₂N₆O₂ + H [(M+H)⁺] = 645,2318, hallado = 645,2315.

Ejemplo 327

Obtención de la (2-acetil-tiofen-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

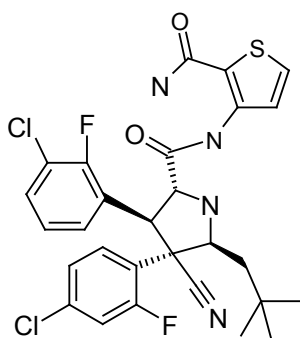


P.M. = 590,52 C₂₉H₂₇Cl₂F₂N₃O₂S

25 Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (200 mg, 0,43 mmoles), 1-(3-aminotiofen-2-il)-etanona (140 mg, 0,98 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 243,3 mg, 0,64 mmoles) e iPr₂NEt (0,3 ml, 1,67 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml). Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y se lava con agua y con salmuera. Se separa la fase orgánica, se seca con Na₂SO₄ y se filtra. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía de columna flash (acetato de etilo del 1 al 100 % en heptano), obteniéndose la (2-acetil-tiofen-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de polvo blanco mate (40 mg, 15,8 %). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₉H₂₇Cl₂F₂N₃O₂S + H [(M+H)⁺] = 590,1242, hallado = 590,1244.

Ejemplo 328

Obtención de la (2-carbamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

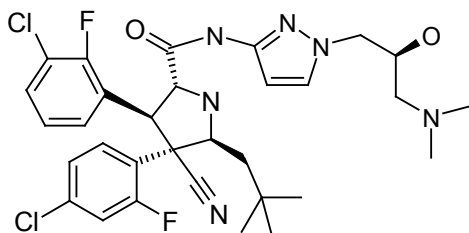


P.M. = 591,507 C₂₈H₂₆Cl₂F₂N₄O₂S

- 5 Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (200 mg, 0,43 mmoles), amida del ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico (160 mg, 1,1 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 243,3 mg, 0,64 mmoles) e iPr₂NEt (0,3 ml, 1,67 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml). Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y se lava con agua y con salmuera. Se separa la fase orgánica, se seca con Na₂SO₄ y se filtra. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía de columna flash (acetato de etilo del 1 al 100 % en heptano), obteniéndose la (2-carbamoiil-tiofen-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de polvo blanco mate (15,8 mg, 6,2 %). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₈H₂₆Cl₂F₂N₄O₂S + H [(M+H)⁺] = 591,1195, hallado = 591,1191.

Ejemplo 329

- 15 Obtención de la [1-((S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico



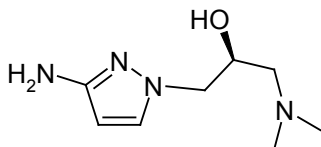
P.M. = 633,57 C₃₁H₃₆Cl₂F₂N₆O₂

- 20 Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (200 mg, 0,43 mmoles), (S)-1-(3-amino-pirazol-1-il)-3-dimetilamino-propan-2-ol (158 mg, 0,86 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 243,3 mg, 0,64 mmoles) e iPr₂NEt (0,3 ml, 1,67 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se diluye la mezcla con CH₂Cl₂ y se lava con agua y con salmuera. Se separa la fase orgánica, se seca con Na₂SO₄ y se filtra. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía de columna flash (acetato de etilo del 1 al 100 % en heptano), obteniéndose la [1-((S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de polvo blanco mate (63,2 mg, 43,6 %). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₁H₃₆Cl₂F₂N₆O₂ + H [(M+H)⁺] = 633,2318, hallado = 633,2313.

30

Ejemplo 330

Obtención del (S)-1-(3-amino-pirazol-1-il)-3-dimetilamino-propan-2-ol



P.M. = 184,24 C₈H₁₆N₄O

35

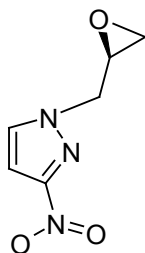
Se obtiene el compuesto ((S)-1-dimetilamino-3-(3-nitro-pirazol-1-il)-propan-2-ol por reacción del 3-nitro-1-(R)-1-oxiranilmetil-1H-pirazol (0,8 g, 4,73 mmoles), alcohol isopropílico (6 ml) y dimetilamina (4 ml, 8 mmoles, 2 M en dioxano) calentando en microondas a 130°C durante 15 min. Se extrae la mezcla con diclorometano y agua. Se separa la fase orgánica y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose el (S)-1-dimetilamino-3-[1,1-

dimetil-2-(3-nitro-pirazol-1-il)-etoxi]propan-2-ol (0,76 g, 75,2 %). Se reduce este compuesto en las condiciones siguientes:

- 5 En un matraz Parr se introduce una mezcla de (S)-1-dimetilamino-3-[1,1-dimetil-2-(3-nitro-pirazol-1-il)-etoxi]propan-2-ol (0,76 g, 3,54 mmoles), acetato de etilo (30 ml) y etanol (30 ml), se le añade Pd al 10% en C (0,14 g) y se hidrogena con una presión de hidrógeno gaseoso de 20 psi durante 2 h en un agitador Parr. Se purifica por filtración en un papel de filtro de tipo membrana de vidrio y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el (S)-1-(3-amino-pirazol-1-il)-3-dimetilamino-propan-2-ol en forma de aceite (0,62 g, 96,1 %).

