

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 494 065**

51 Int. Cl.:

C07D 207/14 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 407/04 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2010 E 10790770 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 2513052**

54 Título: **Derivados de pirrolidina**

30 Prioridad:

15.12.2009 EP 09179228

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

12.09.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KNUST, HENNER;
KOBLET, ANDREAS;
NETTEKOVEN, MATTHIAS;
RATNI, HASANE;
RIEMER, CLAUS y
VIFIAN, WALTER**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

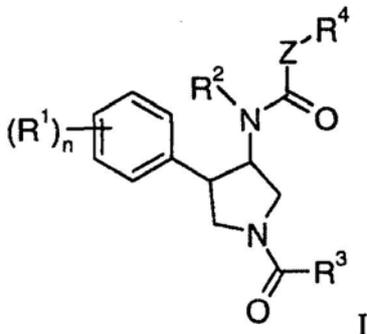
ES 2 494 065 T3

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

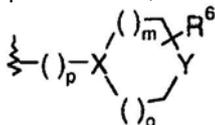
DESCRIPCIÓN

Derivados de pirrolidina

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula:



en la que:

10 R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-8} o alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno; n es 1, 2 ó 3; en el caso de que n sea 2 ó 3, R^1 puede ser diferente, R^2 es hidrógeno o metilo, R^3 es $(CH_2)_r-C(O)NH_2$ o $(CH_2)_r-CN$, en los que r es 1 ó 2, o es un grupo heterocíclico no aromático

15

en el que:

X es N o CH,

20 Y es $-C(R)(R^7)-$; $-N(R^7)-$, $-S(O)_2$ o O, R^6 es hidrógeno, dialquilo C_{1-8} o =O,

o y m pueden ser, independientemente uno de otro, 0, 1 ó 2,

25 p es 0, 1 ó 2,

R es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-8} ,30 R^7 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-8} sustituido con hidroxilo, ciano o alcoxi C_{1-8} ,35 R^7 es hidrógeno, $-C(O)$ -alquilo C_{1-8} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-8} , $-C(O)CH_2O$ -alquilo C_{1-8} , $-C(O)CH_2CN$, o es $-C(O)$ -cicloalquilo, cicloalquilo o $-CH_2$ -cicloalquilo, en los que los grupos cicloalquilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, alcoxi C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, ciano, $-CH_2O$ -alquilo C_{1-8} o alquilo C_{1-8} , o es40 $-C(O)$ -heterocicloalquilo o heterocicloalquilo, o es $-C(O)$ -heteroarilo o heteroarilo, sustituyendo opcionalmente los grupos heterocicloalquilo o heteroarilo con halógeno, alquilo C_{1-8} , =O, alcoxi C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, $C(O)NH$ -alquilo C_{1-8} , $C(O)NH_2$, $C(O)$ -alquilo C_{1-8} , $S(O)_2$ -alquilo C_{1-8} o ciano,

Z es -O-,

45 R^4 es alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, alquilo C_{1-8} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-8} sustituido con cicloalquilo, $(CH_2)_{2,3}$ -O-alquilo C_{1-8} , $CH(CH_3)CH_2$ -O-alquilo C_{1-8} , $(CH_2)_q$ CN, biciclo[2.2.1]heptanilo, $(CH_2)_q$ -cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, alcoxi C_{1-8} o con halógeno, o es $(CH_2)_q$ -heterocicloalquilo o es $(CH_2)_q$ -arilo, CH (alquilo C_{1-8})-arilo, CH (cicloalquil)-arilo,

o es $(\text{CH}_2)_q$ -heteroarilo, en los que los anillos heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, $\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo C_{1-8} , ciano o con alcoxi C_{1-8} ;

q es 0, 1 ó 2,

o a una sal farmacéuticamente activa de los mismos.

La invención incluye todas las formas estereoisoméricas, incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros individuales del compuesto de fórmula (I), así como mezclas racémicas y no racémicas de los mismos.

Se ha encontrado que los presentes compuestos son antagonistas del receptor NK-3 de alto potencial en el tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

Las tres taquininas de mamífero principales, la sustancia P (SP), la neuroquinina A (NKA) y la neuroquinina B (NKB) pertenecen a la familia de los neuropéptidos, compartiendo la secuencia pentapéptido COOH-terminal común Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂. Como neurotransmisores, estos péptidos ejercen su actividad biológica mediante tres receptores de neuroquinina (NK) diferentes, denominados NK-1, NK-2 y NK-3. SP se une preferentemente al receptor NK-1, NKA al receptor NK-2 y NKB al receptor NK-3.

El receptor NK-3 se caracteriza por la expresión predominante en el SNC y se ha demostrado su participación en la modulación del sistema monoaminérgico central. Estas propiedades hacen del receptor NK-3 una diana potencial para los trastornos del sistema nervioso central, tales como la ansiedad, la depresión, los trastornos bipolares, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y el dolor (Neurosci. Letters 283:185-188, 2000; Exp. Opin. Ther Patents 10:939-960, 2000; Neuroscience 74:403-414, 1996; Neuropeptides 32:481-488, 1998).

La esquizofrenia es uno de los trastornos neuropsiquiátricos principales, caracterizada por alteraciones mentales severas y crónicas. Esta enfermedad devastadora afecta a aproximadamente 1% de la población mundial. Los síntomas se inician en la adultez temprana y les sigue un periodo de disfunción interpersonal y social. La esquizofrenia se manifiesta como alucinaciones auditivas y visuales, paranoia, delirios (síntomas positivos), embotamiento afectivo, depresión, anhedonia, pobreza del discurso, déficits de memoria y de la atención, así como retraimiento social (síntomas negativos).

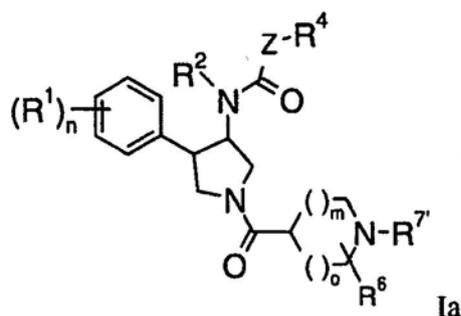
Durante décadas, los científicos y médicos clínicos han realizado esfuerzos con el objetivo de descubrir un agente ideal para el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. Sin embargo, la complejidad de los trastornos, debido a un amplio abanico de síntomas, ha dificultado estos esfuerzos. No existen características focales específicas para el diagnóstico de la esquizofrenia y no hay un síntoma individual presente consistentemente en todos los pacientes. En consecuencia, el diagnóstico de la esquizofrenia como trastorno individual o como diversidad de diferentes trastornos ha sido objeto de un debate todavía abierto. La dificultad principal en el desarrollo de un nuevo fármaco para la esquizofrenia es el escaso conocimiento que se tiene de la causa y naturaleza de esta enfermedad. Se han propuesto algunas hipótesis neuroquímicas basadas en estudios farmacológicos para racionalizar el desarrollo de una terapia correspondiente: las hipótesis de la dopamina, de la serotonina y del glutamato. Sin embargo, considerando la complejidad de la esquizofrenia, podría resultar necesario un perfil apropiado de afinidad para múltiples receptores para obtener eficacia contra los signos y síntomas positivos y negativos. Además, un fármaco ideal contra la esquizofrenia preferentemente permitiría una dosis baja, de una vez al día, debido al bajo nivel de cumplimiento de los pacientes esquizofrénicos.

En años recientes han aparecido en la literatura estudios clínicos con antagonistas selectivos de los receptores NK1 y NK2 que muestran resultados para el tratamiento de la émesis, la depresión, la ansiedad, el dolor y la migraña (NK1) y el asma (NK2 y NK1). Los datos más prometedores se produjeron en el tratamiento de la émesis, náusea y depresión inducidas por la quimioterapia con antagonistas del receptor NK1 y el asma con antagonistas del receptor NK2. En contraste, no han aparecido en la literatura hasta el 2000 datos clínicos sobre los antagonistas del receptor NK3. Osanetant (SR 142.801) de Sanofi-Synthelabo ha sido el primer antagonista no peptídico selectivo potente identificado que ha sido descrito para el receptor de la taquinina NK3 en el tratamiento potencial de la esquizofrenia, que ha sido informado en la literatura (Current Opinion in Investigational Drugs 2(7):950-956, 2001, y Psychiatric Disorders Study 4, Esquizofrenia, junio de 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts). El fármaco propuesto SR 142.801 se ha demostrado en un ensayo de fase II que es activo sobre los síntomas positivos de la esquizofrenia, tales como el comportamiento alterado, delirios, alucinaciones, emociones extremas, actividad motora excitada y habla incoherente, aunque inactivo en el tratamiento de los síntomas negativos, que son la depresión, la anhedonia, el aislamiento social o los déficits de memoria y atención.

Los antagonistas del receptor neuroquinina-3 han sido descritos como útiles en el dolor o la inflamación, así como en la esquizofrenia, Exp. Opinion Ther. Patents 10(6):939-960, 2000, y Current Opinion in Investigational Drugs

2(7):950-956, 2001, y Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia, junio de 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts).

- 5 Los objetos de la presente invención son nuevos compuestos de fórmula I, su preparación, medicamentos basados en un compuesto según la invención y su producción, así como la utilización de compuestos de fórmula I en el control o la prevención de enfermedades tales como la depresión, el dolor, los trastornos bipolares, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH).
- 10 Las indicaciones preferentes de uso de los compuestos de la presente invención son la depresión, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH).
- 15 Las definiciones siguientes de los términos generales utilizados en la presente descripción se aplican con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.
- 20 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada que contiene entre 1 y 8 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferentes son grupos con 1 a 4 átomos de carbono.
- 25 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alcoxi inferior" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada tal como se ha definido anteriormente que se encuentra conectada con un átomo de oxígeno.
- La expresión "alquilo inferior sustituido con halógeno" se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha sustituido con halógeno, por ejemplo -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -C(CH₃)₂CF₃, -CH(CH₃)CH₂CF₃, -CH(CH₃)CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₂CF₃, -CH₂CH₂CH₂CF₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃ y similares. Los grupos de alquilo inferior preferentes sustituidos con grupos halógeno son grupos con 1 a 5 átomos de carbono.
- 30 La expresión "alquilo inferior sustituido con hidroxilo" se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno ha sido sustituido por hidroxilo.
- El término "halógeno" se refiere a cloro, yodo, flúor y bromo.
- 35 El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado de carbonos que contiene entre 3 y 7 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.
- El término "arilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático cíclico que consiste de uno o más anillos fusionados que contienen 6 a 14 átomos de carbono en el que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática, por ejemplo fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo o indanilo. Resulta preferente el grupo fenilo.
- 40 El término "heteroarilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático cíclico que consiste de uno o más anillos fusionados que contiene 5 a 14 átomos anulares, preferentemente que contiene 5 a 10 átomos anulares, en el que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática, y que contiene por lo menos un heteroátomo, seleccionado de entre N, O o S, por ejemplo quinoxalinilo, dihidroisoquinolinilo, pirazinilo, pirazolilo, 2,4-dihidro-pirazol-3-ona, piridinilo, isoxazolilo, benzo[1,3]dioxol, [1.3.4]tiadiazol, piridazinilo, pirimidinilo, benzotriazol-5-ilo, benzoimidazol-5-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,6]naftiridín-2-ilo, imidazo[4,5-b]piridín-6-ilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furilo, imidazol-1-ilo, o benzofuranilo. El grupo heteroarilo preferente es piridín-2,3 ó -4-ilo.
- 45 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo alquilo, en el que uno o dos átomos de carbono han sido sustituidos con N, S o O, por ejemplo los grupos siguientes: tetrahidropiranilo, 1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiranilo, 1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofenilo, oxetanilo, morfolinilo, [1,4]diazepam-1-ilo, piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidín-4-ilo ó 1,1-dioxo-λ⁶-tiomorfolinilo.
- 50 La expresión "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" comprende sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.
- 60 Las estructuras siguientes se encuentran comprendidas en la fórmula I de la presente invención: compuestos de fórmula Ia:



en la que:

R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-8} o alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, n es 1, 2 ó 3, en el caso de que n sea 2 ó 3, R^1 puede ser diferente,

R^2 es hidrógeno o metilo,

R^6 es hidrógeno, dialquilo C_{1-8} o =O,

o y m pueden ser, independientemente uno de otro, 0, 1 ó 2,

R^7 es hidrógeno, -C(O)-alquilo C_{1-8} , -C(O)O-alquilo C_{1-8} , -C(O)CH₂O-alquilo C_{1-8} , -C(O)CH₂CN, o es -C(O)-cicloalquilo, cicloalquilo o -CH₂-cicloalquilo, en el que los grupos cicloalquilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, alcoxi C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, ciano, -CH₂O-alquilo C_{1-8} , o alquilo C_{1-8} , o es -C(O)-heterocicloalquilo o heterocicloalquilo, o es -C(O)-heteroarilo o heteroarilo, sustituyendo opcionalmente los grupos heterocicloalquilo o heteroarilo con halógeno, alquilo C_{1-8} , =O, alcoxi C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, C(O)NH-alquilo C_{1-8} , C(O)NH₂, C(O)-alquilo C_{1-8} , S(O)₂-alquilo C_{1-8} o ciano,

Z es -O-;

R^4 es alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, alquilo C_{1-8} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-8} sustituido con cicloalquilo, (CH₂)_{2,3}-O-alquilo C_{1-8} , CH(CH₃)CH₂-O-alquilo C_{1-8} , (CH₂)_qCN, biciclo[2.2.1]heptanilo, (CH₂)_q-cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, alcoxi C_{1-8} o con halógeno, o es (CH₂)_q-heterocicloalquilo o es (CH₂)_q-arilo, CH(alquilo C_{1-8})-arilo, CH(cicloalquilo)-arilo o es (CH₂)_q-heteroarilo, en los que los anillos heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, S(O)₂-alquilo C_{1-8} , ciano o con alcoxi C_{1-8} , q es 0, 1 ó 2,

o una sal farmacéuticamente activa de los mismos.

Los compuestos de fórmula Ia son los siguientes:

tert-butil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

ciclopentil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

4-fluoro-fenil-éster de ácido{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(11-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 5 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-(3R,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 6-cloro-piridín-3-il-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[(-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 10 6-cloro-piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-carbámico
- 2-ciclopropil-etil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[(-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 15 4-metil-ciclohexil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- rac*-1-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-3-(2-ciclopropil-etil)-1-metil-urea
- 20 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3R,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 2-ciclopropil-etil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 25 2-ciclopropil-etil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-1-(1-acetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- terc*-butil-éster de ácido *rac*-4-[(3S,4R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(4-fluoro-fenoxycarbonil)-metil-amino]-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-carboxylic acid
- 30 4,4,4-trifluoro-butyl-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- (1R,2S,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico y
- 35 (1R,2S,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- (1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico y
- (1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 40 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-4-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-[(-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 45 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(1-propionil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-1-(1-ciclopropanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 50 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(tetrahidro-pirán-4-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(tetrahidro-pirán-4-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 55 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(1-[1,3,4]tiadiazol-2-il-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-1-[1-(6-cloro-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 60 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4,4,4-trifluoro-butyl-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

- 4,4,4-trifluoro-butil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 3,3,4,4,4-pentafluoro-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 5 (S)-1-(tetrahidro-furán-2-il)metil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico y
(R)-1-(tetrahidro-furán-2-il)metil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 10 (S)-1-(tetrahidro-furán-3-il)metil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico y
(R)-1-(tetrahidro-furán-3-il)metil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 15 3,3,3-trifluoro-propil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
3,3,3-trifluoro-propil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 20 4,4,5,5,5-pentafluoro-pentil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
1-metil-ciclopropilmetil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 25 2-metil-ciclopropilmetil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 30 4-fluoro-benzil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
rac-1-[(3R,4S)-4-(4-Cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-3-(4-fluoro-fenil)-1-metil-urea
rac-1-(2-Ciclopropil-etil)-3-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-1,3-dimetil-urea
- 35 3-hidroxi-3-metil-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
4,4-difluoro-ciclohexilmetil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 40 4,4,4-trifluoro-butil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
4,4,4-trifluoro-butil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 45 4,4-difluoro-ciclohexil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 50 1-metil-ciclopropilmetil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
1-metil-ciclopropilmetil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 55 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 60 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopirán-4-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-cloro-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 3,3-difluoro-ciclopentilmetil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(tetrahidro-pirán-4-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 3-bromo-4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 60 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofén-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-metil-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
tert-butil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 5 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-1-(5'-*tert*-butilcarbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-1-(5'-*tert*-butilcarbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 10 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[-(tetrahidro-pirán-4-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico acid
- 15 4,4,4-trifluoro-butyl-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-1-(5'-*tert*-butilcarbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 20 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4,4,4-trifluoro-butyl-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 25 4,4,4-trifluoro-butyl-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-fluoro-fenil)-1-[1-(metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 30 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-fluoro-fenil)-1-[1-(metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 35 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3R,4S)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
tert-butil-éster de ácido 4-[(3R,4S)-3-(4-cloro-fenil)-4-[(4-fluoro-fenoxycarbonil)-metil-amino]-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-carboxylic acid
- 40 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 45 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 50 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 55 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-ciclopropil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 60 *tert*-butil-éster de ácido 3-[(3R,4S)-3-(4-cloro-fenil)-4-[(4-fluoro-fenoxycarbonil)-metil-amino]-pirrolidín-1-carbonil]-pirrolidín-1-carboxylic acid
 ciclohexil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 1-ciclopropil-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

- 1-ciclopropil-etil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- oxetán-3-il-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 5 tetrahidro-pirán-4-il-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- sec-butil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 10 2,2,2-trifluoro-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(6-metil-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 15 tetrahidro-pirán-4-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- sec-butil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 20 2,2,2-trifluoro etil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 2,2,2-trifluoro-1-metil-etil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 2,2,2-trifluoro-1-metil-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 25 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(4-metil-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(pirrolidín-3-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(5-fluoro-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 30 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-propionil-pirrolidín-3-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(1-ciclopropanocarbonil-pirrolidín-3-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-[1-(2-metoxi-acetil)-pirrolidín-3-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 35 ciclobutil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- ciclobutil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 40 2,2,3,3-tetrafluorociclobutil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 2,2,3,3-tetrafluorociclobutil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 45 3,3,3-trifluoro-1-metil-propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 3,3,3-trifluoro-1-metil-propil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[(tetrahidro-pirán-4-il)-pirrolidín-3-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 50 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-methanesulfonil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 55 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-pyrimidin-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(5-cloro-pyrimidin-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 60 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(3'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-ciano-pirazín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(3'-cloro-5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 5 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(5-metoxi-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 10 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-pirimidín-4-il-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(5-ciano-pirazín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 15 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 20 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-carbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-metoxi-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico 4-
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 25 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- fenil-éster de ácido[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-metoxi-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 30 p-tolil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-cloro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 35 ciclopentil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 2,2-dimetil-propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 40 2-metoxi-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 2,4-difluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 45 3,4-difluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 3,5-difluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 50 2,3-difluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 2-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 2-cloro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 55 3-fluoro-propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- ciclopropilmetil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 60 3-metoxi-propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 1-metil-ciclopropilmetil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