10 Ejemplo 331

Obtención del 3-nitro-1-(R)-1-oxiranilmetil-1H-pirazol



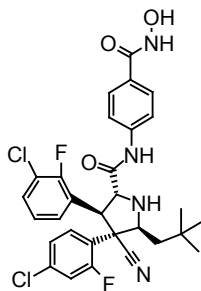
P.M. = 169,14 C₆H₇N₃O₃

- 15 Se agita a 25°C durante 16 horas una mezcla de 3-nitro-1H-pirazol (0,76 g, 6,72 mmoles), 3-nitrobenenosulfonato de (S)-(+)-glicidilo (2 g, 7,72 mmoles), carbonato de cesio (5,6 g, 17,16 mmoles) y DMF (30 ml). Se diluye la mezcla con acetato de etilo y agua (3x), se separa la fase orgánica, se lava con una solución saturada de NaHCO₃, se seca con Na₂SO₄ y se filtra. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía de columna (columna Analogix de 40-120 g, EtOAc del 1 al 100 % en heptano, obteniéndose el producto 3-nitro-1-(R)-1-oxiranilmetil-1H-pirazol en forma de sólido ceroso de color blanco mate (0,89 g, 78,8 %).
- 20

Ejemplo 332

Obtención de la (4-hidroxicarbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

25

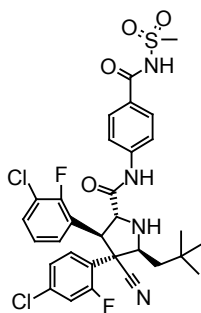


P.M. = 601,48 C₃₀H₂₈Cl₂F₂N₄O₃

- 30 A una solución de ácido rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-benzoico obtenido en el ejemplo 232 (50 mg, 0,09 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añaden NH₂OH.HCl (18 mg, 0,26 mmoles), EDCI (33 mg, 0,17 mmoles), HOBT (21 mg, 0,15 mmoles) y NEt₃ (0,036 ml, 0,26 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 48 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO₄
- 35 y se concentran. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose la (4-hidroxicarbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (24 mg, 47%).
EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₀H₂₈Cl₂F₂N₄O₃+ H [(M+H)⁺] = 601,1580, hallado = 601,1577.

40 Ejemplo 333

Obtención de la (4-metanosulfonilaminocarbonil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico

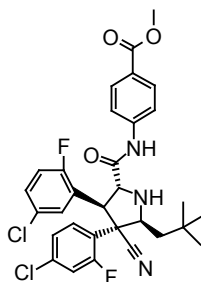


P.M. = 663,57 C₃₁H₃₀Cl₂F₂N₄O₄S

- 5 Se calienta a 60°C durante 2 h una solución de ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoico obtenido en el ejemplo 232 (0,14 g, 0,24 mmoles) y CDI (97 mg, 0,6 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se añade a esta solución una mezcla de metanosulfonamida (0,14 g, 1,43 mmoles) y NaH (al 60 % en aceite mineral, 63 mg, 1,58 mmoles), que se ha agitado a temperatura ambiente durante 2 h. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h, después se vierte sobre agua. Se acidifica la mezcla a pH 1-2 por adición de una solución acuosa de HCl y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc), obteniéndose la (4-metanosulfonilaminocarbonil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico en forma de sólido blanco (11 mg, 7%).
- 10
- 15 EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₁H₃₀Cl₂F₂N₄O₄S+ H [(M+H)⁺] = 663,1406, hallado = 663,1407.

Ejemplo 336

Obtención del rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de metilo

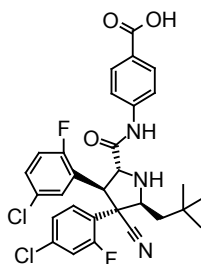


P.M. = 600,50 C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₃O₃

- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 98c (0,5 g, 0,89 mmoles), con 4-aminobenzoato de metilo (0,24 g, 1,6 mmoles), HATU (0,61 g, 1,6 mmoles) e iPr₂NEt (0,39 ml, 2,2 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de metilo en forma de sólido blanco (0,14 g, 27%).
- 25

30 Ejemplo 337

Obtención del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoico



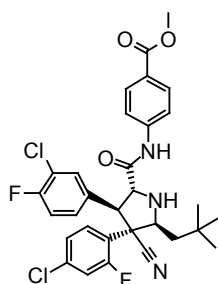
P.M. = 586,46 C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₃O₃

35

A una solución del rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de metilo obtenido en el ejemplo 336 (125 mg, 0,21 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añaden una solución acuosa (1 N) de NaOH (3 ml, 3 mmoles) y metanol (1 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 2 h y se ajusta el pH de la solución a 5 con una solución acuosa de HCl. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, dos veces. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoico en forma de sólido blanco (90 mg, 73%).

Ejemplo 338

Obtención del rac-4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de metilo

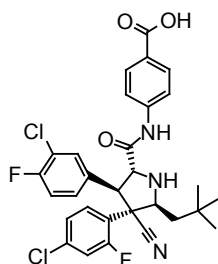


P.M. = 600,50 C₃₁H₂₉Cl₂F₂N₃O₃

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 69c (0,25 g, 0,43 mmoles), con 4-aminobenzoato de metilo (0,12 g, 0,8 mmoles), HATU (0,29 g, 0,43 mmoles) e iPr₂NEt (0,19 ml, 1,1 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el rac-4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de metilo en forma de sólido blanco (0,125 g, 48%).