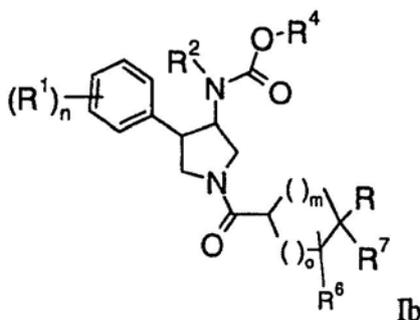
- 3-metil-oxetán-3-ilmetil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 2-ciclopropil-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 5 4-metil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-metil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 10 2-metoxi-1-metil-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 2-fluoro-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-metanosulfonil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 15 3-ciano-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 1-(4-fluoro-fenil)-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 2-fluoro-1-fluorometil-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 20 4-ciano-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 o-tolil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 25 m-tolil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 tetrahidro-pirán-4-ilmetil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 tetrahidro-furán-2-ilmetil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 30 tetrahidro-furán-3-ilmetil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 1,1-dimetil-propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 35 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 1-(4-fluoro-fenil)-propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 40 4-ciano-2-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-metoxi-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 ciclopropil-(4-fluoro-fenil)-metil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 45 4-metil-1-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 1,4-dimetil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 1,4-dimetil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 50 1-metil-ciclopentil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 5-cloro-piridín-2-il-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 55 4-ciano-3-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 [(3S,4R)-1-(1-Acetil-piperidín-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico 4-fluoro-fenil-éster de ácido
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 60 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(3-metil-oxetán-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(3-fluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(3,3-difluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(3-metoxi-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 5 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(2-ciano-acetil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-ciano-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 10 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(2,2-difluoro-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 15 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(tetrahidro-pirán-4-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(2,2-dimetil-tetrahidro-pirán-4-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metoximetil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 20 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(5-trifluorometil-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 25 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(5-fluoro-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-oxo-piperidín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-isopropil-6-oxo-piperidín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 30 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico acid
- {(3S,4R)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-1-[1-(3-metil-oxetán-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico 4-fluoro-fenil-éster de ácido acid
- 35 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(3-fluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(3,3-difluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(3-metoxi-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 40 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-[1-(2-ciano-acetil)-piperidín-4-carbonil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 45 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-[1-(1-ciano-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(2,2-difluoro-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 50 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(tetrahidro-pirán-4-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(2,2-dimetil-tetrahidro-pirán-4-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pyrrolid-in-3-il}-metil-carbámico
- 55 {(3S,4R)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-1-[1-(1-metoximetil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-4-fluoro-fenil-éster de ácido carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(5-trifluorometil-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 60 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(5-fluoro-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(6-oxo-piperidín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-isopropil-6-oxo-piperidín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 5 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(1-acetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-[1-(2-ciano-acetil)-piperidín-4-carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(1-acetil-piperidín-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 10 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-fluoro-fenil)-1-[1-(3-metil-oxetán-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-[1-(3-fluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-[1-(1-ciano-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 15 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-fluoro-fenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-fluoro-fenil)-1-[1-(5-trifluorometil-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 20 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-fluoro-fenil)-1-[1-(6-oxo-piperidín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-((S)-4-oxo-azetidín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 25 2-fluoro-piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 2,6-dimetil-piridín-4-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 30 6-metil-piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- piridín-4-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 35 2,6-dimetil-piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 5-fluoro-piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 6-cloro-piridín-2-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 40 2-cloro-5-fluoro-piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 2-cloro-piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 45 6-trifluorometil-piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 2-ciano-piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 2-fluoro-6-metil-piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 50 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 55 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-carbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 60 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-Acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 5 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 10 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico, acid
 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-((S)-4-oxo-azetidín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 15 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico o
 4-((3R,4S)-3-(4-cloro-fenil)-4-[(4-fluoro-fenoxycarbonil)-metil-amino]-pirrolidín-1-carbonil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-5'-il-éster de ácido de ácido acético.

Compuestos de fórmula Ib:



en la que:

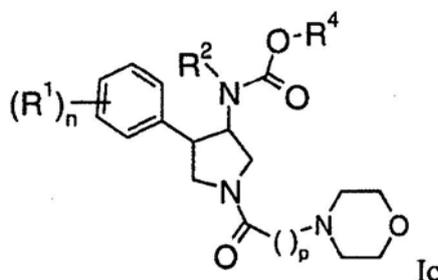
- 25 R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-8} o alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, n es 1, 2 ó 3, en el caso de que n sea 2 ó 3, R^1 puede ser diferente,
- R^2 es hidrógeno o metilo,
- 30 R^6 es hidrógeno, dialquilo C_{1-8} o =O,
- o y m pueden ser, independientemente uno de otro, 0, 1 ó 2,
- R es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-8} ,
- 35 R^7 es hidrógeno, halógeno, hidroxil, alquilo C_{1-8} sustituido con hidroxil, ciano o alcoxi C_{1-8} ,
- R^4 es alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, alquilo C_{1-8} sustituido con hidroxil, alquilo C_{1-8} sustituido con cicloalquilo, $(CH_2)_{2,3}$ -O-alquilo C_{1-8} , $CH(CH_3)CH_2$ -O-alquilo C_{1-8} , $(CH_2)_q$ CN, biciclo[2.2.1]heptanilo, $(CH_2)_q$ -cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, alcoxi C_{1-8} o con halógeno, o es $(CH_2)_q$ -heterocicloalquilo o es $(CH_2)_q$ -arilo, CH (alquilo C_{1-8})-arilo, CH (cicloalquil)-arilo, o es $(CH_2)_q$ -heteroarilo, en los que los anillos heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, hidroxil, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, $S(O)_2$ -alquilo C_{1-8} , ciano or con alcoxi C_{1-8} ; q es 0, 1 ó 2,
- 45 o una sal farmacéuticamente activa de los mismos.

Los compuestos de fórmula Ib son los siguientes:

- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 50 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(*cis*-4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

- 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(*cis*-4-methoxy-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(*trans*-4-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 5 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(*cis*-4-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(*cis*-4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 10 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(*cis*-4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4-ciano-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4-hidroximetil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 15 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4,4-difluoro-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(3-metoxi-ciclobutanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico .

Compuestos de fórmula Ic: en la que:

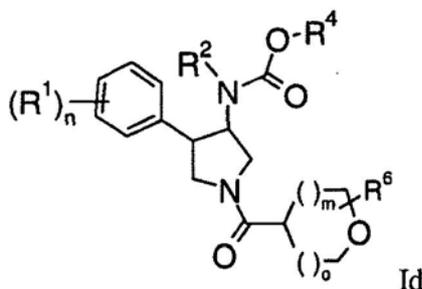


- 20 R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₈ o alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno; n es 1, 2 ó 3; en el caso de que n sea 2 ó 3, R¹ puede ser diferente,
 25 R² es hidrógeno o metilo,
 p es 0, 1 ó 2,
 30 R⁴ es alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₈ sustituido con cicloalquilo, (CH₂)_{2,3}-O-alquilo C₁₋₈, CH(CH₃)CH₂-O-alquilo C₁₋₈, (CH₂)_qCN, biciclo[2.2.1]heptanilo, (CH₂)_q-cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₈ o con halógeno, o es (CH₂)_q-heterocicloalquilo o es (CH₂)_q-arilo, CH(alquilo C₁₋₈)-arilo, CH(cicloalquil)-arilo, o es (CH₂)_q-heteroarilo, en los que los anillos heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, S(O)₂-alquilo C₁₋₈, ciano or con alcoxi C₁₋₈; q es 0, 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente activa de los mismos.
 35

Los compuestos de fórmula Ic son los siguientes:

- 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-phenyl)-1-(morfolín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(3-morfolín-4-il-propionil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

40 Compuestos de fórmula Id:



en la que:

- 45 R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₈ o alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, n es 1, 2 ó 3, en el caso de que n sea 2 ó 3, R¹ puede ser diferente,

R² es hidrógeno o metilo,

R⁶ es hidrógeno, dialquilo C₁₋₈ o =O,

5 o y m pueden ser, independientemente uno de otro, 0, 1 ó 2,

10 R⁴ es alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₈ sustituido con cicloalquilo, (CH₂)_{2,3}-O-alquilo C₁₋₈, CH(CH₃)CH₂-O-alquilo C₁₋₈, (CH₂)_qCN, biciclo[2.2.1]heptanilo, (CH₂)_q-cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₈ o con halógeno, o es (CH₂)_q-heterocicloalquilo o es (CH₂)_q-arilo, CH(alquilo C₁₋₈)-arilo, CH(cicloalquil)-arilo, o es (CH₂)_q-heteroarilo, en los que los anillos heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, S(O)₂-alquilo C₁₋₈, ciano or con alcoxi C₁₋₈;

15 q es 0, 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente activa de los mismos.

Los compuestos de fórmula Id son los siguientes:

20 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(tetrahidro-pirán-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(tetrahidro-pirán-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(tetrahidro-pirán-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

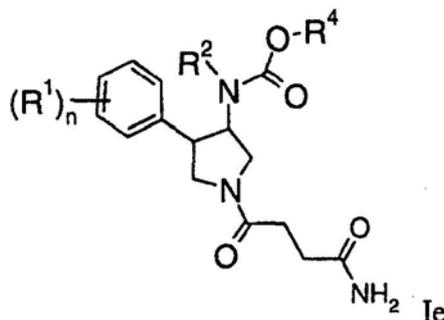
4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(2,2-dimetil-tetrahidro-pirán-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

25 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(tetrahidro-pirán-3-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(tetrahidro-furan-3-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-1-(tetrahidro-pirán-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

30 Compuestos de fórmula Ie:



en la que:

35 R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₈ o alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno,

n es 1, 2 ó 3, en el caso de que n sea 2 ó 3, R¹ puede ser diferente,

R² es hidrógeno o metilo,

40 R⁴ es alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₈ sustituido con cicloalquilo, (CH₂)_{2,3}-O-alquilo C₁₋₈, CH(CH₃)CH₂-O-alquilo C₁₋₈, (CH₂)_qCN, biciclo[2.2.1]heptanilo, (CH₂)_q-cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₈ o con halógeno, o es (CH₂)_q-heterocicloalquilo o es (CH₂)_q-arilo, CH(alquilo C₁₋₈)-arilo, CH(cicloalquil)-arilo, o es (CH₂)_q-heteroarilo, en los que los anillos heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, S(O)₂-alquilo C₁₋₈, ciano or con alcoxi C₁₋₈;

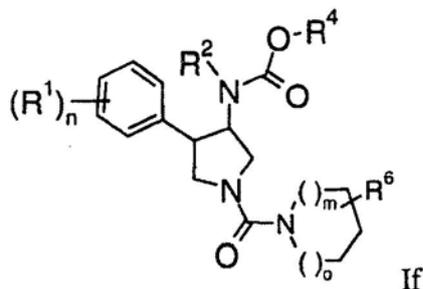
45 q es 0, 1 ó 2,

50 o una sal farmacéuticamente activa de los mismos.

Un compuesto de fórmula Ie es el siguiente:

4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(3-carbamoil-propionil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

Compuestos de fórmula If:



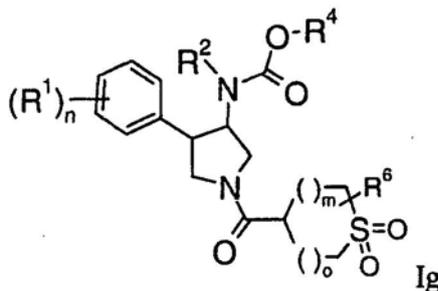
en la que:

- 5 R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-8} o alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno; n es 1, 2 ó 3; en el caso de que n sea 2 ó 3, R^1 puede ser diferente,
- R^2 es hidrógeno o metilo,
- 10 R^6 es hidrógeno, dialquilo C_{1-8} o =O,
- o y m pueden ser, independientemente uno de otro, 0, 1 ó 2,
- 15 R^4 es alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, alquilo C_{1-8} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-8} sustituido con cicloalquilo, $(CH_2)_{2,3}$ -O-alquilo C_{1-8} , $CH(CH_3)CH_2$ -O-alquilo C_{1-8} , $(CH_2)_q$ CN, biciclo[2.2.1]heptanilo, $(CH_2)_q$ -cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, alcoxi C_{1-8} o con halógeno, o es $(CH_2)_q$ -heterocicloalquilo o es $(CH_2)_q$ -arilo, CH (alquilo C_{1-8})-arilo, CH (cicloalquil)-arilo, o es $(CH_2)_q$ -heteroarilo, en los que los anillos heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, $S(O)_2$ -alquilo C_{1-8} , ciano or con alcoxi C_{1-8} ;
- 20 q es 0, 1 ó 2,
o una sal farmacéuticamente activa de los mismos.

Un compuesto de fórmula If es el siguiente:

- 25 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(*cis*-4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

Compuestos de fórmula Ig, en la que:



- 30 R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-8} o alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno; n es 1, 2 ó 3; en el caso de que n sea 2 ó 3, R^1 puede ser diferente,
- R^2 es hidrógeno o metilo,
- 35 R^6 es hidrógeno, dialquilo C_{1-8} o =O,
- o y m pueden ser, independientemente uno de otro, 0, 1 ó 2,
- 40 R^4 es alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, alquilo C_{1-8} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-8} sustituido con cicloalquilo, $(CH_2)_{2,3}$ -O-alquilo C_{1-8} , $CH(CH_3)CH_2$ -O-alquilo C_{1-8} , $(CH_2)_q$ CN, biciclo[2.2.1]heptanilo, $(CH_2)_q$ -cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, alcoxi C_{1-8} o con halógeno, o es $(CH_2)_q$ -heterocicloalquilo o es $(CH_2)_q$ -arilo, CH (alquilo C_{1-8})-arilo, CH (cicloalquil)-arilo, o es $(CH_2)_q$ -heteroarilo, en los que los anillos heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen

opcionalmente con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, S(O)₂-alquilo C₁₋₈, ciano or con alcoxi C₁₋₈;

q es 0, 1 ó 2,

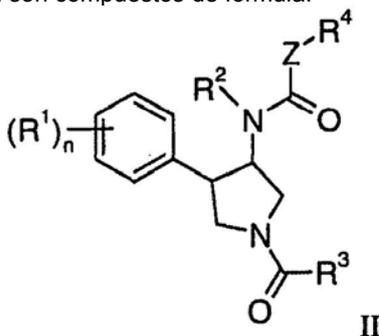
o una sal farmacéuticamente activa de los mismos.

5

Un compuesto de fórmula Ig es el siguiente:

4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopirán-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico.

10 Una realización adicional de la invención son compuestos de fórmula:



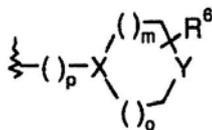
en la que:

R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con halógeno, n es 1, 2 ó 3, en el caso de que n sea 2 ó 3, R¹ puede ser diferente,

15

R² es hidrógeno o metilo,

R³ es (CH₂)_r-C(O)NH₂ en la que r es 1 ó 2 ó es un grupo heterocíclico no aromático:



20

en la que:

X es N o CH,

Y es -C(R)(R⁷)-; -N(R⁷)-, -S(O)₂ o O,

25

R⁶ es hidrógeno, dialquilo inferior o =O,

o y m pueden ser, independientemente uno de otro, 0, 1 ó 2,

30

p es 0, 1 ó 2,

R es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior,

R⁷ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, ciano o alcoxi inferior,

35

R⁷ es hidrógeno, -C(O)-alquilo inferior, -C(O)O-alquilo inferior, -C(O)CH₂O-alquilo inferior o es cicloalquilo, -CH₂-cicloalquilo o -C(O)-cicloalquilo, en los que los grupos cicloalquilo se sustituyen opcionalmente con alquilo inferior o es -C(O)-heterocicloalquilo o heterocicloalquilo o es heteroarilo, sustituyendo opcionalmente los grupos heterocicloalquilo o heteroarilo con halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, C(O)NH-alquilo inferior, C(O)NH₂, C(O)-alquilo inferior, S(O)₂-alquilo inferior o ciano,

40

Z es -O-,

45

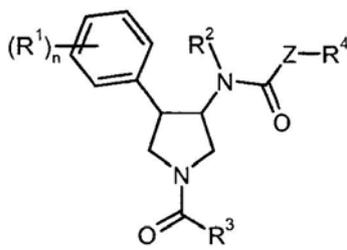
R⁴ es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior sustituido con cicloalquilo, (CH₂)_{2,3}-O-alquilo inferior, CH(CH₃)CH₂-O-alquilo inferior, (CH₂)_qCN, biciclo[2.2.1]heptanilo, (CH₂)_q-cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo inferior, alquilo inferior

sustituido con halógeno, alcoxi inferior o con halógeno, o es $(CH_2)_q$ -heterocicloalquilo o es $(CH_2)_q$ -arilo, CH(alquilo inferior)-arilo, CH(cicloalquil)-arilo, o es $(CH_2)_q$ -heteroarilo, en los que los anillos heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, $S(O)_2$ -alquilo inferior, ciano or con alcoxi inferior, q es 0, 1 ó 2,

5 o una sal farmacéuticamente activa de los mismos.

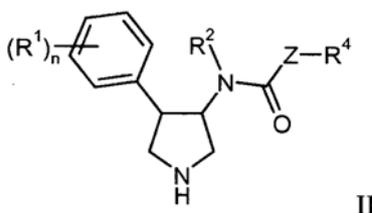
Los compuestos preferentes de fórmula I son aquellos en los que R^2 es metilo.

10 Los presentes compuestos de fórmula I:

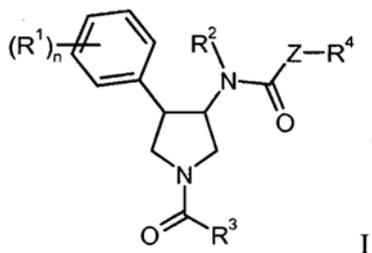


15 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse mediante procedimientos descritos posteriormente, que comprenden:

a) acoplar un compuesto de fórmula II:

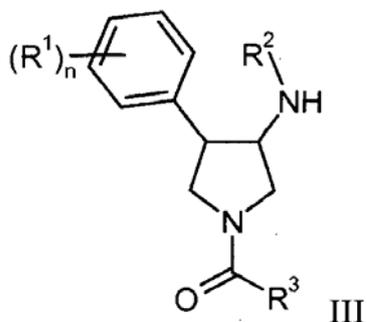


20 con un cloruro de carbamoilo, cloruro ácido o ácido carboxílico adecuado, proporcionando un compuesto de fórmula I:

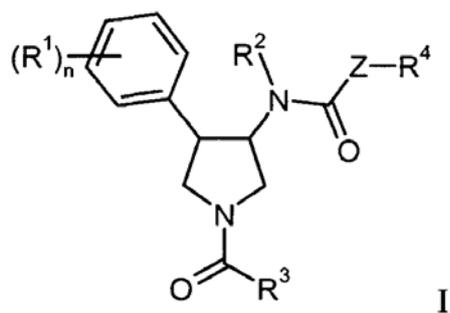


en la que los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y Z y n son tal como se ha definido anteriormente.

25 y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o b) acoplar un compuesto de fórmula III:



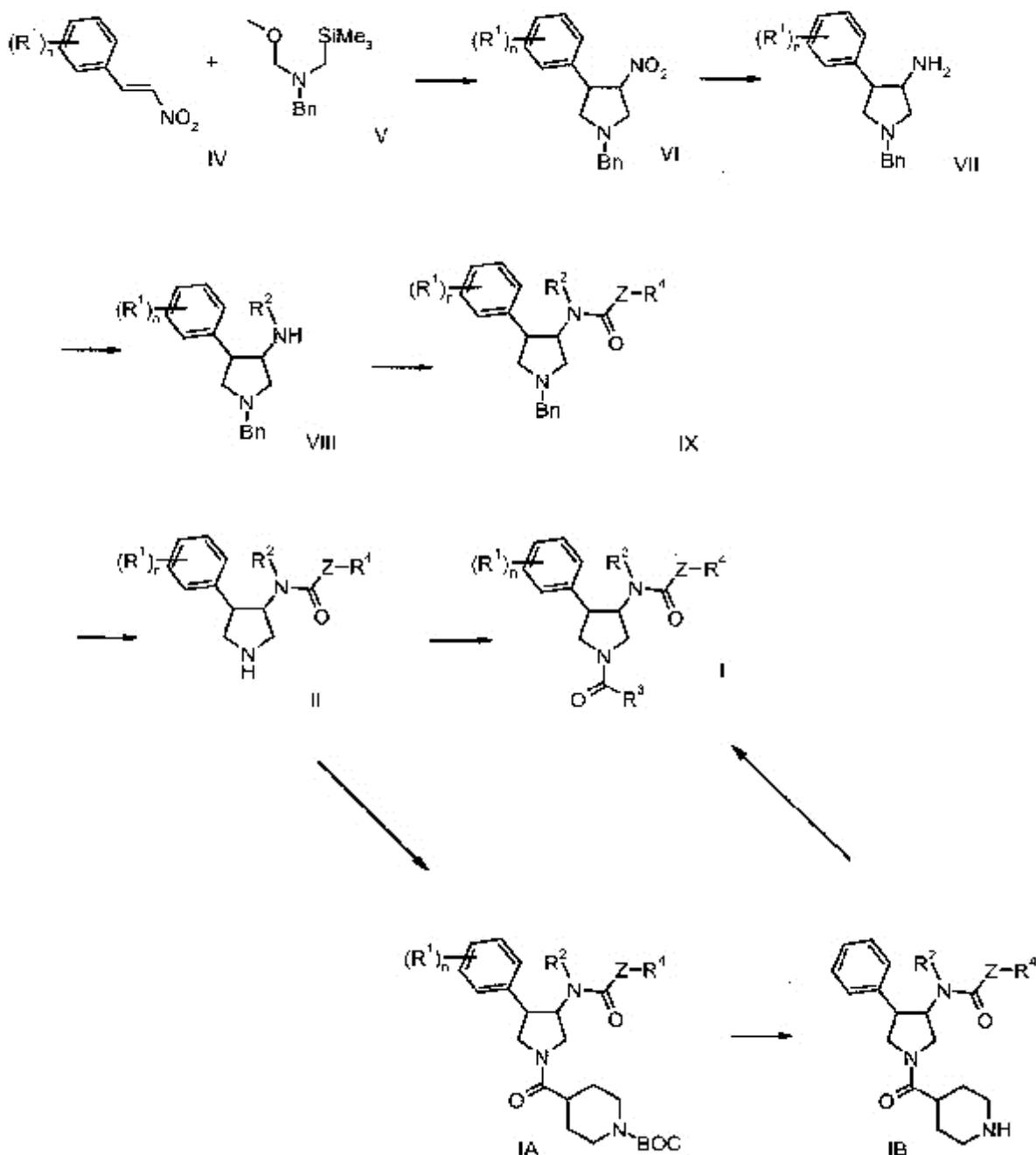
con un cloroformato correspondiente, anhídrido ácido o una mezcla de trifosgeno y el alcohol o la amina correspondiente, proporcionando un compuesto de fórmula I:



5 en la que los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y Z y n son tal como se ha definido anteriormente y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los Esquemas 1 y 2 siguientes describen los procedimientos de preparación de compuestos de fórmula I en mayor detalle. El material de partida de fórmula II es un compuesto conocido y puede prepararse según métodos conocidos de la técnica.

Esquema 1

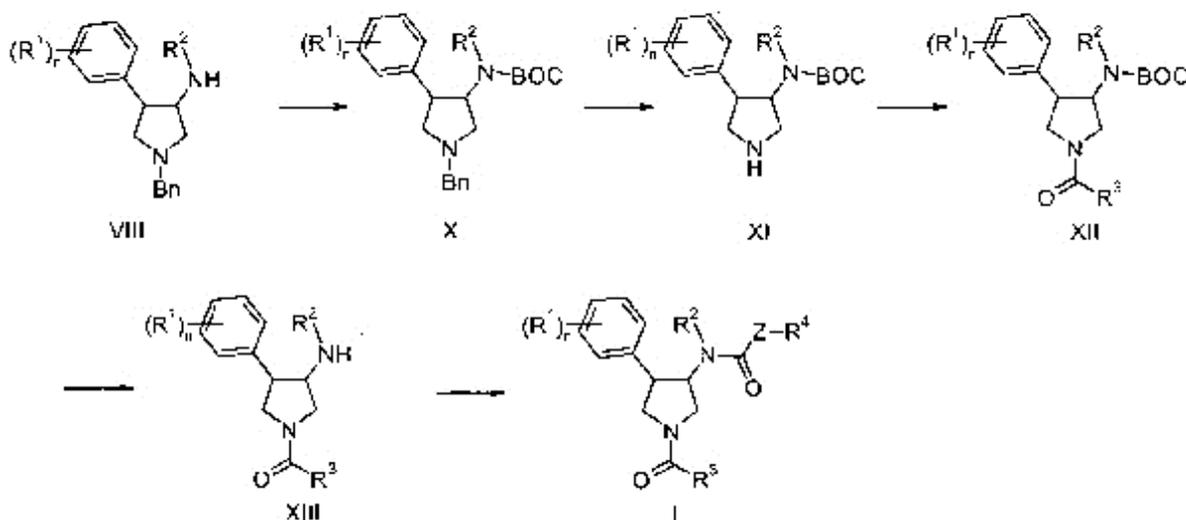


en la que los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y Z son tal como se ha definido anteriormente.

- 5 Según el Esquema 1, la pirrolidina 3,4-disustituida VI se prepara mediante una cicloadición 1,3-dipolar estereoespecífica entre el derivado 2-nitroestireno IV y la azometín-ilida generada in situ a partir de N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina V en presencia de una cantidad catalítica de ácido, tal como TFA. La reducción de la fracción nitro de VI utilizando condiciones estándares, por ejemplo $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, rinde VII. La fracción amino de VII seguidamente se alquila, produciendo VIII. La reacción de VIII con un anhídrido ácido, cloroformato o una mezcla de trifosgeno y un alcohol o una amina en presencia de una base proporciona IX. A continuación se llevó a cabo una N-desbencilación selectiva utilizando varios procedimientos conocidos que son compatibles con los patrones de sustitución de los anillos aromáticos, proporcionando II. Finalmente, se prepararon derivados I mediante un acoplamiento con un cloruro de carbamoilo, cloruro ácido o ácido carboxílico adecuado. Alternativamente, la
- 10

pirrolidina **II** se acopla con el ácido correspondiente, proporcionando un compuesto de fórmula **IA** que puede desprotegerse, proporcionando la piperidina de fórmula **IB**, que puede derivatizarse adicionalmente con el fin de obtener compuestos finales de fórmula **I**.

Esquema 2



5

en la que los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y Z son tal como se ha definido anteriormente.

Según el Esquema 2, la amina secundaria de los intermediarios **VII** puede protegerse, por ejemplo, con un grupo Boc, proporcionando un compuesto de fórmula **X**, seguido de una desbencilación selectiva para producir **XI**. A continuación, el acoplamiento con un cloruro de carbamoilo, cloruro ácido o ácido carboxílico adecuado proporciona **XII**. La desprotección con TFA proporciona la amina libre **XIII**, que tras la reacción con un anhídrido ácido, clorofornato o una mezcla de trifosgeno y un alcohol o una amina en presencia de una base proporciona derivados de fórmula **I**.

15 Ejemplo 1

terc-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

20 a) *rac*-(3R,4S)-1-Bencil-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-nitro-pirrolidina

Una solución de N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina (32,50 g, 0,135 moles) en CH_2Cl_2 (70 ml) se añadió gota a gota, durante un periodo de 30 minutos, a una solución bajo agitación de 1,2-dicloro-4-((E)-2-nitrovinil)-benceno (19,60 g, 0,09 moles) y ácido trifluoroacético (1,54 ml, 0,013 moles) en CH_2Cl_2 (160 ml) a $0^\circ C$. Se retiró el baño de hielo y la solución se agitó a $25^\circ C$ durante 48 h adicionales. A continuación, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2 , EtOAc/H 1:5), proporcionando 25,0 g (79%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. EM-IEP m/e: 351,0 ($M+H^+$).

30 b) *rac*-(3S,4R)-1-Bencil-3-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-ilamina

A una solución bajo agitación de *rac*-(3R,4S)-1-bencil-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-nitropirrolidina (11,60 g, 33,0 mmoles) en EtOAc (200 ml) se añadió en una porción $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (37,26 g, 0,165 moles). A continuación, la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 4 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se separaron las sales mediante filtración y se extrajo el producto con EtOAc. A continuación se secaron las fases orgánicas sobre Na_2SO_4 y la concentración bajo vacío proporcionó 5,7 g (54%) de *rac*-(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-ilamina en forma de un aceite amarillo. Seguidamente el producto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. EM-IEP m/e: 321,2 ($M+H^+$).

40 c) *rac*-[(3S,4R)-1-Bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina

A una solución de *rac*-(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-ilamina (0,54 g, 1,68 mmoles) en THF (5 ml) se añadió una solución de K_2CO_3 (0,46 g, 3,36 mmoles) en H_2O (3 ml). Tras 10 minutos, se añadió clorofornato de etilo

(0,18 ml, 1,85 mmoles) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 2 h adicionales. A continuación, se extrajo el intermediario carbamato con Et₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, proporcionando un aceite viscoso. Se añadió el aceite a THF (5 ml) y se añadió una solución de borano en THF (1 m) (6,7 ml). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 65°C durante la noche, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inhibió cuidadosamente con HCl conc. (5 ml). A continuación, la mezcla se calentó a 80°C durante 2 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró al vacío, se diluyó con Et₂O (20 ml) y se neutralizó con una solución acuosa de NaHCO₃. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y el producto se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1), proporcionando 0,29 g (51%) de *rac*-[(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-amina en forma de un aceite incoloro. EM-IEP m/e: 335,3 (M+H⁺).

d) *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

A una solución de *rac*-[(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina (2,85 g, 8,50 mmoles) en diclorometano (29 ml) se añadió a temperatura ambiente trietilamina (2,4 ml, 17,0 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,10 g, 0,85 mmoles) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,04 g, 9,35 mmoles). La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml), las capas acuosas se extrajeron con diclorometano (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo=100:0 a 60:40) proporcionó el compuesto del título (3,52 g, 95%) en forma de aceite marrón pálido. EM m/e: 435,2 [M+H]⁺.

e) *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

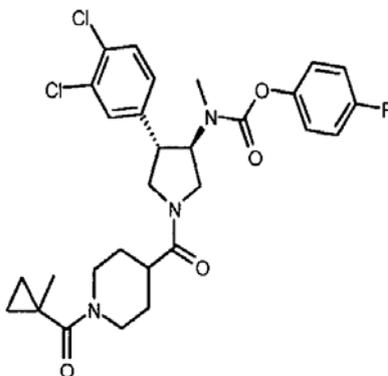
A una solución de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (3,50 g, 8,04 mmoles) en tolueno (50 ml) se añadió bajo una atmósfera de nitrógeno N,N-diisopropil-etilamina (1,86 ml, 10,9 mmoles). El matraz se enfrió en un baño de agua y se añadió clorofornato de 1-cloroetilo (1,14 ml, 10,5 mmoles) durante 2 min. Tras agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la solución se dejó en reposo durante la noche a 5°C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Tras la adición de metanol (50 ml) se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La concentración proporcionó el compuesto del título (2,95 g, 99%) en forma de un aceite marrón pálido. EM m/e: 345,1 [M+H]⁺.

f) *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

A una solución de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (2,78 g, 7,56 mmoles) en DMF (28 ml) se añadió a 0°C N,N-diisopropil-etilamina (8,26 ml, 48,2 mmoles), ácido 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carboxílico (2,78 g, 8,04 mmoles), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (3,67 g, 9,65 mmoles). La solución resultante se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Tras diluir con EtOAc (50 ml), la solución se lavó dos veces con agua (50 ml) y solución hipersalina (50 ml). Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. La concentración y la purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:metanol=80:20:0 a 0:90:10) proporcionó el compuesto del título (3,06 g, 75%) en forma de una espuma marrón pálido. EM m/e: 538,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



a) *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-[1-(1-metil-ciclopropil)-metanona

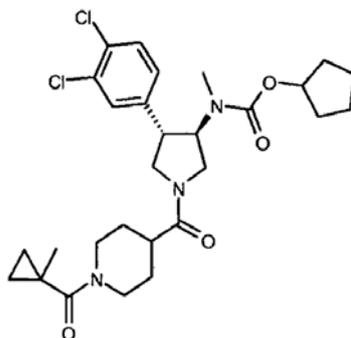
Bajo una atmósfera de nitrógeno a una solución de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (3,02 g, 5,61 mmoles) en diclorometano (30 ml) se añadió a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (4,3 ml, 56 mmoles) y se agitó durante 20 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se añadió lentamente a una solución acuosa de carbonato sódico (1 M, 60 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con solución hipersalina (50 ml). Las capas acuosas se extrajeron con diclorometano (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:metanol=50:50:0 a 0:90:10) proporcionó el compuesto del título (1,79 g, 73%) en forma de un aceite marrón pálido. EM m/e: 338,3 [M+H]⁺.

b) 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

A una solución de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona (50 mg, 0,11 mmoles) en diclorometano (1 ml) se añadieron N,N-diisopropil-etilamina (29 ml, 0,17 mmoles), clorofornato de 4-fluorofenilo (19 ml, 0,15 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico (1 M, 10 ml). Las capas acuosas se extrajeron con diclorometano (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo=100:0 a 90:10) proporcionó el compuesto del título (45 mg, 68 %) en forma de aceite marrón pálido. EM m/e: 576,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

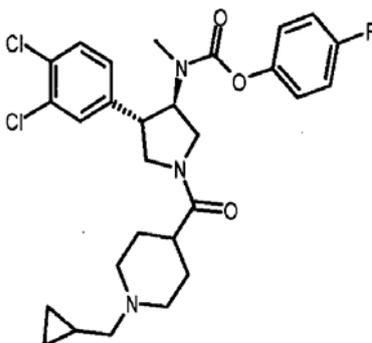
Ciclopentil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa b), se preparó el compuesto del título, ciclopentil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando clorofornato de ciclopentilo en lugar de clorofornato de 4-fluorofenilo y se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM m/e: 550,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

a) 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



a) *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa f), se preparó el compuesto del título, *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 1-(1-ciclopropilmetil)-piperidín-4-carboxílico en lugar de ácido 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carboxílico, y se obtuvo en forma de un aceite marrón que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

b) *rac*-(1-Ciclopropilmetil-piperidín-4-il)-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-metanona

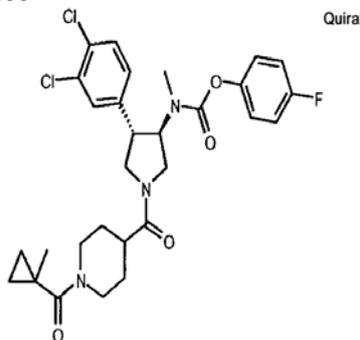
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa a), se preparó el compuesto del título, *rac*-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-il)-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-metanona a partir de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y se obtuvo en forma de un aceite marrón. EM m/e: 410,2 [M+H]⁺.

c) 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa b), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico a partir de *rac*-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-il)-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-metanona en lugar de *rac*-[4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il]-1-(1-metilciclopropil)-metanona y se obtuvo en forma de un aceite amarillo pálido. EM m/e: 548,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

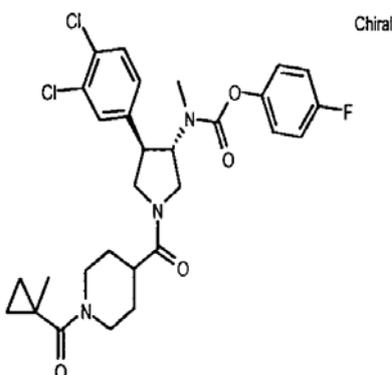
4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



y

Ejemplo 6

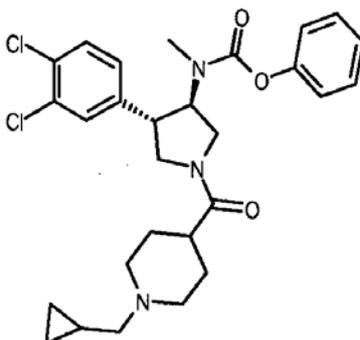
4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Se sometió 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (EM (m/e): 576,2 [M+H]⁺) en forma de una espuma blanca y 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (EM (m/e): 576,2 [M+H]⁺) en forma de una espuma blanca.

Ejemplo 7

10 **Fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**

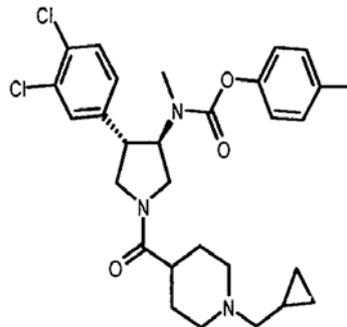


15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa b), se preparó el compuesto del título, fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico a partir de *rac*-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-il)-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-metanona en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metilciclopropil)-metanona utilizando cloroformato de fenilo en lugar de cloroformato de fluorofenilo y se obtuvo en forma de un aceite incoloro. EM m/e: 530,2 [M]⁺.

20

Ejemplo 8

p-Tolil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

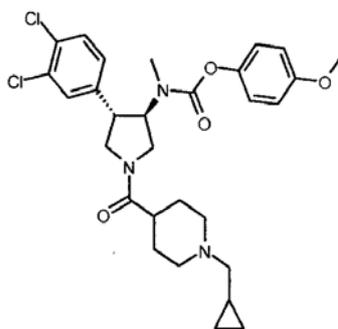


25

30 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa b), se preparó el compuesto del título, fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico a partir de *rac*-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-il)-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-metanona en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metilciclopropil)-metanona utilizando p-tolilcloroformato en lugar de cloroformato de fluorofenilo y se obtuvo en forma de un aceite incoloro. EM m/e: 544,2 [M]⁺.

Ejemplo 9

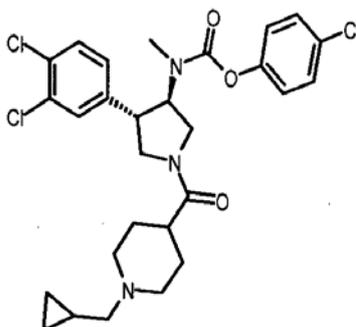
35 **4-metoxi-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa b), se preparó el compuesto del título, 4-metoxi-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico a partir de *rac*-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-il)-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-metanona en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metilciclopropil)-metanona utilizando cloroformato de 4-metoxifenilo en lugar de cloroformato de fluorofenilo y se obtuvo en forma de un aceite incoloro. EM m/e: 560,2 [M]⁺.

10 Ejemplo 10

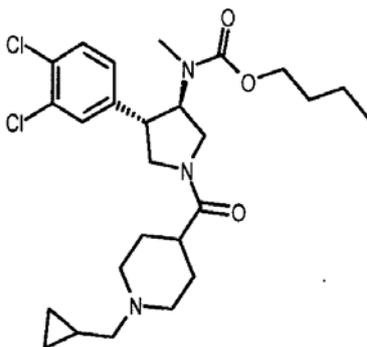
4-Cloro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa b), se preparó el compuesto del título, 4-cloro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico a partir de *rac*-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-il)-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-metanona en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metilciclopropil)-metanona utilizando cloroformato de 4-clorofenilo en lugar de cloroformato de fluorofenilo y se obtuvo en forma de un aceite incoloro. EM m/e: 564,2 [M]⁺.

25 Ejemplo 11

Butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

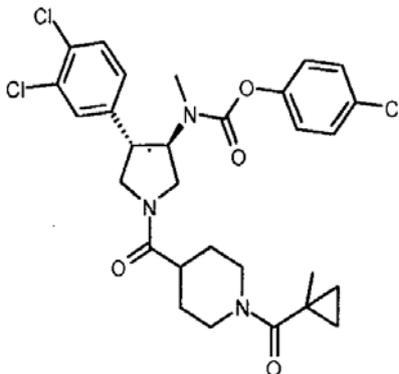


30

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa b), se preparó el compuesto del título, butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico a partir de *rac*-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-il)-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-metanona en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metilciclopropil)-metanona utilizando cloroformato de butilo en lugar de cloroformato de fluorofenilo y se obtuvo en forma de un aceite incoloro. EM m/e: 510,4 [M]⁺.