Ejemplo 339

Obtención del ácido rac-4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoico

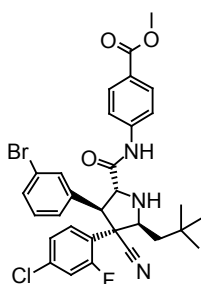


P.M. = 586,46 C₃₀H₂₇Cl₂F₂N₃O₃

A una solución de rac-4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de metilo obtenido en el ejemplo 338 (0,11 g, 0,18 mmoles) en tetrahidrofurano (9 ml) se le añade una solución acuosa (1 N) de NaOH (9 ml, 9 mmoles) y metanol (3 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 2 h y se ajusta el pH de la solución a 5 con una solución acuosa de HCl. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, dos veces. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el ácido rac-4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoico en forma de sólido blanco (0,1 g, 94%).

Ejemplo 340

Obtención del rac-4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de metilo



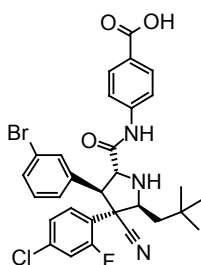
P.M. = 626,95 C₃₁H₃₀BrClFN₃O₃

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 66c (0,44 g, 0,74 mmoles), con 4-aminobenzoato de metilo (0,1 g, 1,32 mmoles), HATU (0,3 g, 0,4 mmoles) e iPr₂NEt (0,32 ml, 1,8 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el rac-4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de metilo en forma de sólido blanco (0,17 g, 37%).

10

Ejemplo 341

Obtención del ácido rac-4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoico



P.M. = 612,92 C₃₀H₂₈BrClFN₃O₃

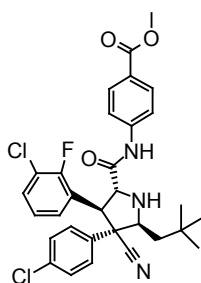
15

A una solución de rac-4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, obtenido en el ejemplo 340 (0,15 g, 0,25 mmoles), en tetrahydrofurano (9 ml) se le añade una solución acuosa (1 N) de NaOH (9 ml, 9 mmoles) y metanol (3 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 2 h y se ajusta el pH de la solución a 5 con una solución acuosa de HCl. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, dos veces. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el ácido rac-4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoico en forma de sólido blanco (90 mg, 60%).

20

Ejemplo 342

Obtención del rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de metilo



P.M. = 582,5 C₃₁H₃₀Cl₂FN₃O₃

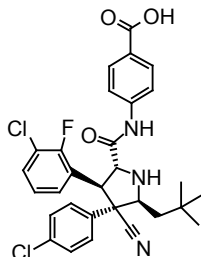
30

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 26c (0,38 g, 0,55 mmoles), con 4-aminobenzoato de metilo (0,33 g, 2,2 mmoles), HATU (0,38 g, 1 mmol) e iPr₂NEt (0,29 ml, 1,7 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de metilo en forma de sólido blanco (0,11 g, 34%).

35

Ejemplo 343

Obtención del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoico



5

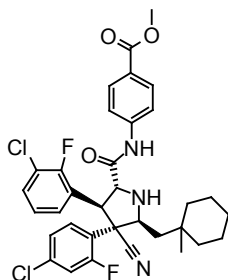
P.M. = 568,47 C₃₀H₂₈Cl₂FN₃O₃

A una solución de rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, obtenido en el ejemplo 342 (95 mg, 0,16 mmoles), en tetrahidrofurano (6 ml) se le añade una solución acuosa (1 N) de NaOH (6 ml, 6 mmoles) y metanol (2 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 2 h y se ajusta el pH de la solución a 5 con una solución acuosa de HCl. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, dos veces. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoico en forma de sólido blanco (80 mg, 86%).

15

Ejemplo 344

Obtención del rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de metilo



20

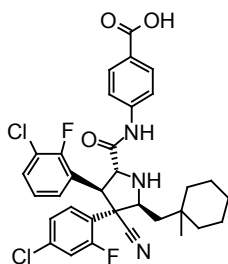
P.M. = 640,56 C₃₄H₃₃Cl₂F₂N₃O₃

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar a temperatura ambiente la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico, obtenida en el ejemplo 102c (0,41 g, 0,66 mmoles), con 4-aminobenzoato de metilo (0,2 g, 1,3 mmoles), HATU (0,45 g, 1,2 mmoles) e iPr₂NEt (0,29 ml, 1,7 mmoles) en CH₂Cl₂, obteniéndose el rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de metilo en forma de sólido blanco (0,17 g, 41%).

25

Ejemplo 345

30 Obtención del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoico



P.M. = 626,53 C₃₃H₃₁Cl₂F₂N₃O₃

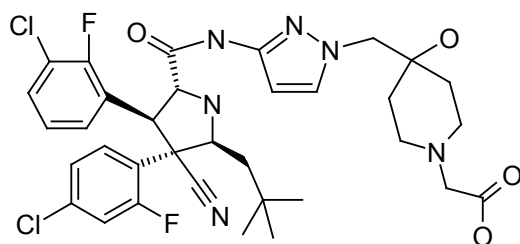
35

A una solución de rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoato de metilo, obtenido en el ejemplo 344 (0,16 g, 0,24 mmoles), en tetrahidrofurano (3 ml) se le añade una solución acuosa (1 N) de NaOH (3 ml, 3 mmoles) y metanol (1 ml). Se

calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 2 h y se ajusta el pH de la solución a 5 con una solución acuosa de HCl. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, dos veces. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran, obteniéndose el ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-benzoico en forma de sólido blanco (0,14 g, 90%).