Ejemplo 12

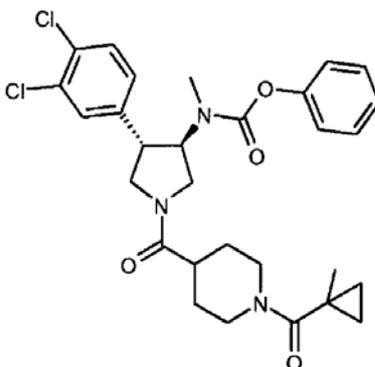
10 **4-Cloro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa b), se preparó el compuesto del título, 4-clorofenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando cloroformato de 4-clorofenilo en lugar de cloroformato de 4-fluorofenilo y se obtuvo en forma de una espuma blanca. EM m/e: 592,3 [M]⁺.

20 Ejemplo 13

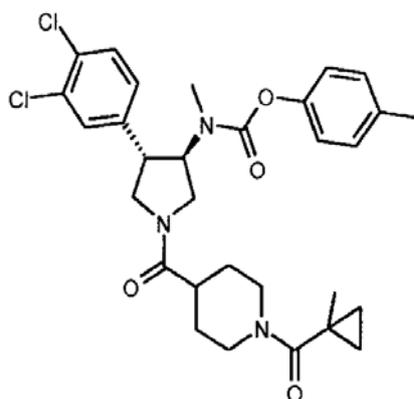
Fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



25
30 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa b), se preparó el compuesto del título, fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando cloroformato de fenilo en lugar de cloroformato de 4-fluorofenilo y se obtuvo en forma de una espuma marrón pálido. EM m/e: 558,0 [M]⁺.

Ejemplo 14

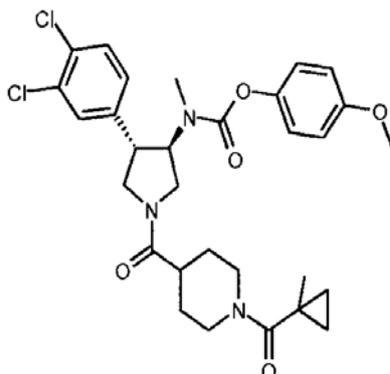
35 **p-Tolil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa b), se preparó el compuesto del título, p-tolil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando clorofornato de p-tolilo en lugar de clorofornato de 4-fluorofenilo y se obtuvo en forma de una espuma marrón pálido. EM m/e: 572,2 [M]⁺.

Ejemplo 15

10 **p-Metoxifenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**

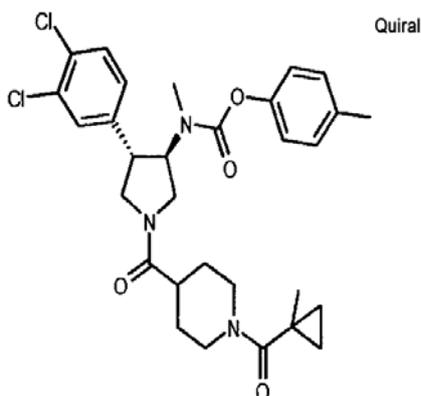


15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa b), se preparó el compuesto del título, p-metoxifenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando clorofornato de p-metoxifenilo en lugar de clorofornato de 4-fluorofenilo y se obtuvo en forma de una espuma marrón pálido. EM m/e: 588,2 [M]⁺.

20

Ejemplo 16

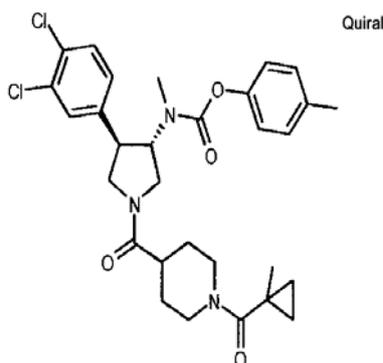
25 **p-Tolil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



y

Ejemplo 17

5 **p-Tolil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**

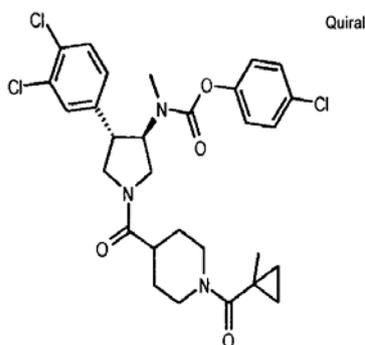


10 Se sometió p-tolil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo p-tolil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 572,3 [M+H]⁺) en forma de una espuma blanquecina y p-tolil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 572,3 [M]⁺) en forma de un aceite incoloro.

15

Ejemplo 18

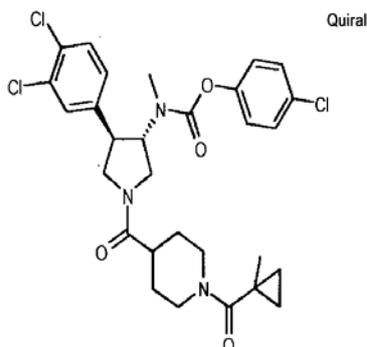
20 **4-Clorofenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



y

Ejemplo 19

25

4-Clorofenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

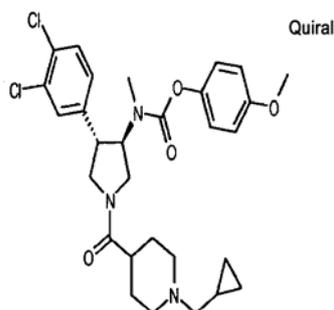
5

Se sometió 4-cloro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo 4-cloro-fenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 592,3 [M+H]⁺) en forma de una espuma blanquecina y 4-clorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 592,3 [M]⁺) en forma de una espuma blanquecina.

10

Ejemplo 20

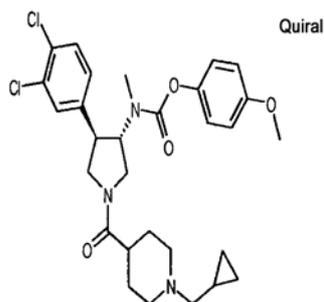
15

4-metoxi-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

20 y

Ejemplo 21

25

4-metoxi-fenil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

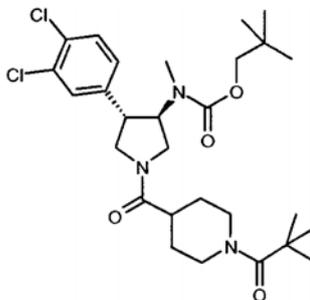
30

Se sometió 4-metoxi-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo 4-metoxi-fenil-éster de ácido {(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 560,2

[M]⁺) en forma de un aceite incoloro y 4-metoxi-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (EM (m/e): 560,2 [M]⁺) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo 22

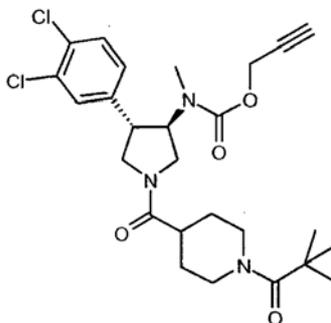
5 **2,2-Dimetil-propil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa b), se preparó el compuesto del título, 2,2-dimetil-propil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando cloroformato de neopentilo en lugar de cloroformato de 4-fluorofenilo y se obtuvo en forma de una espuma amarilla. EM m/e: 552,3 [M]⁺.

Ejemplo 23

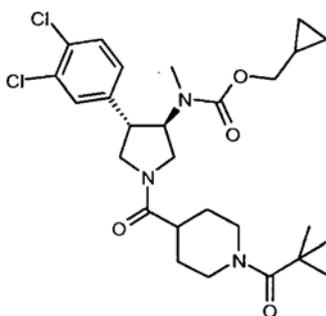
20 **Prop-2-inil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa b), se preparó el compuesto del título, prop-2-inil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando cloroformato de propargilo en lugar de cloroformato de 4-fluorofenilo y se obtuvo en forma de una espuma amarilla. EM m/e: 552,3 [M]⁺.

Ejemplo 24

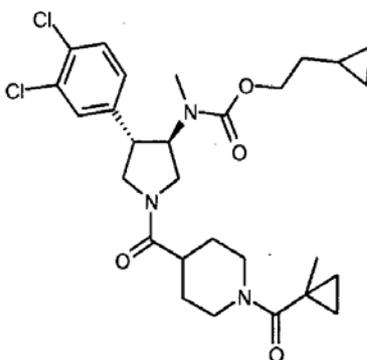
30 **Ciclopropilmetil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



A una solución de 1,1'-carbonil-diimidazol (102 mg, 0,627 mmoles) en dioxano (1 ml) se añadió hidroximetilciclopropano (55 ml, 0,68 mmoles). Tras agitar durante 15 min a temperatura ambiente se añadió *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metilciclopropil)-metanona (50 mg, 0,11 mmoles) y la solución se irradió en un microondas durante 900 s a 170°C y durante 1.800 s a 200°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se lavó con agua (15 ml) y solución hipersalina (15 ml). Las capas orgánicas se extrajeron con acetato de etilo, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación mediante cromatografía (SiO₂, acetato de etilo:metanol=100:0 a 85:15) proporcionó el compuesto del título (21 mg, 34%) en forma de un aceite marrón pálido. EM m/e: 536,4 [M]⁺.

Ejemplo 25

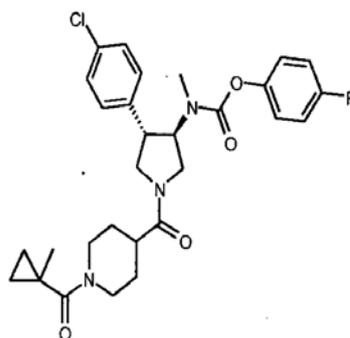
2-Ciclopropil-etil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



A una solución de trifosgeno (68 mg, 0,23 mmoles) en diclorometano (0,5 ml) se añadió 2-ciclopropiletanol (69 mg, 0,80 mmoles). Tras agitar la solución durante 45 min a temperatura ambiente, se añadió N,N-diisopropiletilamina (156 ml, 0,912 mmoles) y *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metilciclopropil)-metanona (50 mg, 0,11 mmoles) y la solución se agitó durante 3 d a temperatura ambiente. Se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se lavó con carbonato sódico acuoso (1 M, 15 ml) y solución hipersalina (15 ml). Las capas acuosas se extrajeron con acetato de etilo, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación mediante cromatografía (SiO₂, acetato de etilo:metanol=100:0 a 80:20) proporcionó el compuesto del título (59 mg, 94%) en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 550,3 [M]⁺.

Ejemplo 26

4-Fluorofenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



a) rac-(3S,4R)-1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-4-nitro-pirrolidina

5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa a), se preparó el compuesto del título, *rac*-(3S,4R)-1-bencil-3-(4-clorofenil)-4-nitropirrolidina a partir de 1-cloro-4-((E)-2-nitrovinil)-benceno en lugar de 1,2-dicloro-4-((E)-2-nitrovinil)-benceno y se obtuvo en forma de un aceite rosa pálido. EM m/e: 317,1 [M]⁺.

b) rac-(3S,4R)-1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-pirrolidín-3-ilamina

10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa b), se preparó el compuesto del título, *rac*-(3R,4S)-1-bencil-3-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-ilamina a partir de *rac*-(3S,4R)-1-bencil-3-(4-clorofenil)-4-nitropirrolidina en lugar de *rac*-(3R,4S)-1-bencil-3-(3,4-diclorofenil)-4-nitropirrolidina y se obtuvo en forma de un aceite marrón pálido. EM m/e: 287,1 [M+H]⁺.

15 c) rac-[(3RAS)-1-Bencil-4-(4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina

20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa c), se preparó el compuesto del título, *rac*-(3R,4S)-1-bencil-3-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina a partir de *rac*-(3R,4S)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-ilamina en lugar de *rac*-(3S,4R)-1-bencil-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-ilamina y se obtuvo en forma de un aceite incoloro. EM m/e: 301,2 [M+H]⁺.

d) terc-butil-éster de ácido rac-[(3RAS)-1-bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa d), se preparó el compuesto del título, *terc*-butil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-1-bencil-3-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina en lugar de *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina y se obtuvo en forma de una espuma blanca. EM m/e: 401,3 [M+H]⁺.

e) terc-butil-éster de ácido rac-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

30 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa e), se preparó el compuesto del título, *terc*-butil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y se obtuvo en forma de un aceite marrón. EM m/e: 311,2 [M+H]⁺.

f) terc-butil-éster de ácido rac-{(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

40 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa f), se preparó el compuesto del título, *terc*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-{4-[(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y se obtuvo en forma de una espuma marrón pálido. EM m/e: 504,3 [M]⁺.

g) rac-{4-[(3S,4R)-3-(4-Cloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona

50 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa a), se preparó el compuesto del título, *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona a partir de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-

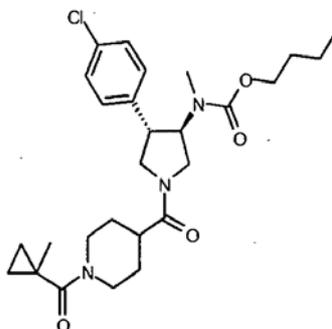
ciclopropano-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il)-metil-carbámico y se obtuvo en forma de una espuma marrón pálido. EM m/e: 404,4 [M+H]⁺.

h) 4-Fluorofenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il)-metil-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa b), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il)-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona y se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido. EM m/e: 542,3 [M]⁺.

Ejemplo 27

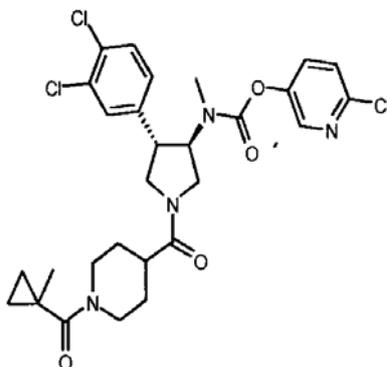
Butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il)-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa b), se preparó el compuesto del título, butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il)-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando cloroformato de butilo en lugar de cloroformato de 4-fluorofenilo y se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido. EM m/e: 504,2 [M]⁺.

Ejemplo 28

6-Cloro-piridín-3-il-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il)-metil-carbámico

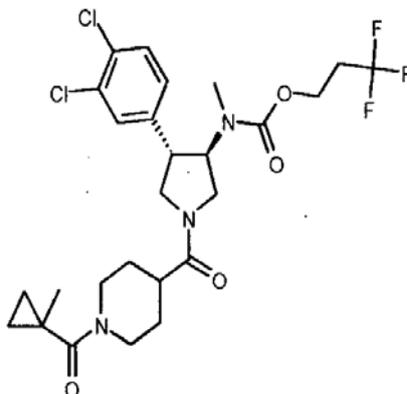


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 6-cloro-piridín-3-il-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il)-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 2-cloro-5-hidroxipiridina en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de una espuma marrón pálido. EM m/e: 593,2 [M]⁺.

Ejemplo 29

3,3,3-Trifluoro-propil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

5



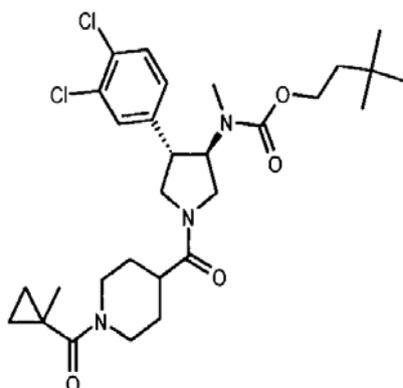
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 3,3,3-trifluoropropil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 3,3,3-trifluoro-1-propanol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de una espuma amarilla. EM m/e: 578,2 [M]⁺.

10

Ejemplo 30

3,3-Dimetil-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

15



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 3,3-dimetil-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 3,3-dimetil-1-butanol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido. EM m/e: 566,3 [M]⁺.

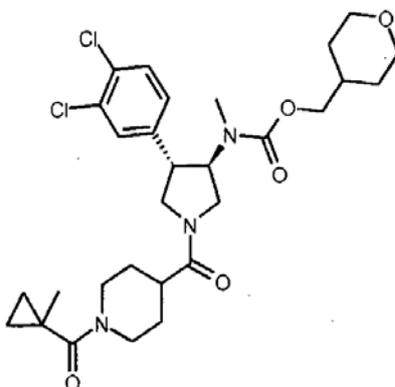
20

25

Ejemplo 31

Tetrahidro-pirán-4-ilmetil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

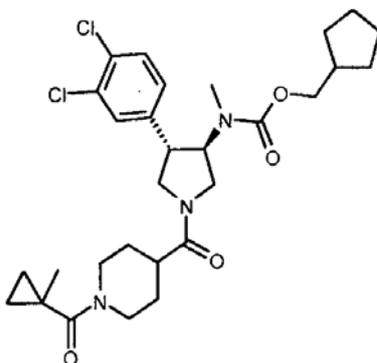
30



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, tetrahidro-pirán-4-ilmetil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando tetrahidro-2H-pirán-4-ilmetanol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido. EM m/e: 580,2 [M]⁺.

10 Ejemplo 32

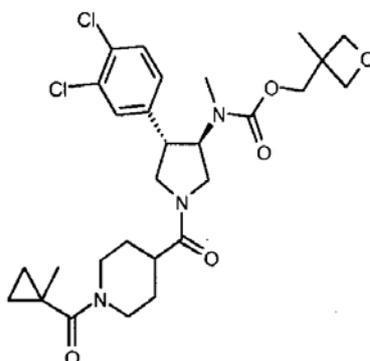
Ciclopentilmetil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, ciclopentilmetil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando ciclopentanometanol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido. EM m/e: 566,3 [M]⁺.

20 Ejemplo 33

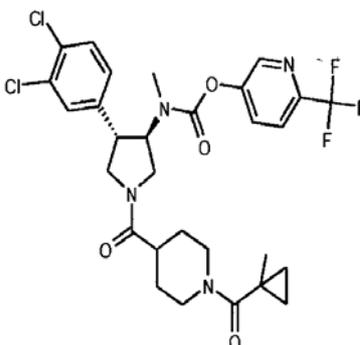
25 **3-Metil-oxetán-3-ilmetil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 3-metil-oxetán-3-ilmetil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 3-metil-3-oxetán-metanol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido. EM m/e: 566,5 [M]⁺.

Ejemplo 34

10 **6-Trifluorometil-piridín-3-il-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**

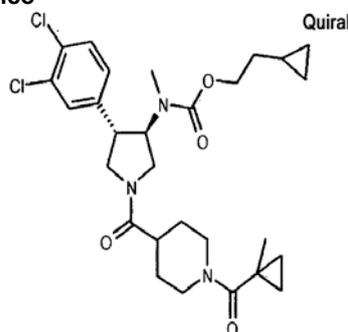


15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 6-trifluorometil-piridín-3-il-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 6-(trifluorometil)piridín-3-ol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de un aceite marrón pálido. EM m/e: 627,2 [M]⁺.

20

Ejemplo 35

2-Ciclopropil-etil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

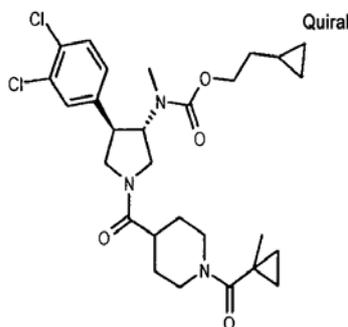


25

y

Ejemplo 36

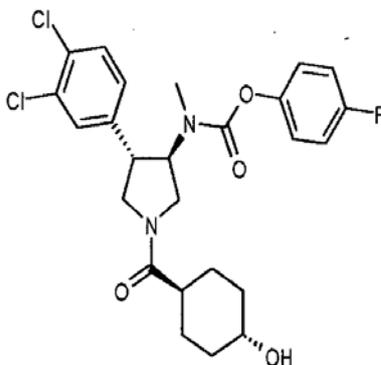
2-Ciclopropil-etil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



5 Se sometió 2-ciclopropil-etil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo 2-ciclopropil-etil-éster de ácido {(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 550,3 [M]⁺) en forma de un aceite marrón pálido y 2-ciclopropil-etil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (EM (m/e): 550,3 [M]⁺) en forma de un aceite marrón pálido.