Ejemplo 346

Obtención del ácido rac-[4-(3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-pirazol-1-ilmetil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-acético



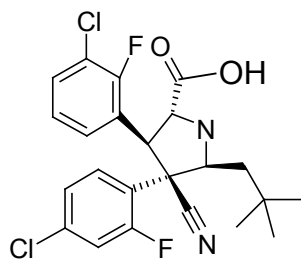
P.M. = 703,62 C₃₄H₃₈Cl₂F₂N₆O₄

Se disuelve una mezcla de la [1-(4-hidroxi-piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico (80 mg, 0,12 mmoles) en DMF (3 ml), se le añaden el carbonato de cesio (100 mg, 0,31 mmoles) y después el acetato de t-butilo (0,1 ml, 0,677 mmoles) y se agita a 25°C durante 16 horas. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con agua (3x), se seca la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica la mezcla por cromatografía de columna en fase inversa (acetonitrilo del 20 al 95% en agua), obteniéndose el compuesto [4-(3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-pirazol-1-ilmetil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-acetato de tert-butilo (68 mg, 74,7%).

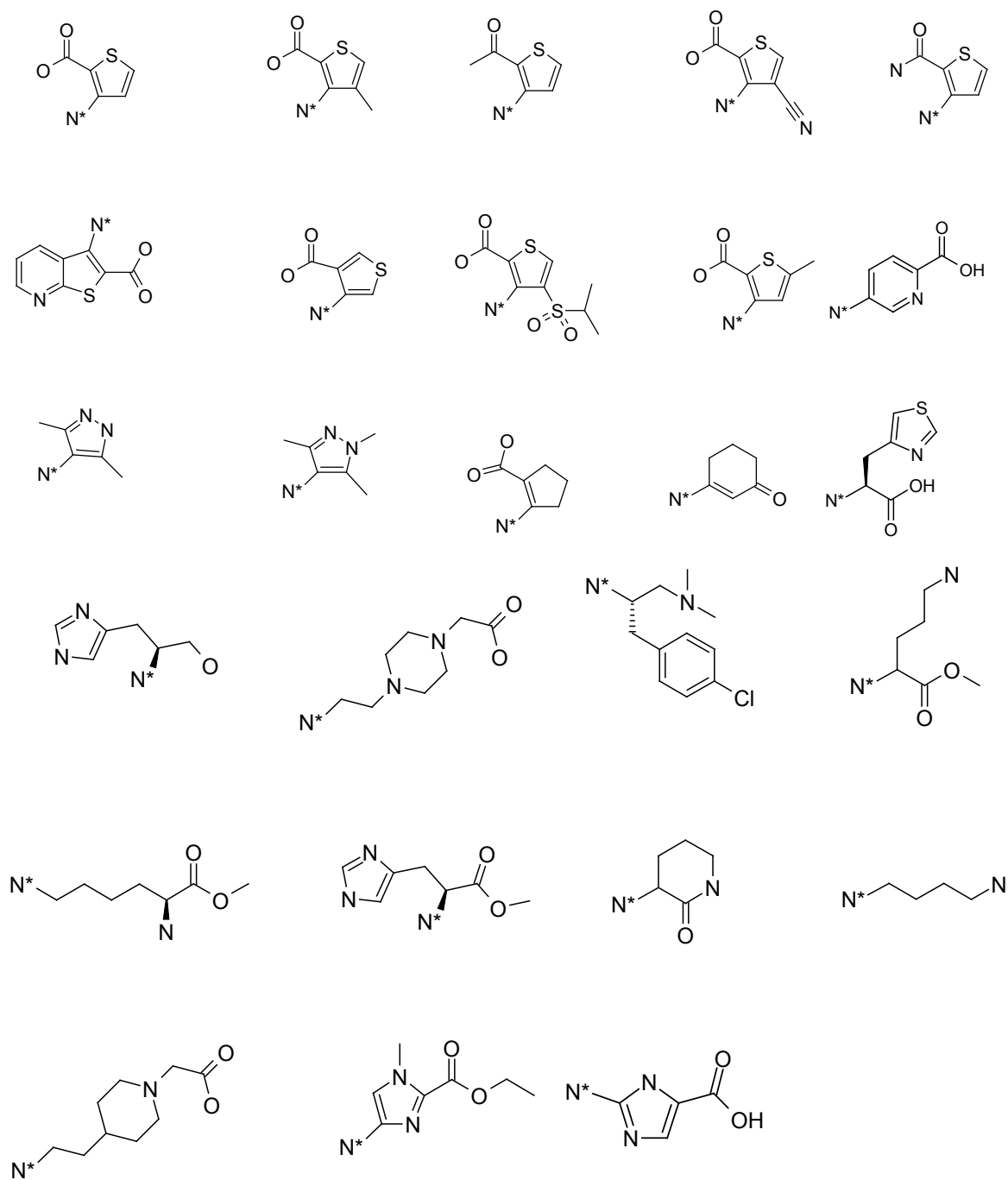
Se somete el compuesto directamente a un paso de desprotección disolviéndolo en una solución de TFA al 30% en diclorometano (3 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentra la mezcla a presión reducida, se recoge en acetato de etilo y una solución de NaHCO₃, se separa la fase orgánica y se concentra a presión reducida, obteniéndose el compuesto ácido rac-[4-(3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-pirazol-1-ilmetil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-acético (41,2 mg, 65,4 %). EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₃₄H₃₈Cl₂F₂N₆O₄ + H [(M+H)⁺]: 703,2373, hallado = 703,2376.

Ejemplo 347

La reacción del grupo principal



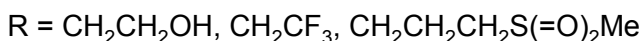
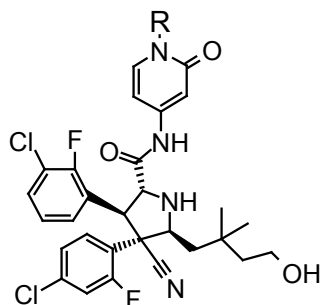
con los fragmentos



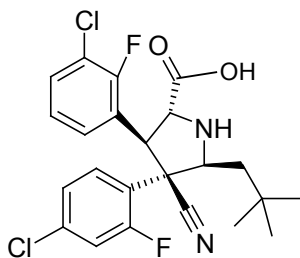
se realiza con arreglo a las reacciones descritas en los ejemplos 325, 326 y 327 o bien en condiciones tradicionales de condensación, empleando BOP, HBTU, CDI, DIC, EDCI, o bien con arreglo a otros métodos conocidos, incluida la protección de la N-pirrolidina con BOC de los fragmentos menos reactivos.

5

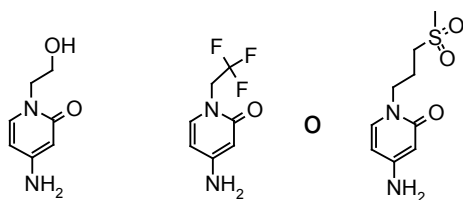
Ejemplo 348



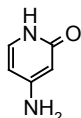
Se obtienen estos compuestos de manera similar al método descrito en el ejemplo 143 por reacción de



5 con las aminas siguientes:



Estos tres materiales de partida pueden obtenerse a partir de



10 por N-alkilación con el correspondiente haluro de alquilo inferior sustituido o el correspondiente metanosulfonato de alquilo inferior y una base de tipo NaH en DMF.

Ejemplo 349

Ensayo de actividad "in vitro"

15 Se mide la capacidad de los compuestos para inhibir la interacción entre las proteínas p53 y MDM2 mediante un ensayo HTRF (homogeneous time-resolved fluorescence), en el que la MDMD2 marcada con GST recombinante se fija sobre un péptido que se asemeja a la región de la p53 que interacciona con la MDM2 (Lane y col.). La fijación de la proteína GST-MDM2 y el péptido p53 (biotinilado en su extremo N) se registra mediante la transferencia FRET (fluorescence resonance energy transfer) entre el anticuerpo anti-GST marcado con europio (Eu) y la alofocianina conjugada con estreptavidina (APC).

20 El ensayo se realiza en placas de 384 hoyos de fondo plano negro (Costar), en un volumen total de 40 μl por hoyo que contiene: 90 nM péptido biotinilado, 160 ng/ml GST-MDM2, 20 nM APC-estreptavidina (PerkinElmerWallac), 2 nM anticuerpo anti-GST marcado con Eu (PerkinElmerWallac), 0,2% de albúmina de suero bovino (BSA), 1 mM ditioneitol (DTT) y 20 mM tampón Tris-borato salino (TBS) del modo siguiente: se añaden 10 μl de GST-MDM2 (640 ng/ml de solución de trabajo) en el tampón de reacción a cada hoyo. Se añaden 10 μl de los compuestos diluidos (dilución 1:5 en el tampón de reacción) a cada hoyo, se mezcla por agitación. Se añaden 20 μl de péptido p53 biotinilado (solución de trabajo 180 nM) en el tampón de reacción a cada hoyo y se mezcla en el agitador. Se incuba a 37°C durante 1 h. Se añaden 20 μl de la mezcla de APC-estreptavidina y anticuerpo anti-GST marcado con Eu (6 nM Eu-anti-GST y 60 nM APC-estreptavidina solución de trabajo) en tampón TBS con un 0,2% de BSA, se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se realiza la lectura mediante un aparato lector de placas idóneo para la

ES 2 398 342 T3

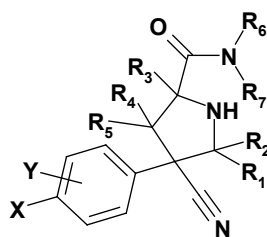
TRF a 665 y 615 nm (Victor 5, Perkin ElmerWallac). Si no se indica lo contrario, los reactivos se adquieren en Sigma Chemical Co.