Ejemplo 37

15 **4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



20 a) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa b), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico a partir de *rac*-[(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-1-(1-metilciclopropil)-metanona y se obtuvo en forma de un aceite incoloro. EM m/e: 473,1 [MH]⁺.

30 b) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

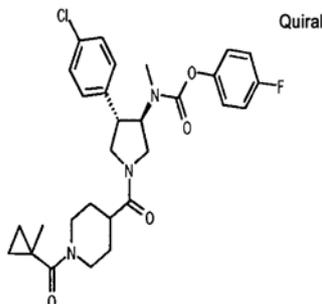
35 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa e), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y se obtuvo en forma de una espuma marrón pálido. EM m/e: 383,1 [M]⁺.

c) 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa f), se preparó el compuesto del título, 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(trans-4-hidroxi-ciclohexanocarboxil)-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico en lugar de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico utilizando ácido trans-4-hidroxiciclohexanocarboxílico en lugar ácido 1-(1-metil-ciclopropanocarboxil)-piperidín-4-carboxílico en forma de un aceite marrón pálido. EM m/e: 509,3 [M]⁺.

Ejemplo 38

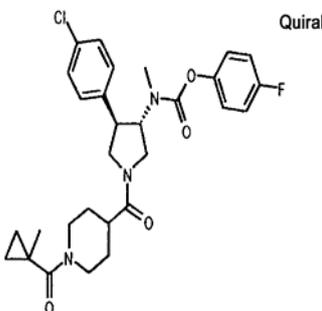
10 **4-Fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarboxil)-piperidín-4-carboxil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



y

15 **Ejemplo 39**

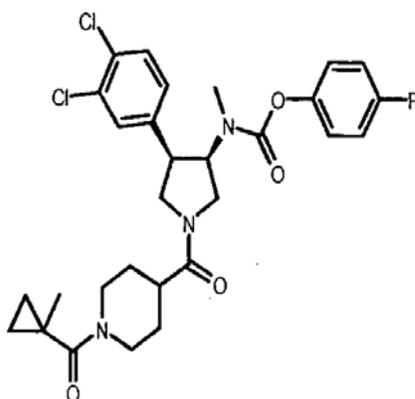
20 **4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarboxil)-piperidín-4-carboxil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



25 Se sometió 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarboxil)-piperidín-4-carboxil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarboxil)-piperidín-4-carboxil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 542,2 [M]⁺) en forma de una espuma blanca y 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarboxil)-piperidín-4-carboxil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 542,2 [M]⁺) en forma de una espuma blanca.

30 **Ejemplo 40**

4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarboxil)-piperidín-4-carboxil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



a) rac-[(3R,4R)-1-Bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina

5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa c), se preparó el compuesto del título, *rac*-(3R,4S)-1-bencil-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina a partir de *rac*-(3R,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina en lugar de *rac*-(3S,4R)-1-bencil-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina y se obtuvo en forma de un aceite marrón pálido. EM m/e: 335,2 [M]⁺.

10 b) terc-butil-éster de ácido rac-[(3R,4R)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa d), se preparó el compuesto del título, *terc*-butil-éster de ácido *rac*-(3R,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *rac*-(3R,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina en lugar de *rac*-(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina y se obtuvo en forma de un aceite marrón pálido. EM m/e: 435,2 [M]⁺.

15

c) terc-butil-éster de ácido rac-[(3R,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa e), se preparó el compuesto del título, *terc*-butil-éster de ácido *rac*-(3R,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-(3R,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y se obtuvo en forma de un aceite marrón. EM m/e: 345,1 [M]⁺.

20

25 d) terc-butil-éster de ácido rac-[(3R,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

30 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa f), se preparó el compuesto del título, *terc*-butil-éster de ácido *rac*-(3R,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-(3R,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropano-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y se obtuvo en forma de un aceite marrón. EM m/e: 538,3 [M]⁺.

30

e) rac-4-[(3R,4R)-3-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona

35 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa a), se preparó el compuesto del título, *rac*-(4-[(3R,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona a partir de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-(3R,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropano-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y se obtuvo en forma de un aceite marrón. EM m/e: 438,2 [M]⁺.

40

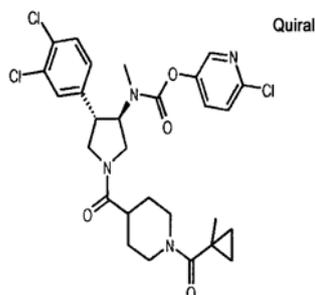
f) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido rac-[(3R,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

45 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa b), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-(3R,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *rac*-(4-[(3R,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando *rac*-(4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metil-aminopirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona y se obtuvo en forma de un aceite marrón. EM m/e: 576,3 [M+H]⁺.

50

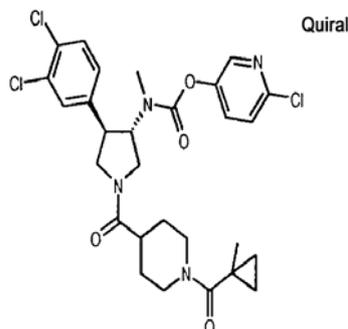
Ejemplo 41

5 **6-Cloro-piridín-3-il-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



Ejemplo 42

10 **6-Cloro-piridín-3-il-éster de ácido *rac*-{(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**

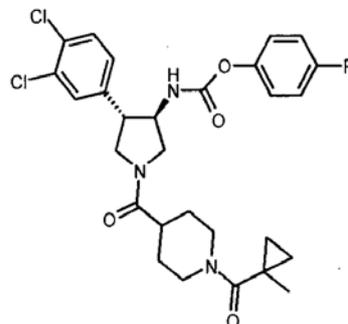


15 Se sometió 6-cloro-piridín-3-il-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo 6-cloro-piridín-3-il-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 593,2 [M]⁺) en forma de una espuma blanquecina y 6-cloropiridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 593,2 [M]⁺) en forma de una espuma blanquecina.

20

Ejemplo 43

25 **4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-carbámico**



30 a) *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico

A una solución de *rac*-(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-ilamina (30,64 g, 0,095 mmoles) en diclorometano (300 ml) se añadió N,N-diisopropil-etilamina (32,65 ml, 0,191 moles) y 4-dimetilaminopiridina (1,17 g,

0,010 moles). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (24,98 g, 0,114 mmoles) en 2 partes. Tras agitar durante 2 h a dicha temperatura, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla resultante se concentró y se purificó mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo=75:25), proporcionando el compuesto del título (5,82 g, 14%) en forma de un sólido amarillo pálido. EM m/e: 421,1 [M]⁺.

b) *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa e), se preparó el compuesto del título, *tert*-butil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico en lugar de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y se obtuvo en forma de un sólido marrón pálido. EM m/e: 331,1 [M+H]⁺.

c) *tert*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa f), se preparó el compuesto del título, *tert*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-carbámico a partir de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico en lugar de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y se obtuvo en forma de una espuma marrón pálido. EM m/e: 524,1 [M]⁺.

d) *rac*-{4-[(3R,4S)-3-Amino-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona

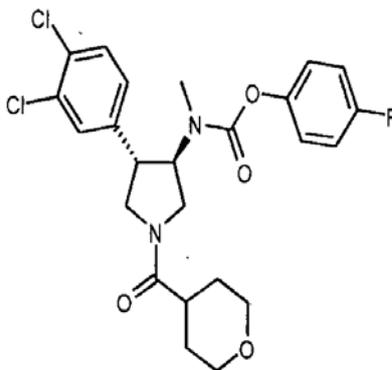
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa a), se preparó el compuesto del título, *rac*-{4-[(3R,4S)-3-amino-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona a partir de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropano-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y se obtuvo en forma de una espuma marrón pálido. EM m/e: 424,2 [M+H]⁺.

e) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa b), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3R,4S)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona y se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido. EM m/e: 562,0 [M]⁺.

Ejemplo 44

4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(tetrahidropirán-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



a) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa b), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico a partir de *rac*-[(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metilciclopropil)-metanona y se obtuvo en forma de un aceite incoloro. EM m/e: 473,1 [M]⁺.

b) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

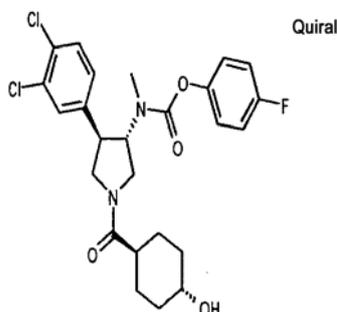
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa e), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y se obtuvo en forma de una espuma marrón pálido. EM m/e: 383,1 [M]⁺.

c) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(tetrahidropirán-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

A una solución de ácido tetrahidropirán-4-il-carboxílico (51 mg, 0,39 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió a temperatura ambiente tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (114 mg, 0,36 mmoles) y N,N-diisopropil-etilamina (125 mg, 0,97 mmoles). Tras agitar durante 15 min a dicha temperatura, se añadió una solución de 4-fluoro-fenil-éster de *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (124 mg, 0,32 moles) en DMF (1 ml) y se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con carbonato sódico acuoso (1 M, 10 ml), agua (10 ml) y solución hipersalina (10 ml). Las capas acuosas se extrajeron con acetato de etilo (10 ml) y las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación mediante cromatografía (SiO₂, acetato de etilo:metanol=98:2 a 85:15) proporcionó el compuesto del título (92 mg, 57%) en forma de un aceite blanco. EM m/e: 495,3 [M]⁺.

Ejemplo 45

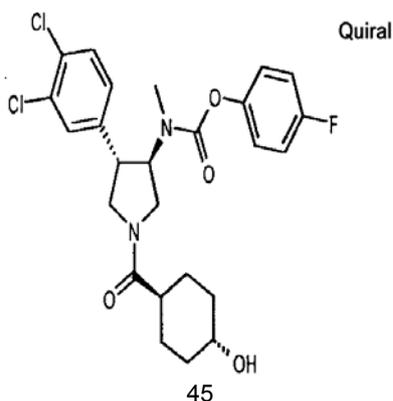
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



y

Ejemplo 46

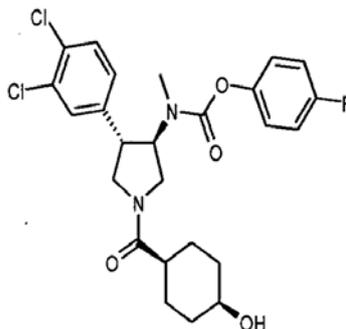
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Se sometió 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(trans-4-hidroxi-ciclohexanocarboxil)-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(trans-4-hidroxi-ciclohexanocarboxil)-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 509,3 [M+H]⁺) en forma de una espuma blanquecina y 4-fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(trans-4-hidroxi-ciclohexanocarboxil)-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 509,3 [M]⁺) en forma de una espuma blanquecina.

Ejemplo 47

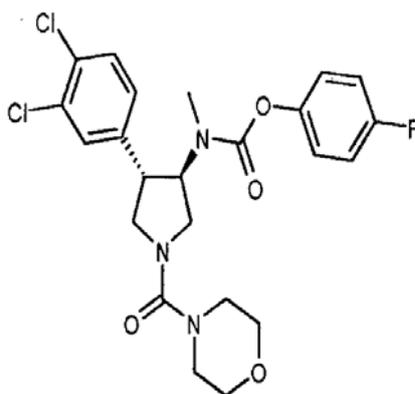
10 4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(*cis*-4-hidroxi-ciclohexanocarboxil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(*cis*-4-hidroxi-ciclohexanocarboxil)-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carboxil]-piperidín-1-il}-(1-metilciclopropil)-metanona utilizando ácido *cis*-4-hidroxyciclohexanocarboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se
20 obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 509,2 [M]⁺.

Ejemplo 48

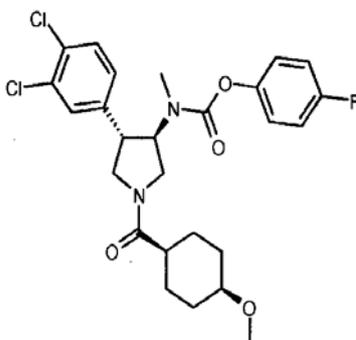
25 4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(morfolín-4-carboxil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



30 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa b), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(morfolín-4-carboxil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carboxil]-piperidín-1-il}-(1-metilciclopropil)-metanona utilizando cloruro de morfolín-4-carboxilo en lugar de clorofornato de fluorofenilo y se obtuvo en forma de un aceite
35 incoloro. EM m/e: 496,2 [M]⁺.

Ejemplo 49

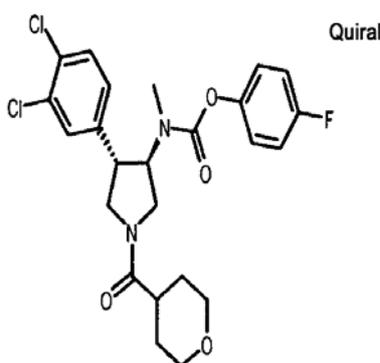
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(*cis*-4-metoxi-ciclohexanocarboxil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(*cis*-4-metoxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metilciclopropil)-metanona utilizando ácido *cis*-4-metoxiciclohexanocarboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de un aceite amarillo pálido. EM m/e: 523,4 [M]⁺.

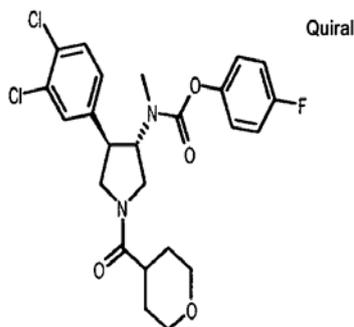
10 Ejemplo 50

15 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(tetrahidropirán-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



20 Ejemplo 51

25 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(tetrahidropirán-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**

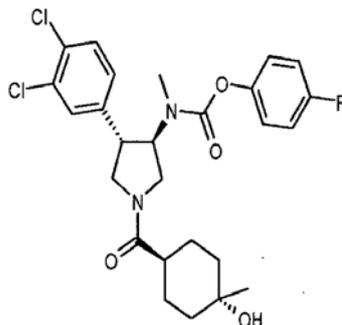


Se sometió 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(tetrahidropirán-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo 4-fluorofenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(tetrahidropirán-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (EM (m/e): 495,2 [M+H]⁺) en forma de una espuma blanquecina y 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(tetrahidropirán-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (EM (m/e): 495,2 [M]⁺) en forma de una espuma blanquecina.

Ejemplo 52

4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(*trans*-4-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

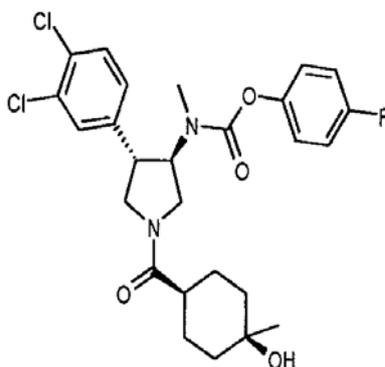
5



10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(*trans*-4-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico en lugar de *rac*-[4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il]-(1-metilciclopropil)-metanona utilizando ácido *trans*-4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 523,3 [M]⁺.

15 **Ejemplo 53**

4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(*cis*-4-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(*cis*-4-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico en lugar de *rac*-[4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il]-(1-metilciclopropil)-metanona utilizando ácido *cis*-4-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 523,3 [M]⁺.

30 **Ejemplo 54**

2-Ciclopropil-etil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

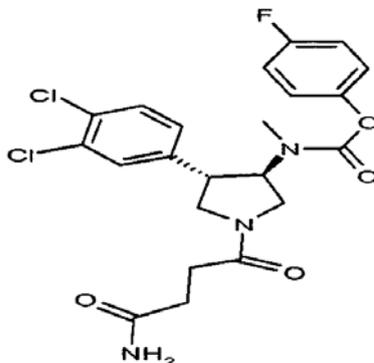
35 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 2-ciclopropil-etil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico a partir de *rac*-[4-[(3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il]-(1-metilciclopropil)-metanona en lugar de *rac*-[4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il]-(1-metilciclopropil)-metanona y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 516,3 [M]⁺.

40

Ejemplo 55

4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(3-carbamoil-propionil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

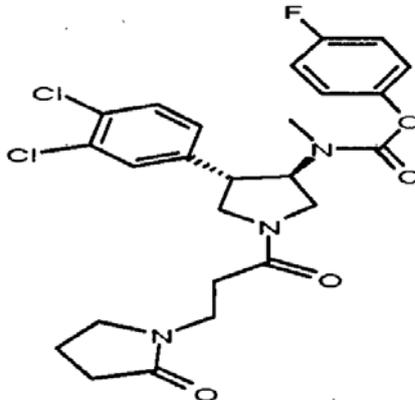
5



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[3-(2-oxo-pirrolidín-3-il)-metilcarbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metilciclopropil)-metanona utilizando ácido succinámico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de un aceite incoloro. EM m/e: 465,1 [M]⁺.

15 **Ejemplo 56**

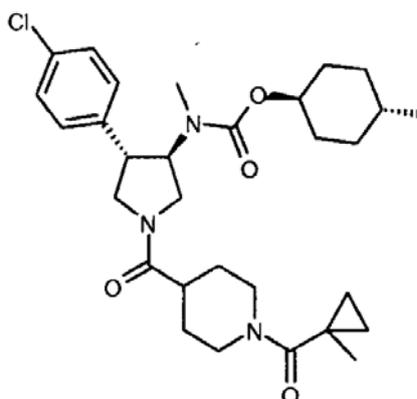
4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[3-(2-oxo-pirrolidín-1-il)-propionil]pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[3-(2-oxo-pirrolidín-3-il)-metilcarbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metilciclopropil)-metanona utilizando ácido 3-(2-oxo-pirrolidín-1-il)-propiónico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de un aceite incoloro. EM m/e: 522,2 [M]⁺.

30 **Ejemplo 57**

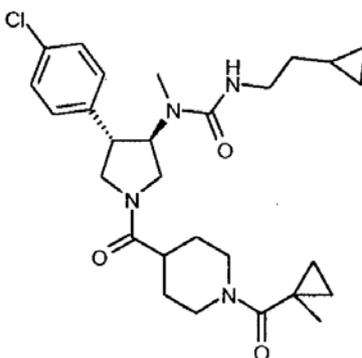
4-Metil-ciclohexil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 4-metil-ciclohexil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il)-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando *trans*-4-metilciclohexanol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 544,3 [M]⁺.

10 Ejemplo 58

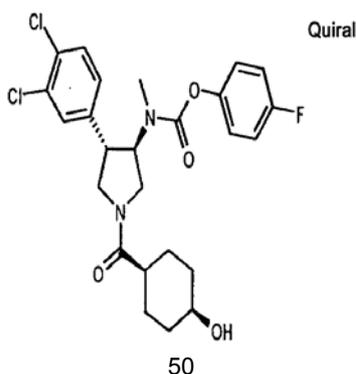
rac-1-[(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-3-(2-ciclopropil-etil)-1-metil-urea



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, *rac*-{(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-3-(2-ciclopropil-etil)-1-metil-urea a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 2-ciclopropil-etilamina en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 515,4 [M]⁺.

20 Ejemplo 59

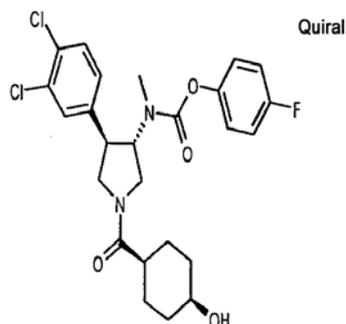
25 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(*cis*-4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



y

Ejemplo 60

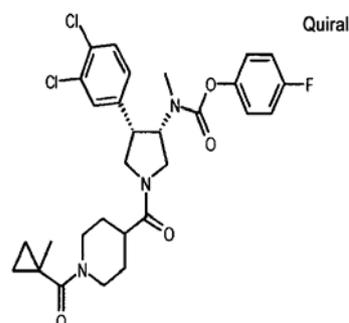
- 5 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(*cis*-4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



- 10 Se sometió 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(*cis*-4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(*cis*-4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (EM (m/e): 509,3 [M+H]⁺) en forma de una espuma blanquecina y 4-fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(*cis*-4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (EM (m/e): 509,3 [M]⁺) en forma de una espuma blanquecina.