Los datos actividad biológica de algunos de los compuestos de los ejemplos, expresados como IC₅₀ 0,2% de BSA, son los siguientes:

	<u>Ejemplo número</u>	<u>IC₅₀ : bsa : 0,02%</u>
5	7	0,309
	14	2,38
	43d	0,603
10	69d	0,192
	83d	0,165

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



I

5 en la que

X se elige entre el grupo formado por H, F, Cl, Br, I, ciano, nitro, etinilo, ciclopropilo, metilo, etilo, isopropilo, vinilo y metoxi;

Y es de uno a cuatro restos elegidos con independencia entre el grupo formado por H, F, Cl, Br, I, CN, OH, nitro, alquilo C1-6, cicloalquilo, alcoxi C1-6, alquenilo C2-6, cicloalquenilo, alquinilo C2-6, arilo, heteroarilo, heterociclo,

10 COOR', OCOR', CONR'R'', NR''COR'', NR''SO₂R', SO₂NR'R'' y NR'R'', en los que

R' y R'' se eligen con independencia entre H, alquilo C1-6 sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C3-10 sustituido o sin sustituir, alquenilo C2-6 sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo C5-10 sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir o heterociclo sustituido o sin sustituir; y

15 en el caso de que R' y R'' puedan unirse de modo independiente para formar una estructura cíclica elegida entre cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir o heterociclo sustituido o sin sustituir,

entonces uno de R₁ y R₂ se elige entre el grupo formado por alquilo C1-6, alquilo C1.6 sustituido, alquenilo C2-6, alquenilo C2-6 sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo y cicloalquenilo sustituido y el otro es hidrógeno o alquilo C1-6;

20 R₃ es H o alquilo C1-6;

uno de R₄ y R₅ se elige entre el grupo formado por alquilo C1-6, alquilo C1-6 sustituido, alquenilo C2-6, alquenilo C2-6 sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo y cicloalquenilo sustituido y el otro es hidrógeno;

25 R₆ y R₇ se eligen entre el grupo formado por (CH₂)_n-R', (CH₂)_n-NR'R'', (CH₂)_n-NR''COR'', (CH₂)_n-NR''SO₂R'', (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_n-COOR', (CH₂)_n-CONR'R'', (CH₂)_n-OR', (CH₂)_n-SR', (CH₂)_n-SOR', (CH₂)_n-SO₂R', (CH₂)_n-COR', (CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-SONR'R'', (CH₂)_n-SO₂NR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR''COR'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR''SO₂R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-CONR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂R',

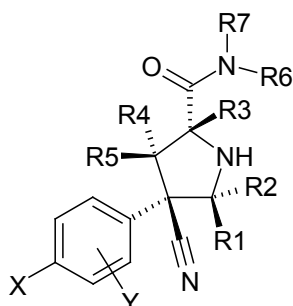
30 (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SONR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂NR'R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-R', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OH, (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR''COR'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR''SO₂R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOH, (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-CONR'R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂R', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SONR'R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂NR'R'',

35 -COR', -SOR' y SO₂R', en los que R' y R'' tienen los significados definidos anteriormente;

m, n y p son con independencia un número de 0 a 6;

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula



II

40

en la que

X se elige entre el grupo formado por H, F, Cl, Br, I, ciano, nitro, etinilo, ciclopropilo, metilo, etilo, isopropilo, vinilo y metoxi;

Y es de uno a cuatro restos elegidos con independencia entre el grupo formado por H, F, Cl, Br, I, CN, OH, nitro, alquilo C1-6, cicloalquilo, alcoxi C1-6, alqueno C2-6, cicloalqueno, alquino C2-6, arilo, heteroarilo, heterociclo, COOR', OCOR', CONR'R", NR'COR", NR'SO₂R', SO₂NR'R" y NR'R" en los que

5 R' y R" se eligen con independencia entre H o alquilo C1-6 sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C3-10 sustituido o sin sustituir, alqueno C2-6 sustituido o sin sustituir, cicloalqueno C5-10 sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir o heterociclo sustituido o sin sustituir, y en los que R' y R" pueden unirse con independencia para formar una estructura cíclica elegida entre cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir y heterociclo sustituido o sin sustituir;

10 R₁ se elige entre el grupo formado por alquilo C1-6, alquilo C1-6 sustituido, alqueno C2-6, alqueno C2-6 sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido;

R₂ es hidrógeno o alquilo C1-6;

R₃ es H o alquilo C1-6;

15 R₅ se elige entre el grupo formado por alquilo C1-6, alquilo C1-6 sustituido, alqueno C2-6, alqueno C2-6 sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido;

R₄ es hidrógeno;

20 R₆ y R₇ se eligen entre el grupo formado por (CH₂)_n-R', (CH₂)_n-NR'R", (CH₂)_n-NR'COR", (CH₂)_n-NR'SO₂R", (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_n-COOR', (CH₂)_n-CONR'R", (CH₂)_n-OR', (CH₂)_n-SR', (CH₂)_n-SOR', (CH₂)_n-SO₂R', (CH₂)_n-COR', (CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-SONR'R", (CH₂)_n-SO₂NR'R", (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'R", (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'COR", (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'SO₂R", (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-CONR'R", (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SONR'R", (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂NR'R", (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-R', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OH, (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'R", (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'COR", (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'SO₂R", (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOH, (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-CONR'R", (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂R', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SONR'R", (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂NR'R", -COR', -SOR' y SO₂R', en los que R' y R" tienen los significados definidos anteriormente;

30 m, n y p son con independencia un número de 0 a 6; y

sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que

X es F, Cl o Br;

35 Y es uno o dos restos elegidos con independencia entre el grupo formado por H, F, Cl, Br, I, CN, OH, nitro, alquilo C1-6, cicloalquilo, alcoxi C1-6, alqueno C2-6, cicloalqueno C5-10 y alquino C2-6;

R₁ se elige entre el grupo formado por alquilo C1-6, alquilo C1-6 sustituido, alqueno C2-6, alqueno C2-6 sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido;

40 R₂ es hidrógeno;

R₃ es H;

R₅ se elige entre el grupo formado por arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

R₄ es hidrógeno;

45 R₆ y R₇ se eligen entre el grupo formado por (CH₂)_n-R', (CH₂)_n-NR'R", (CH₂)_n-NR'COR", (CH₂)_n-NR'SO₂R", (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_n-COOR', (CH₂)_n-CONR'R", (CH₂)_n-OR', (CH₂)_n-SR', (CH₂)_n-SOR', (CH₂)_n-SO₂R', (CH₂)_n-COR', (CH₂)_n-SO₃H, (CH₂)_n-SONR'R", (CH₂)_n-SO₂NR'R", (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'R", (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'COR", (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'SO₂R", (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-CONR'R", (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SONR'R", (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂NR'R", -COR', -SOR' y SO₂R', en los que

55 R' y R" se eligen con independencia entre H o alquilo C1-6 sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C3-10 sustituido o sin sustituir, alqueno C2-6 sustituido o sin sustituir, cicloalqueno C5-10 sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir o heterociclo sustituido o sin sustituir, y

60 en los que R' y R" pueden además unirse con independencia para formar una estructura cíclica elegida entre cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir y heterociclo sustituido o sin sustituir;

m, n y p son con independencia un número de 0 a 6; y

sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

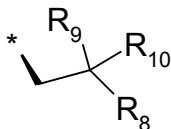
4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que

65 X es F, Cl o Br;

Y es un resto monosustituyente elegido entre H y F; y

R₁ se elige entre el grupo formado por alquilo C1-6, alquilo C1-6 sustituido, alqueno C2-6, alqueno C2-6 sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido.

5. El compuesto de la reivindicación 2, en el que
5 R₁ es un alquilo inferior sustituido de la fórmula



en la que R₈ y R₉ son, ambos, metilo o están unidos para formar un resto ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

R₁₀ es (CH₂)_m-R₁₁;

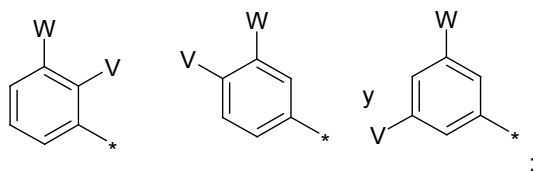
- 10 m es el número 0, 1 ó 2,

R₁₁ se elige entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C1-6, alcoxi C1-6, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido;

R₂ es H;

R₃ es H;

- 15 R₅ es un fenilo sustituido elegido entre



W es F, Cl o Br;

V es H o F;

R₄ es hidrógeno;

- 20 uno de R₆ y R₇ es hidrógeno y el otro es (CH₂)_n-R';

n es el número 0 ó 1; y

R' se elige entre arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

- 25 (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
30 dimetilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
35 rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazina-1-carbonil]-pirrolidina-3-carbonitrilo,
rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazina-1-carbonil]-pirrolidina-3-carbonitrilo,
40 rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-carbonil]-pirrolidina-3-carbonitrilo,
(4-hidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
(2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
45 (2-piperazin-1-il-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
(S)-2-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butirato de metilo,
ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metil-butírico,
50 (1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
(1-hidroximetil-ciclobutilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,

- (3,3-dimetil-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)pirrolidina-2-carboxílico,
 (2,2-dimetil-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 5 (2S,3R,4R,5R)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carbonil)pirrolidina-3-carbonitrilo,
 2-(3,4-dimetoxi-fenil)etilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((R)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido (2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 10 (3-hidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 [2-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 15 (2-ciclopropil-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 rac-(3-[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-propil)-carbamato de tert-butilo,
 (3-amino-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 20 [3-(1-acetil-piperidin-4-ilamino)-propil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (3-hidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxílico,
 25 (3-hidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-5-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-3-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (3-hidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-2-metil-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclopentilmetil-pirrolidina-2-carboxílico,
 30 (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 35 [2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (2-acetilamino-etil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 40 ((R)-4-hidroxi-3-metil-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ciclopropilmetoxi-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 45 [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 50 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 55 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 60 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5,5-dietil-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isopropil-pirrolidina-2-carboxílico,
 65 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexil-pirrolidina-2-carboxílico,

- ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 5 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 10 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-5-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-[5-cloro-2-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 15 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- (quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 20 4-hidroxi-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- (2-etil-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo,
- 25 sal trifluoracetato de la piperidin-4-ilamida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- (1-metanosulfonilpiperidin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 30 (1-metil-carbonil-piperidin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- (1-benzoil-piperidin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- isopropilamida del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-piperidina-1-carboxílico,
- 35 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral,
- [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral,
- 40 {1-[2-metil-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 1-[2-((R)-3-amino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 45 (1-[2-((R)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-propilamino)-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- (1-[2-((R)-2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 50 {1-[2-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- {1-[2-((S)-3-amino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- {1-[2-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 55 {1-[2-((S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- ácido rac-((S)-3-[2-(3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-pirazol-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-2-hidroxi-propilamino)-acético,
- {1-[2-((S)-2-hidroxi-3-metilamino-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)pirrolidina-2-carboxílico,
- 60 {1-[2-((R)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 65 [1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,