Ejemplo 61

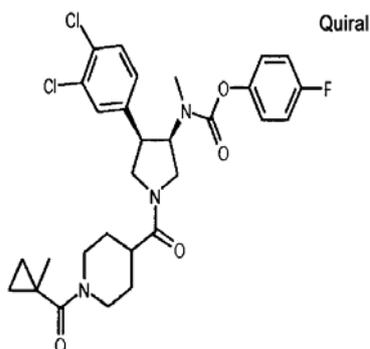
- 20 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



y

Ejemplo 62

- 25 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**

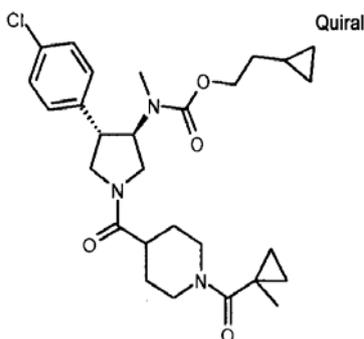


30

Se sometió 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3R,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 576,2 [M+H]⁺) en forma de un aceite marrón pálido y 4-fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 576,2 [M]⁺) en forma de un aceite marrón pálido.

Ejemplo 63

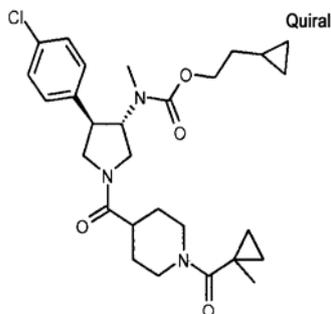
2-Ciclopropil-etil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



y

Ejemplo 64

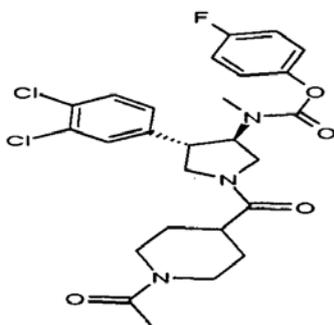
2-Ciclopropil-etil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



Se sometió 2-ciclopropil-etil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo 2-ciclopropil-etil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 516,3 [M+H]⁺) en forma de una espuma blanquecina y 2-ciclopropil-etil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 516,3 [M]⁺) en forma de una espuma blanquecina.

Ejemplo 65

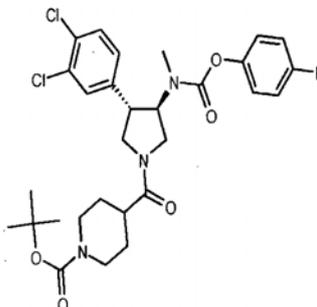
4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-acetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(1-acetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico utilizando ácido 1-acetilpiperidín-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de un aceite marrón. EM m/e: 536,1 [M]⁺.

Ejemplo 66

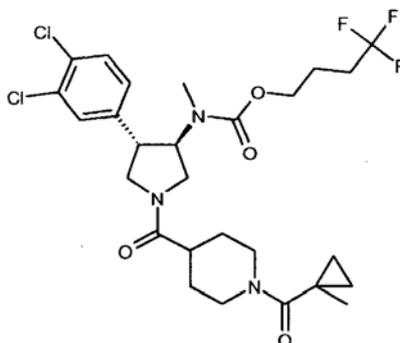
10 ***tert*-Butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[4-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-carboxílico**



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), el compuesto del título, *tert*-butil-éster de ácido *rac*-4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-[(4-fluoro-fenoxicarbonil)-metilamino]-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-carboxílico se preparó a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico utilizando mono-*tert*-butil-éster de ácido piperidín-1,4-dicarboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de una espuma amarilla. EM m/e: 593,1 [M]⁺.

20 Ejemplo 67

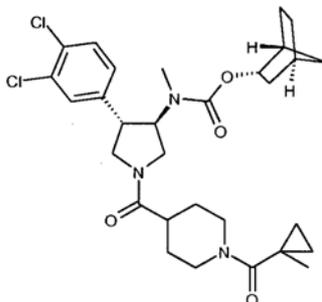
4,4,4-Trifluoro-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico



25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 4,4,4-trifluoro-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico a partir de *rac*-4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 4,4,4-trifluorobutanol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se
30 obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 592,3 [M]⁺.

Ejemplo 68

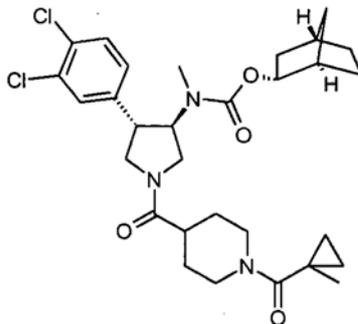
5 (1R,2S,4S)-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]pirrolidín-3-il}-metil-carbámico y biciclo[2.2.1]hept-2-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se prepararon los compuestos del título, (1R,2S,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico y (1R,2S,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil-metanona utilizando endo-norbomeol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvieron en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 576,3 [M]⁺.

Ejemplo 69

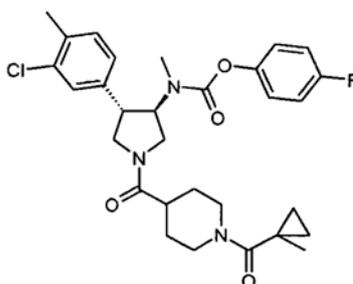
20 (1R,2R,4S)-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]pirrolidín-3-il}-metil-carbámico y (1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se prepararon los compuestos del título, (1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico y (1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil-metanona utilizando endo-norbomeol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvieron en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 576,3 [M]⁺.

Ejemplo 70

35 4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



a) rac-(3S,4R)-1-Bencil-3-(3-cloro-4-metil-fenil)-4-nitro-pirrolidina

5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa a), se preparó el compuesto del título, *rac*-(3S,4R)-1-bencil-3-(3-cloro-4-metilfenil)-4-nitropirrolidina a partir de 2-cloro-1-metil-4-((E)-2-nitrovinil)-benceno en lugar de 1,2-dicloro-4-((E)-2-nitrovinil)-benceno y se obtuvo en forma de un aceite verde pálido. EM m/e: 331,1 [M]⁺.

b) rac-(3R,4S)-1-Bencil-4-(3-cloro-4-metil-fenil)-pirrolidín-3-ilamina

10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa b), se preparó el compuesto del título, *rac*-(3R,4S)-1-bencil-4-(3-cloro-4-metilfenil)-pirrolidín-3-ilamina a partir de *rac*-(3S,4R)-1-bencil-3-(3-cloro-4-metilfenil)-4-nitropirrolidina en lugar de *rac*-(3R,4S)-1-bencil-3-(3,4-diclorofenil)-4-nitropirrolidina y se obtuvo en forma de un aceite marrón pálido. EM m/e: 301,2 [M+H]⁺.

15 c) rac-[(3R,4S)-1-Bencil-4-(3-cloro-4-metil-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-amina

20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa c), se preparó el compuesto del título, *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3-cloro-4-metilfenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina a partir de *rac*-(3R,4S)-1-bencil-4-(3-cloro-4-metilfenil)-pirrolidín-3-ilamina en lugar de *rac*-(3S,4R)-1-bencil-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-ilamina y se obtuvo en forma de un aceite incoloro. EM m/e: 315,1 [M+H]⁺.

d) terc-Butil-éster de ácido rac-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3-dicloro-4-metilfenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa d), se preparó el compuesto del título, *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-3-(3-cloro-4-metilfenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3-cloro-4-metilfenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina en lugar de *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina y se obtuvo en forma de un aceite amarillo pálido. EM m/e: 415,3 [M+H]⁺.

e) terc-Butil-éster de ácido rac-[(3R,4S)-4-(3-cloro-4-metilfenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

30 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa e), se preparó el compuesto del título, *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3-cloro-4-metilfenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3-cloro-4-metilfenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y se obtuvo en forma de una espuma marrón. EM m/e: 271,3 [M+tBu+H]⁺.

f) 4-terc-Butil-éster de ácido rac-[(3R,4S)-4-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

40 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa f), se preparó el compuesto del título, *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3-cloro-4-metilfenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3-cloro-4-metilfenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico en lugar de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y se obtuvo en forma de un aceite amarillo. EM m/e: 518,3 [M]⁺.

g) rac-4-[(3S,4R)-3-(3-Cloro-4-metilfenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona

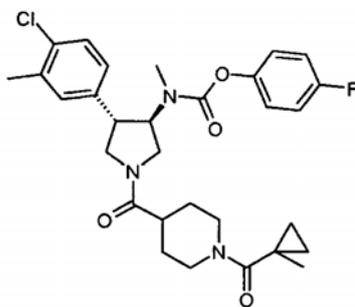
50 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa a), se preparó el compuesto del título, *rac*-4-[(3S,4R)-3-(3-cloro-4-metilfenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona a partir de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3-cloro-4-metilfenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropano-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y se obtuvo en forma de un aceite marrón pálido. EM m/e: 418,4 [M+H]⁺.

h) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa b), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3-cloro-4-metilfenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3-cloro-4-metilfenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-[1-(1-metil-ciclopropil)-metanona en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-[1-(1-metil-ciclopropil)-metanona y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 566,2 [M]⁺.

Ejemplo 71

15 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



20 a) *rac*-(3S,4R)-1-Bencil-3-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-nitro-pirrolidina

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa a), se preparó el compuesto del título, *rac*-(3S,4R)-1-bencil-3-(4-cloro-3-metilfenil)-4-nitropirrolidina a partir de 1-cloro-2-metil-4-((E)-2-nitrovinil)-benceno en lugar de 1,2-dicloro-4-((E)-2-nitrovinil)-benceno y se obtuvo en forma de un aceite verde pálido. EM m/e: 331,1 [M]⁺.

25 b) *rac*-(3R,4S)-1-Bencil-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-pirrolidín-3-ilamina

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa b), se preparó el compuesto del título, *rac*-(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-metilfenil)-pirrolidín-3-ilamina a partir de *rac*-(3S,4R)-1-bencil-3-(4-cloro-3-metilfenil)-4-nitropirrolidina en lugar de *rac*-(3S,4R)-1-bencil-3-(3,4-diclorofenil)-4-nitropirrolidina y se obtuvo en forma de un aceite marrón oscuro. EM m/e: 301,2 [M+H]⁺.

30 c) *rac*-[(3R,4S)-1-Bencil-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-amina

35 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa c), se preparó el compuesto del título, *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-metilfenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina a partir de *rac*-(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-metilfenil)-pirrolidín-3-ilamina en lugar de *rac*-(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-ilamina y se obtuvo en forma de un aceite amarillo pálido. EM m/e: 315,1 [M+H]⁺.

40 d) *tert*-Butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-metilfenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa d), se preparó el compuesto del título, *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-3-(4-cloro-3-metilfenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-metilfenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina en lugar de *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina y se obtuvo en forma de un aceite amarillo pálido. EM m/e: 415,3 [M+H]⁺.

45 e) *tert*-Butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(4-cloro-3-metilfenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

50 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa e), se preparó el compuesto del título, *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(4-cloro-3-metilfenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-cloro-3-metilfenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y se obtuvo en forma de un aceite marrón. EM m/e: 271,3 [M+*t*Bu+H]⁺.

f) terc-Butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa f), se preparó el compuesto del título, *terc*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-cloro-3-metilfenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-cloro-3-metilfenil)-pirrolidín-3-il}-carbámico en lugar de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico y se obtuvo en forma de un aceite amarillo. EM m/e: 518,4 [M]⁺.

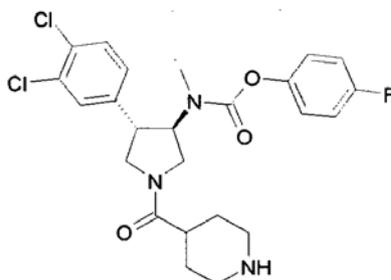
10 g) *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(4-Cloro-3-metilfenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona

15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa a), se preparó el compuesto del título, *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(4-cloro-3-metilfenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona a partir de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-cloro-3-metilfenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico en lugar de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropano-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico y se obtuvo en forma de un aceite amarillo pálido. EM m/e: 418,2 [M+H]⁺.

20 h) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa b), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-cloro-3-metilfenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(4-cloro-3-metilfenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 566,2 [M]⁺.

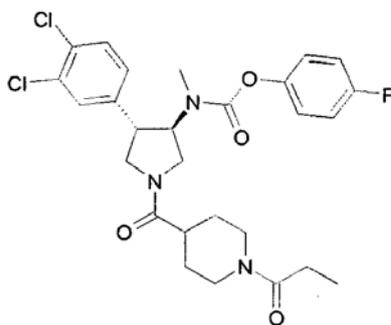
30 **Ejemplo 72**
4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



35 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa a), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-[(4-fluoro-fenoxicarbonil)-metilamino]-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-carboxílico en lugar de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico, y se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido. EM m/e: 494,2 [M]⁺.

40 **Ejemplo 73**

45 4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(propionil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



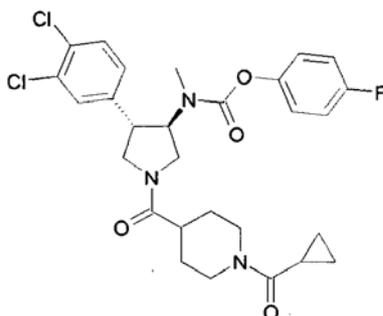
5 A una solución de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (200 mg, 0,41 mmoles) en THF (2 ml) se añadió N,N-diisopropil-etilamina (208 ml, 1,21 mmoles). Tras agitar durante un periodo de 5 min, se añadió cloruro de propionilo (53 ml, 0,61 mmoles). Tras agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de carbonato sódico (1 M, 10 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con solución hipersalina (10 ml) y las capas acuosas se extrajeron con acetato de etilo (20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación mediante cromatografía (SiO₂, acetato de etilo:metanol=100:0 a 80:20) proporcionó el compuesto del título (88 mg, 40%) en forma de un sólido blanco. EM m/e: 550,3 [M]⁺.

10

Ejemplo 74

15 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**

15



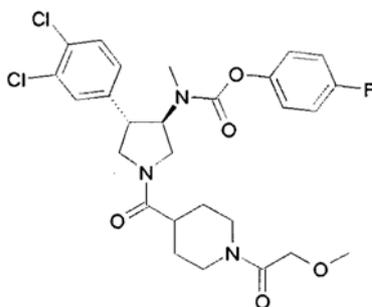
20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 73, se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando cloruro de ciclopropanocarbonilo en lugar de cloruro de propionilo y se obtuvo en forma de una espuma blanca. EM m/e: 562,1 [M]⁺.

20

Ejemplo 75

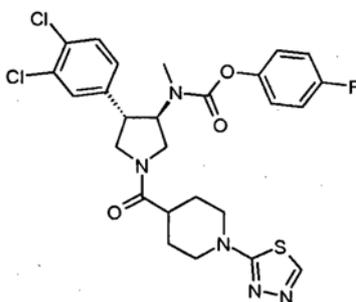
25 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**

25



30 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 73, se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-

30

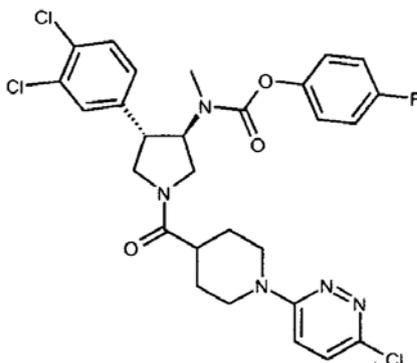


5 A una solución de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (100 mg, 0,20 mmoles) en N-metilpirrolidina (1 ml) se añadió 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (50 mg, 0,30 mmoles) y N,N-diisopropil-etilamina (69 ml, 0,40 mmoles). La solución se irradió en el horno microondas durante 35 min a 150°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico (1 M, 15 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con solución hipersalina (15 ml) y las capas acuosas se extrajeron con acetato de etilo (20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación mediante cromatografía (SiO₂, acetato de etilo:metanol=100:0 a 80:20) proporcionó el compuesto del título (37 mg, 32%) en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 578,1 [M]⁺.

Ejemplo 79

15 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-[1-(6-cloro-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**

[0228]

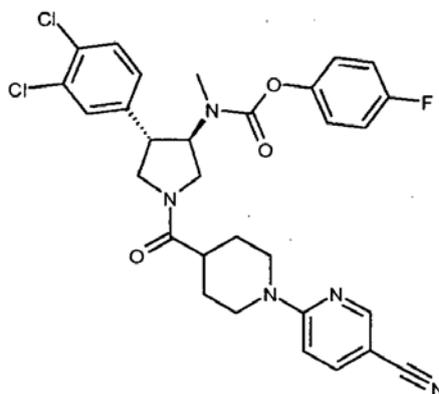


20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(6-cloropiridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 1-(6-cloro-3-piridazinil)-4-piperidín-carboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 608,1 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 80

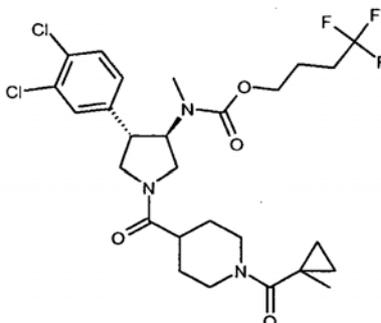
30 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



5 Una solución de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (50 mg, 0,10 mmoles), 6-cloronicotinonitrilo (21 mg, 0,15 mmoles) en N-metilpirrolidinona (0,5 ml) se trató con N,N-diisopropil-etilamina (52 ml, 0,30 mmoles). La solución se agitó durante 6 h a temperatura ambiente antes de diluir con acetato de etilo (15 ml) y se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico (1 M, 15 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con solución hipersalina (15 ml) y las capas acuosas se extrajeron con acetato de etilo (20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:metanol=80:20:0 a 0:90:10) proporcionó el compuesto del título (52 mg, 86%) en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 596,2 [M]⁺.

Ejemplo 81

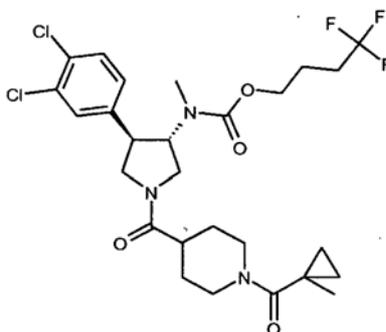
15 **4,4,4-Trifluoro-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



y

20 **Ejemplo 82**

4,4,4-Trifluoro-butil-éster de ácido *rac*-{(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

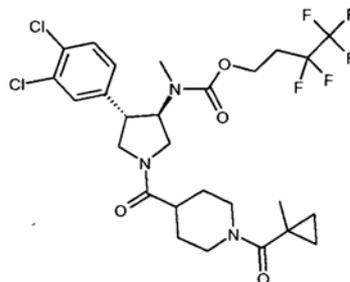


25 Se sometió 4,4,4-trifluoro-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo 4,4,4-trifluoro-butil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-

pirrolidín-3-il)-metil-carbámico (EM (m/e): 592,3 [M]⁺) en forma de una espuma blanquecina y 4,4,4-trifluoro-butil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il)-metil-carbámico (EM (m/e): 592,3 [M]⁺) en forma de una espuma blanquecina.