- ((S)-2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 5 [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 2-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 10 (tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (3-hidroxi-2-hidroximetil-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 15 [2-(2-amino-etoxi)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (3-metanosulfonil-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (2-metanosulfonil-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 20 rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-ciclohexilamino-1-carboxilato de tert-butilo,
 sal trifluoracetato de la rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-trans-ciclohexilamina,
 rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-trans-ciclohexil-N-metanosulfonamida,
- 25 rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-trans-ciclohexil-N-metanosulfonamida,
 rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-trans-ciclohexil-(1,1-dioxo)-2-isotiazolidina,
 rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-trans-ciclohexil-urea,
- 30 N-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-il]amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 amida del ácido rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-piperidina-1-sulfónico,
 ácido rac-3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il}-acético,
- 35 rac-3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida,
 rac-3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-acetamida,
 rac-3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(3-metoxi-propil)-acetamida,
- 40 rac-2-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida,
 rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-3-(4-cloro-2-fluor-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazina-1-carbonil]-pirrolidina-3-carbonitrilo,
 rac-2-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il}-N-[2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-acetamida,
- 50 rac-2-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperazin-1-il}-N-((S)-3,4-dihidroxi-butyl)-acetamida,
 rac-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperidin-4-il}-acetato de metilo,
 sal clorhidrato del ácido rac-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperidin-4-il}-acético,
 rac-2-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperidin-4-il}-acetamida,
 rac-2-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperidin-4-il}-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-acetamida,
- 60 rac-2-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperidin-4-il}-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-acetamida,
 rac-2-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-piperidin-4-il}-N-(2-hidroxi-propil)-acetamida,
 rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-acetato de tert-butilo,
- 65

- (6-metoxi-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 rac-3-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-metil)-benzoato de metilo,
 5 rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-metil)-benzoato de metilo,
 (4-cloro-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 10 (4-cloro-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (4-cloro-fenil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-2-metoxi-benzoato de metilo,
 15 ácido rac-3-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-metil)-benzoico,
 ácido rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-metil)-benzoico,
 20 (4-acetilamino-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (4-acetilamino-fenil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 25 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ácido rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-2-metoxi-benzoico,
 rac 5-bromo-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-2-metoxi-benzoato de metilo,
 30 rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-2-metil-benzoato de metilo,
 rac-2-cloro-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-benzoato de metilo,
 35 rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-2-trifluorometil-benzoato de metilo,
 ácido rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-2-metil-benzoico,
 ácido rac-2-cloro-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-benzoico,
 40 [4-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 [4-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-[1,2,4]tiazol-3-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 45 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 50 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 55 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-benciloxicarbonil-2-metil-propil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-pirrolidina-2-carboxílico,
 60 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2-metoxicarbonil-2-metil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 65 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,

- ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 5 rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-3-(4-cloro-2-fluor-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-(3-hidroxi-azetidina-1-carbonil)-pirrolidina-3-carbonitrilo,
- [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 10 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 15 amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- rac-6-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-nicotinato de metilo,
- rac-6-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida,
- 20 (6-acetilamino-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- (1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 25 (1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- [5-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- (1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 30 rac-5-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-furano-2-carboxilato de metilo,
- ácido rac-5-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-furano-2-carboxílico,
- 35 amida del ácido rac-5-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-furano-2-carboxílico,
- (6-cloro-piridazin-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- (2-metil-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 40 [4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- [4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 45 rac-5-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-tiofeno-2-carboxilato de metilo,
- ácido rac-5-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-tiofeno-2-carboxílico,
- ácido 5-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-tiofeno-2-carboxílico,
- 50 (2-metoxi-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- (2-hidroxi-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 55 (4-acetil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- [4-(2-bromo-acetil)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- [4-(2-dimetilamino-acetil)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 60 ácido rac-(5-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-acético,
- ácido rac-(3-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-pirazol-1-il)-acético,
- 65 (1H-imidazol-4-ilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,

- rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-cloro-2-fluor-fenil)-3-(4-cloro-2-fluor-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-(2-oxa-6-aza-espiro-[3,3]heptano-6-carbonil)-pirrolidina-3-carbonitrilo,
 ácido rac-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-azetidina-3-carboxílico,
- 5 (2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (1-carbamoilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 10 [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (3-metanosulfonilamino-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 15 {1-[2-((S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral,
 {1-[2-((S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico quiral,
 ácido rac-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-ciclopropano-carboxílico,
- 20 [1-(4-hidroxi-piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (2-acetil-tiofen-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 (2-carbamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
- 25 [1-((S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carboxílico,
 ácido rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-benzoico,
 ácido rac-[4-(3)-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-pirazol-1-ilmetil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-acético,
- 30 ácido rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-benzoico,
 rac-4-[(2R,3R,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-benzoato de metilo,
- 35 ácido rac-4-[(2R,3R,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-benzoico,
 rac-4-[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-benzoato de metilo,
 ácido rac-4-[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-benzoico,
- 40 rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-benzoato de metilo,
 ácido rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-benzoico,
 rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-benzoato de metilo,
- 45 ácido rac-[4-(3)-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-benzoico y
 rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-benzoato de metilo.
- 50

8. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de las reivindicaciones de 1 a 7 junto con excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

- 55 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 para el uso como medicamento.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 para el uso como medicamento destinado al tratamiento del cáncer.

- 60 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 para el uso como medicamento destinado al tratamiento de tumores sólidos.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 para uso como medicamentos destinados al tratamiento de mama, de colon, de pulmón y de próstata.

65