5 Ejemplo 83

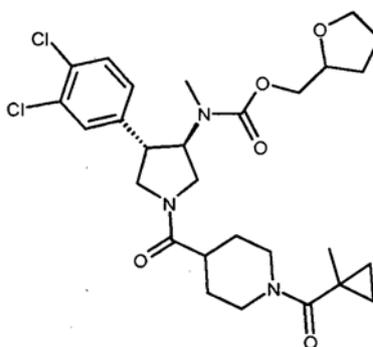
3,3,4,4,4-Pentafluoro-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il)-metil-carbámico



10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 3,3,4,4,4-pentafluoro-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il)-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 3,3,4,4,4-pentafluorobután-1-ol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de una espuma blanca. EM m/e: 628,2 [M]⁺.

15 Ejemplo 84

20 **(S)-1-(Tetrahydro-furán-2-il)metil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il)-metil-carbámico y (R)-1-(tetrahydro-furán-2-il)metil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il)-metil-carbámico**

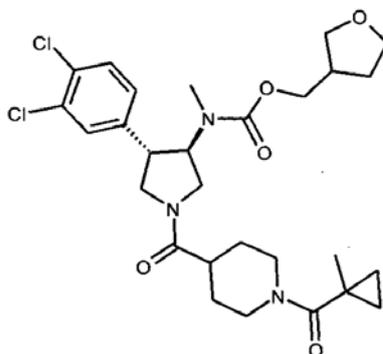


25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se prepararon los compuestos del título, (S)-1-(tetrahydro-furán-2-il)metil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il)-metil-carbámico y (R)-1-(tetrahydrofurán-2-il)metil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il)-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando *rac*-tetrahydro-3-furán-metanol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvieron en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 566,2 [M]⁺.

30 Ejemplo 85

35 **(S)-1-(Tetrahydro-furán-3-il)metil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il)-metil-carbámico y (R)-1-(tetrahydro-furán-3-il)metil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il)-metil-carbámico**

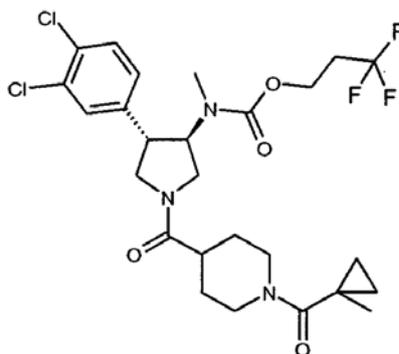
40



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se prepararon los compuestos del título, (S)-1-(tetrahidro-furán-3-il)metil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico y (R)-1-(tetrahidrofurán-3-il)metil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando alcohol *rac*-tetrahidrofurfurílico en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvieron en forma de una espuma blanca. EM m/e: 566,2 [M]⁺.

10 Ejemplo 86

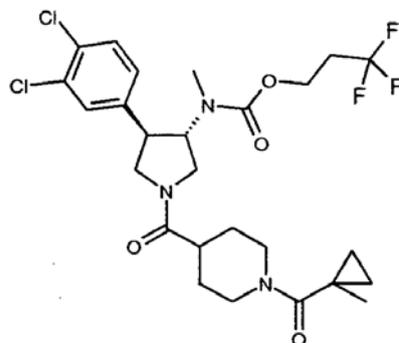
15 **3,3,3-Trifluoro-propil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



y

20 Ejemplo 87

25 **3,3,3-Trifluoro-propil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**

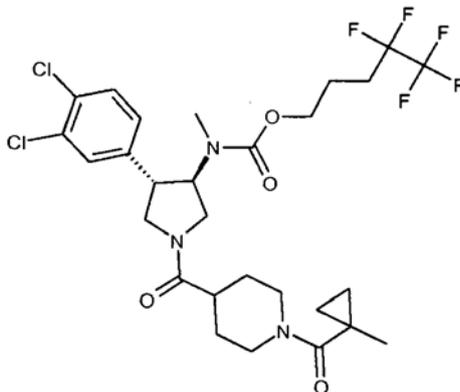


Se sometió 3,3,3-trifluoro-propil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo 3,3,3-trifluoro-propil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-

pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 578,3 [M]⁺) en forma de una espuma blanquecina y 3,3,3-trifluoro-propil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 578,3 [M]⁺) en forma de una espuma blanquecina.

5 Ejemplo 88

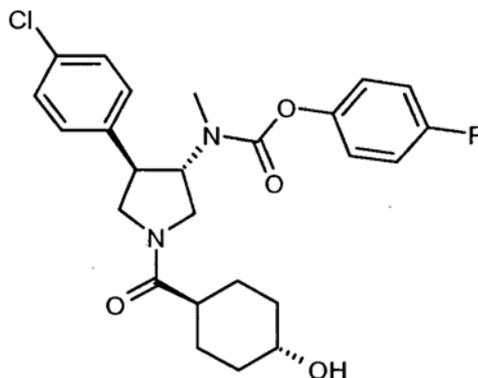
4,4,5,5,5-Pentafluoro-pentil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 4,4,5,5,5-pentafluoro-pentil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 4,4,5,5,5-pentafluoropentanol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 642,2 [M]⁺.

20 Ejemplo 89

4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



25 a) Etil-éster de ácido (4-clorofenil)-propinoico

Una mezcla de 1-cloro-4-yodobenceno (120,4 g, 0,50 moles) y carbonato de cesio (352,8 g, 1,0 mol) en tetrahidrofurano (1,275 l) se evaporó y se enjuagó con argón. A continuación, se añadieron yoduro cuproso (3,81 g, 20,0 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (7,02 g, 10,0 mmoles) y después se añadió gota a gota propiolato de etilo (100 g, 1,01 moles) durante un período de 20 min. La suspensión marrón oscura resultante se agitó durante 41 h a 35°C, después se filtró por Hyflo[®] y se lavó con THF (5 l). La solución se concentró y se trató con tolueno/heptano 1:2 (1,5 l) y se agitó durante 1 h a 45°C bajo presión reducida (250 mbar). La suspensión resultante se filtró y el residuo se lavó con tolueno/heptano 1:2 adicional (1,5 l). El sólido se secó, proporcionando 181,64 g (EM m/e: 209,0/211,2 [M+H]⁺) de un aceite marrón oscuro como producto en bruto, que se utilizó sin purificación adicional.

b) Ácido 1-bencil-4-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxílico

A una solución de etil-éster de ácido (4-clorofenil)propinoico (92,65 g, 444,1 mmoles) en diclorometano (425 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3,4, 44,4 mmoles). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua y se añadió gota a gota una solución de N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)bencilamina (164,7 g, 666,1 mmoles) en diclorometano (325 ml) durante un periodo de 1,5 h. Se agitó durante 22 h a temperatura ambiente. Además, se añadió N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)bencilamina (27,5 g, 111,0 mmoles) en diclorometano (50 ml) y se continuó la agitación durante 2 h a temperatura ambiente. El solvente se eliminó mediante destilación y el residuo se disolvió en dioxano (950 ml). Tras la adición de agua (475 ml) e hidróxido sódico (al 32%, 114,3 ml, 1,23 moles), se agitó durante 67 h a temperatura ambiente. Tras la concentración, el residuo se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con éter *terc*-butilmetílico (400 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (400 ml). Se agruparon las capas acuosas, se enfriaron a 5°C y se fijó en pH=1,5 con HCl acuoso (al 25%, 172). Tras agitar durante 1 h a 5°C, el sólido se separó mediante filtración y se lavó con agua (1.400 ml) y etanol (400 ml). El secado (50°C, 25 mbar) proporcionó el compuesto del título (109,85 g, 79%) en forma de un sólido blanquecino. EM m/e: 312,2/314,1 [M-H]⁻.

15 c) ácido (3R,4R)-1-Bencil-3-(4-cloro-fenil)-pirrolidín-3-carboxílico

Se cargó un autoclave bajo argón en una caja de guantes (contenido de O₂<2 ppm) con ácido 1-bencil-4-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxílico (1,00 g, 3,19 mmoles), [Ru(OAc)₂((S)-2-furil-MeOBIPHEP)] (9,72 mg, 0,01 mmoles) (2-furil-MeOBIPHEP=(6,6'-dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(di-2-furilfosfina) y metanol (30 ml). Se llevó a cabo la hidrogenación asimétrica durante 20 h a 30°C bajo 40 bar de hidrógeno (>95% de conversión, determinada mediante RMN). Tras liberar la presión, se evaporó la suspensión gris a sequedad, rindiendo 1,01 g del compuesto del título en bruto. El producto en bruto se disolvió en metanol (15 ml) y se calentó bajo reflujo durante 1 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se agitó durante 2 h a 0°C. La suspensión resultante se filtró y se secó (40°C, 15 mbar) durante 2 h, proporcionando el compuesto del título (0,984 g, 95%, e.e. 99,8% R,R (HPLC quiral)) en forma de sólido blanco. EM m/e: 316,1 [M+H]⁺.

d) Metil-éster de ácido (3R,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico

A una suspensión blanca de ácido (3R,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico (72,31 g, 229 mmoles) en metanol (725 ml) se añadió lentamente ácido sulfúrico (25,8 ml, 457,9 mmoles). La solución marrón oscura resultante se agitó durante 19 h a 60°C. Tras enfriar a 0°C, se añadió éter *terc*-butilmetílico (1,6 l) y se fijó el pH de la solución a 9 con carbonato sódico acuoso (1 M, 480 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con éter *terc*-butilmetílico adicional (410 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina (310 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. La concentración proporcionó el compuesto del título (74,18 g, 98%) en forma de un aceite marrón pálido. EM m/e: 330,3/332,3 [M+H]⁺.

e) Metil-éster de ácido (3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico

A una solución de metil-éster de ácido (3R,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico (72,74 g, 220,5 mmoles) en metanol (730 ml) se añadió solución de metilato sódico (5,4 M en metanol, 81,7 ml, 441,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 116 h a temperatura ambiente (tras 17,5 h de añadió solución adicional de metilato sódico (5,4 M en metanol, 20,4 ml, 110,3 mmoles). Se fijó el pH a 1 mediante la adición de ácido sulfúrico (26,13 ml, 463,1 mmoles) y se agitó a 60°C durante 19 h. La suspensión resultante se enfrió a 0°C, se añadió éter *terc*-butilmetílico (1,6 l) y se fijó el pH de la solución a 9 con carbonato sódico acuoso (1 M, 440 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con éter *terc*-butilmetílico adicional (410 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina (310 ml) y se agruparon se secaron sobre sulfato sódico. La concentración y filtración por gel de sílice (heptano: acetato de etilo=80:20) proporcionó el compuesto del título (62,82 g, 86%) en forma de un aceite amarillo pálido. EM m/e: 330,3/332,3 [M+H]⁺.

50 f) Amida de ácido (3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico

Una solución de metil-éster de ácido (3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico (62,82 g, 190,5 mmoles) y formamida (22, ml, 571,4 mmoles) en DMF (75 ml) se calentó a 100°C. A continuación, se añadió gota a gota solución de metilato sódico (5,4 M en metanol, 17,6 ml, 95,2 mmoles) durante un periodo de 50 min. La solución se agitó durante 3 h a 100°C (tras 1 h se añadió formamida adicional (11,4 ml, 285,7 mmoles)). La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y la suspensión resultante se separó entre acetato de etilo (1.500 ml) y agua (1.000 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina (500 ml) y se agruparon se secaron sobre sulfato sódico. La concentración y trituración con éter *terc*-butilmetílico (500 ml) proporcionó el compuesto del título (51,19 g, 85%) en forma de cristales blancos. EM m/e: 315,2 y 317,3 [M+H]⁺.

60 g) Metil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico

A una solución de hidróxido potásico (25,09 g, 447,2 mmoles) en metanol (520 ml) se añadió una solución de amida de ácido (3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico (51,19 g, 162,6 mmoles) en THF (260 ml). Tras enfriar a 0°C, se añadió diacetoxi-yodosobenceno (57,61 g, 178,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a 0°C y durante 1,5 h a temperatura ambiente y después se diluyó con agua (1.000 ml). La mezcla se separó entre diclorometano (1.500 ml) y carbonato sódico acuoso (1 M, 1.000 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina (750 ml) y se agruparon y se secaron sobre sulfato sódico. La concentración y trituración con éter *terc*-butilmetílico (180 ml) proporcionó el compuesto del título (49,22 g, 88%) en forma de un sólido blanco. EM m/e: 345,3 y 347,2 [M+H]⁺.

10 h) [(3S,4R)-1-Bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina

A una suspensión de metil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico (49,22 g, 142,7 mmoles) en THF (520 ml), se añadió lentamente solución de complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M en tetrahidrofurano, 571 ml, 571 mmoles) durante un periodo de 25 min. La mezcla de reacción se agitó durante 19 h a 60°C y después se inhibió con HCl acuoso (1 N, 570 ml, gota a gota durante 60 min). La mezcla se agitó durante 21 h adicionales a 60°C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se eliminó el tetrahidrofurano mediante destilación y el residuo se separó entre éter *terc*-butilmetílico (1.500 ml) y HCl acuoso (1 N, 1.000 ml). Se fijó el pH de la capa acuosa a 10 con carbonato sódico acuoso (saturado, 2.000 ml) y después se extrajo con éter *terc*-butilmetílico (dos veces 1.500 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución hipersalina (750 ml), se agruparon y se secaron sobre sulfato sódico. La concentración y filtración por gel de sílice (acetato de etilo:metanol:triethylamina=90:5:5) proporcionó el compuesto del título (34,38, 80%) en forma de líquido amarillo pálido. EM m/e: 301,4/303,4 [M+H]⁺.

25 i) 4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa b), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico a partir de [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metilciclopropil)-metanona utilizando clorofornato de fluorofenilo y se obtuvo en forma de un aceite marrón pálido. EM m/e: 439,2 [M+H]⁺.

30 j) 4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

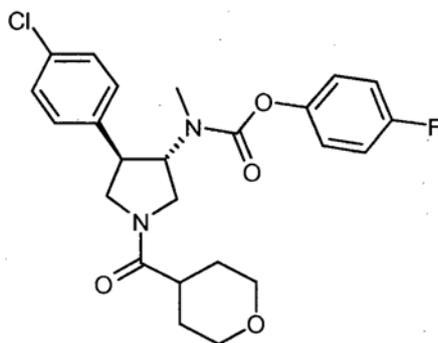
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa e), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y se obtuvo en forma de un aceite marrón pálido. EM m/e: 349,2 [M+H]⁺.

40 k) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 475,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 90

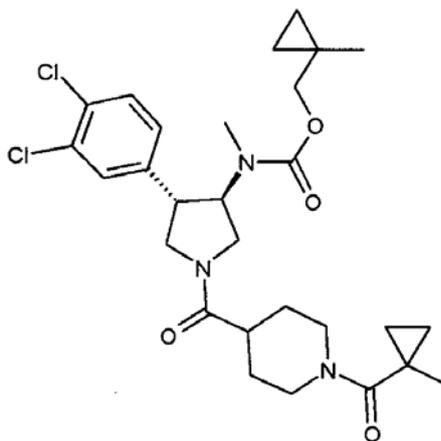
50 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(tetrahidropirán-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(tetrahidro-pirán-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 461,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 91

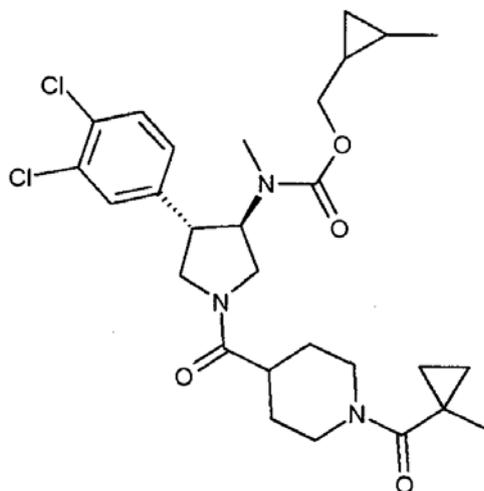
10 **1-Metil-ciclopropilmetil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 1-metil-ciclopropilmetil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 1-metilciclopropanometanol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 550,2 [M]⁺.

20 **Ejemplo 92**

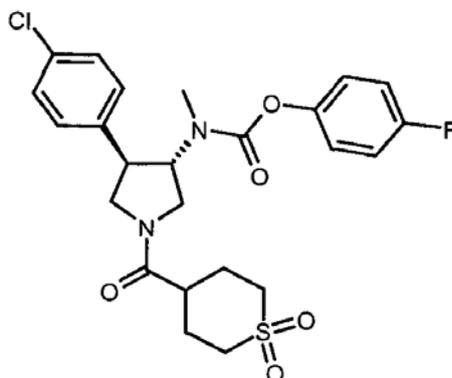
1-Metil-ciclopropilmetil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(2-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 2-metilciclopropilmetil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 2-metilciclopropanometanol (mezcla de *cis/trans*) en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 550,2 [M]⁺.

10 Ejemplo 93

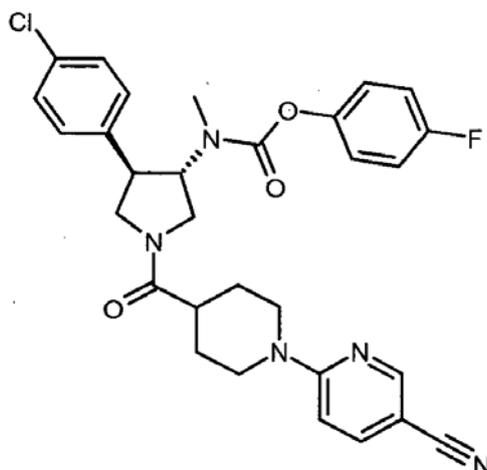
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopirán-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopirán-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopirán-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 509,1 [M]⁺.

20 Ejemplo 94

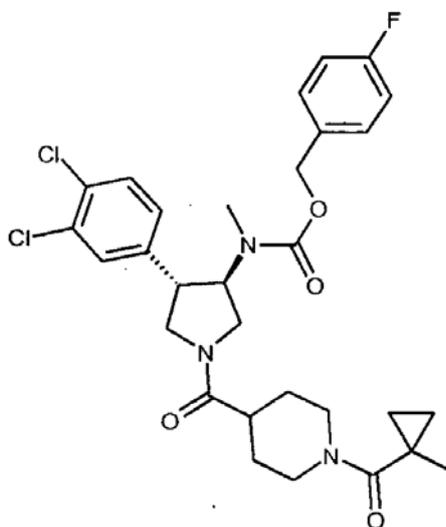
25 4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán1-carboxílico y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 562,1 [M]⁺.

10 Ejemplo 95

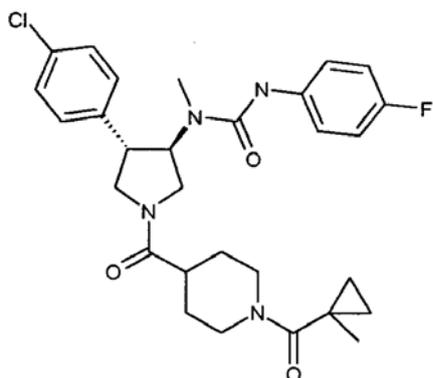
10 **4-Fluorobencil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 4-fluorobencil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-1-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando alcohol 4-fluorobencílico en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 590,2 [M]⁺.

25 Ejemplo 96

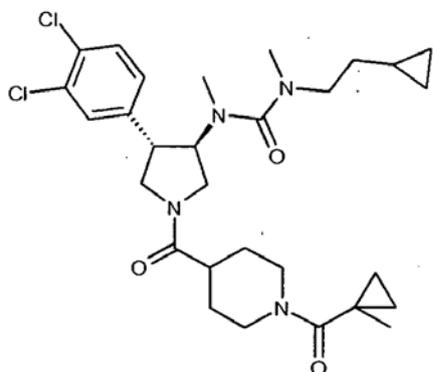
25 ***rac*-1-{(3R,4S)-4-(4-Cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-3-(4-fluorofenil)-1-metil-urea**



5 A una solución de trifosgeno (110 mg, 0,37 mmoles) en diclorometano (2 ml) se añadió a 0°C muy cuidadosamente 4-fluoroanilina (178 mg, 1,86 mmoles). Tras agitar la suspensión resultante durante 15 min, se añadió gota a gota N,N-diisopropil-etilamina (381 ml, 2,23 mmoles). La solución se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y después se añadió a *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(4-cloro-fenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona (150 mg, 0,37 mmoles). La solución resultante se irradió en el horno microondas durante 30 min a 80°C antes de diluir con acetato de etilo (15 ml) y se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico (1 M, 15 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con solución hipersalina (15 ml) y las capas acuosas se extrajeron con acetato de etilo (20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:metanol=80:20:0 a 0:90:10) proporcionó el compuesto del título (190 mg, 95%) en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 541,3 [M]⁺.

Ejemplo 97

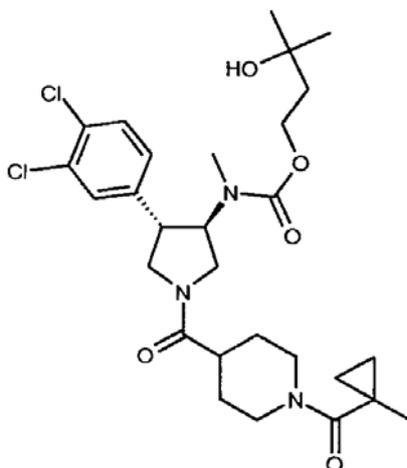
15 ***rac*-1-(2-Ciclopropiletil)-3-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-1,3-dimetil-urea**



20 A una solución de cloruro de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (250 mg, 0,50 mmoles) en THF (1 ml) se añadió (2-ciclopropiletil)-metilamina (99 mg, 1,0 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (256, 1,50 mmoles). La solución se irradió en el horno microondas durante 900 s a 130°C antes de diluir con acetato de etilo (15 ml) y se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico (1 M, 15 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con solución hipersalina (15 ml) y las capas acuosas se extrajeron con acetato de etilo (20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación mediante cromatografía (SiO₂, acetato de etilo:metanol=100:0 a 85:15) proporcionó el compuesto del título (202 mg, 72%) en forma de una espuma blanca. EM m/e: 563,4 [M]⁺.

Ejemplo 98

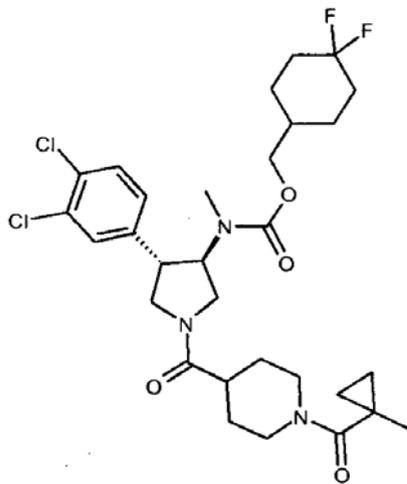
30 **3-Hidroxi-3-metil-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 3-hidroxi-3-metil-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 3-metil-1,3-butanodiol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 568,2 [M]⁺.

10 Ejemplo 99

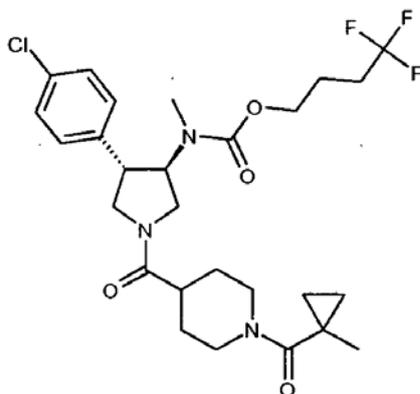
10 **4,4-Difluoro-ciclohexilmetil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 4,4-difluoro-ciclohexilmetil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando (4,4-difluoro-ciclohexil)-metanol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 614,2 [M]⁺.

20 Ejemplo 100

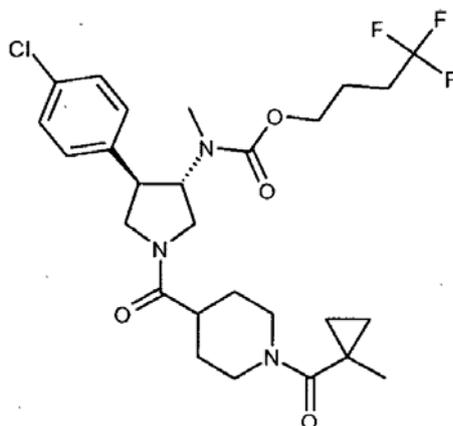
25 **4,4,4-Trifluoro-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



y

Ejemplo 101

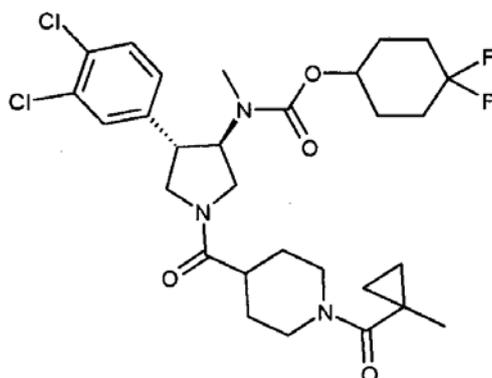
5 **4,4,4-Trifluoro-butil-éster de ácido *rac*-{(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), los compuestos del título 4,4,4-trifluorobutil-éster de ácido {(3*R*,4*S*)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-3-il]-metil-carbámico y 4,4,4-trifluoro-butil-éster de ácido {(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de 4,4,4-trifluoro-butil-éster de ácido [(3*R*,4*S*)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvieron en forma de una goma marrón pálido. EM m/e: 558,1 [M]⁺. El racemato se sometió a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo 4,4,4-trifluoro-butil-éster de ácido {(3*R*,4*S*)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 558,1 [M]⁺) en forma de una espuma blanquecina y 4,4,4-trifluoro-butil-éster de ácido {(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 558,1 [M]⁺) en forma de una espuma blanquecina.

Ejemplo 102

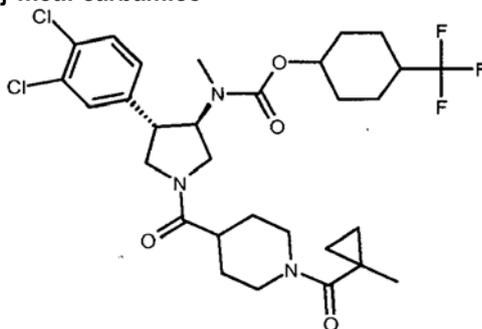
25 **4,4-Difluoro-ciclohexil-éster de ácido *rac*-{(3*R*,4*S*)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 4,4-difluoro-ciclohexil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 4,4-difluoro-ciclohexanol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 600,2 [M]⁺.

Ejemplo 103

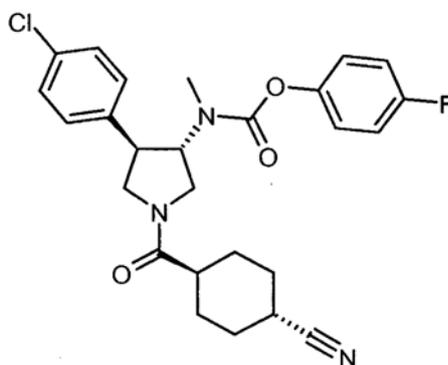
- 10 **4-Trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



- 15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 4-trifluorometil-ciclohexanol (mezcla de *cis/trans*) en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 632,2 [M]⁺.

20 Ejemplo 104

- 4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(4-ciano-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**

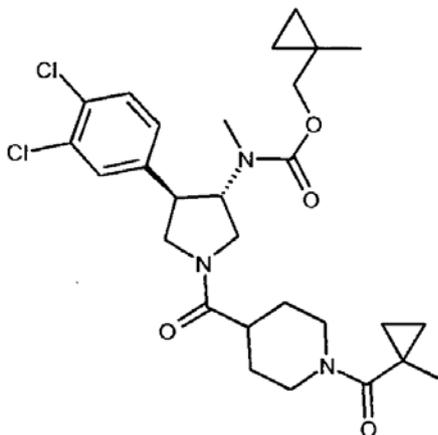


- 25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(4-ciano-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a

partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 4-ciano-ciclohexanocarboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 484,2 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 105

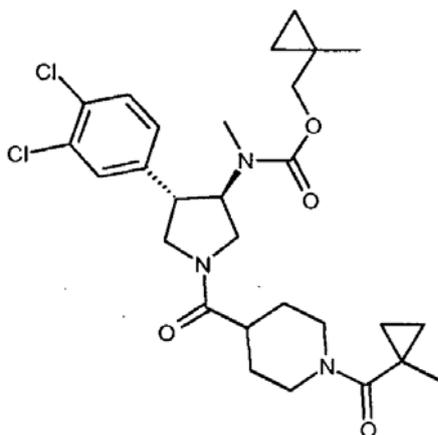
1-Metil-ciclopropilmetil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



10 y

Ejemplo 106

15 **1-Metil-ciclopropilmetil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**

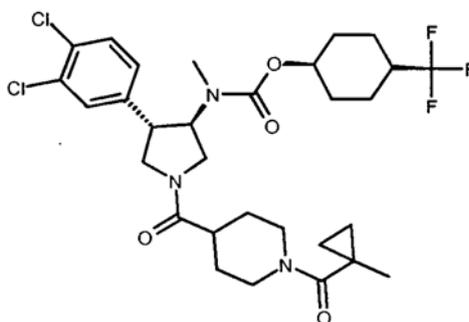


20 Se sometió 1-metil-ciclopropilmetil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo 1-metil-ciclopropilmetil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 550,4 [M+H]⁺) en forma de una espuma blanca y 1-metil-ciclopropilmetil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 550,4 [M]⁺) en forma de una espuma blanca.

25

Ejemplo 107

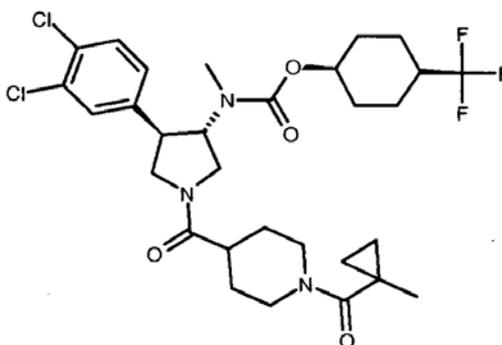
30 **4-Trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



y

Ejemplo 108

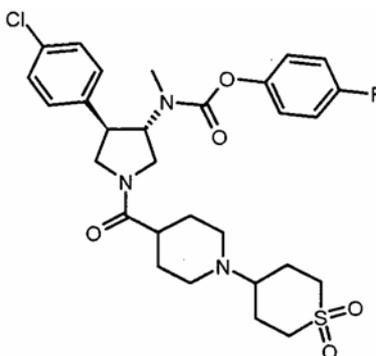
5 **4-Trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



10 Se sometió 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido *rac*-{(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido {(3R,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 632,2 [M]⁺) en forma de una espuma blanquecina y 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 632,2 [M]⁺) en forma de una espuma blanquecina.

Ejemplo 109

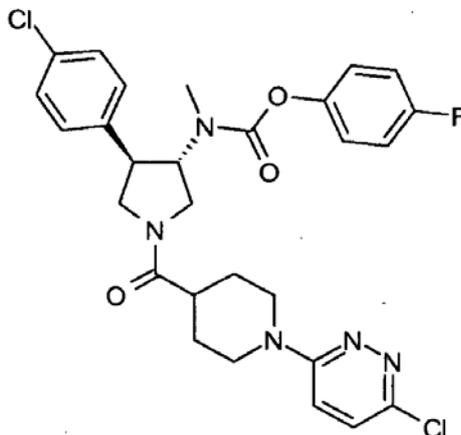
20 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopirán-4-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopirán-4-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopirán-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 592,2 [M]⁺.

Ejemplo 110

4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-cloro-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



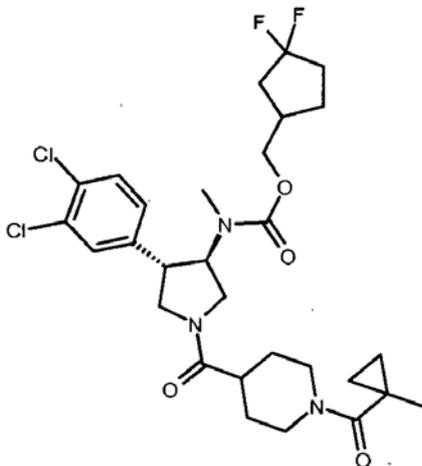
5

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(6-dioxo-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 1-(6-cloro-3-piridazinil)-4-piperidín-carboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 572,2 [M]⁺.

10

Ejemplo 111

15 3,3-Difluoro-ciclopentilmetil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

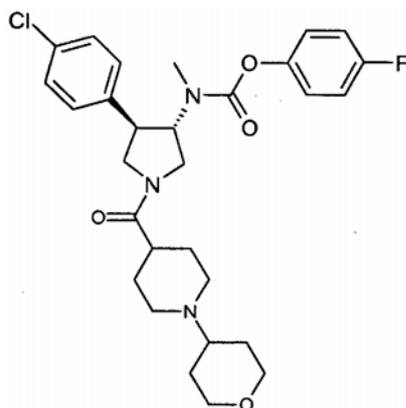


20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 3,3-difluoro-ciclopentilmetil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando (3,3-difluoro-ciclopentil)-metanol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de un aceite incoloro. EM m/e: 600,2 [M]⁺.

25

Ejemplo 112

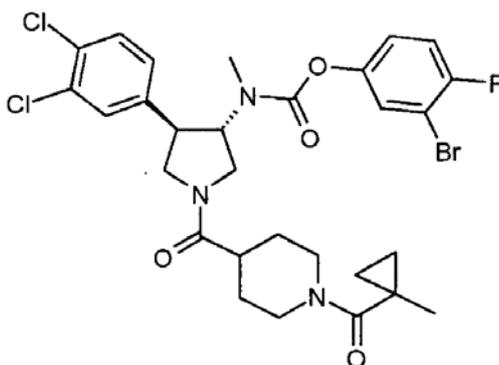
30 4-Fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(tetrahidro-pirán-4-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(tetrahidro-pirán-4-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 1-(tetrahidro-pirán-4-il)-piperidín-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM m/e: 544,2 [M]⁺.

10 Ejemplo 113

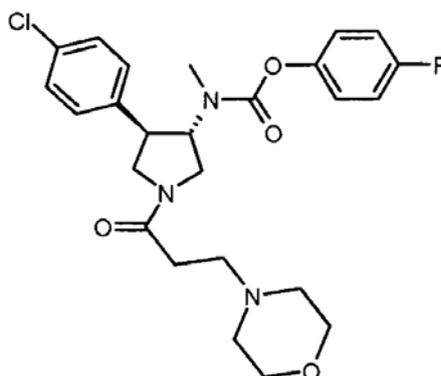
3-Bromo-4-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 3-bromo-4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-{(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *rac*-{4-[(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 3-bromo-4-fluorofenol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de un aceite incoloro. EM m/e: 656,2 [M+H]⁺. Se sometió a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo 3-bromo-4-fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 656,1 [M+H]⁺) en forma de una espuma blanquecina.

25 Ejemplo 114

4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(3-morfolin-4-ilpropionil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

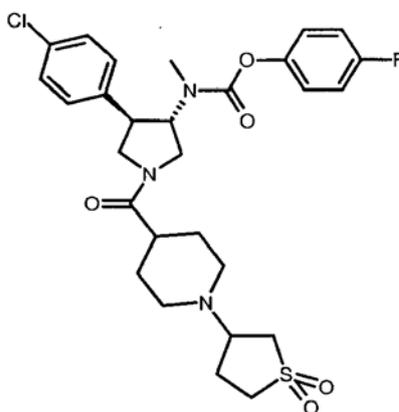


5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(3-morfolín-4-ilpropionil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 3-morfolín-4-il-propiónico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM m/e: 490,2 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 115

4-Fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiofén-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

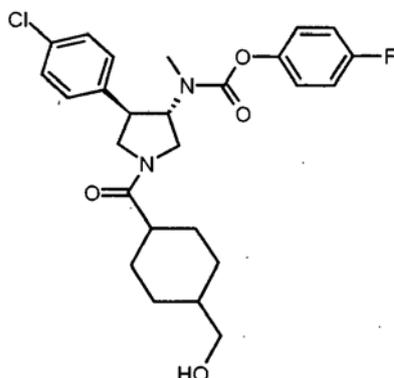
[0305]



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(3-morfolín-4-ilpropionil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido *rac*-1-(1,1-dioxo-tetrahydro-1λ⁶-tiofén-3-il)-piperidín-4-carboxílico y se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido. EM m/e: 578,2 [M]⁺.

20 Ejemplo 116

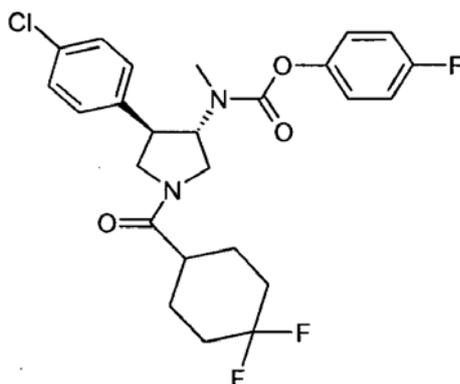
25 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(4-hidroximetil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 4-hidroximetil-1-ciclohexanocarboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de un sólido blanquecino. EM m/e: 489,2 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 117

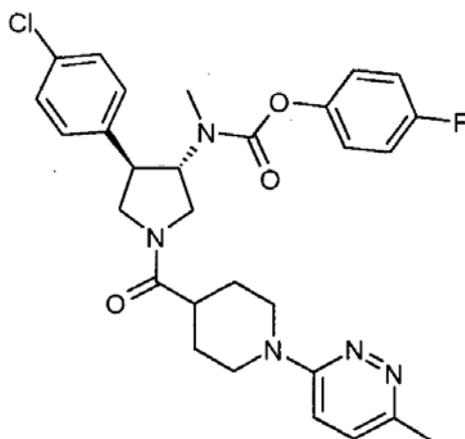
10 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(4,4-difluoro-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(4,4-difluoro-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 4,4-difluoro-ciclohexanocarboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de un sólido blanquecino. EM m/e: 494,2 [M]⁺.

20 Ejemplo 118

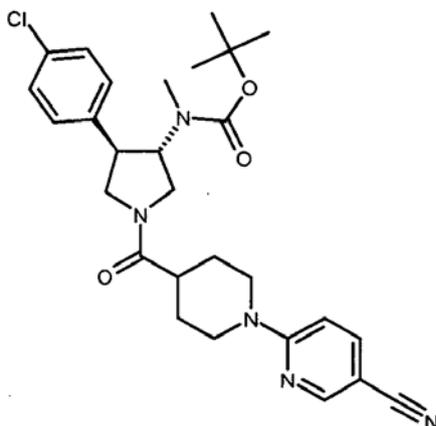
25 **4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-metil-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(4-hidroximetil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 1-(6-metilpiridazín-3-il)-piperidín-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de un sólido blanquecino. EM m/e: 552,1 [M]⁺.

10 Ejemplo 119

terc-Butil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



15 a) terc-Butil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

A una solución de [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina (4,42 g, 13 mmoles) en diclorometano (30 ml) se añadió a temperatura ambiente trietilamina (5,72 ml, 41 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (251 mg, 2 mmoles) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,92 g, 23 mmoles). La solución resultante se agitó durante 20 h a temperatura ambiente antes de diluir con agua (30 ml). Se separó la capa orgánica con agua (30 ml) y las capas acuosas agrupadas se extrajeron con diclorometano (60 ml). El secado sobre sulfato sódico y la concentración proporcionaron el compuesto del título (7,94 g, 96%) en forma de un aceite marrón. EM m/e: 345,3 [M-*terc*-butilo]⁺.

25 b) terc-Butil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

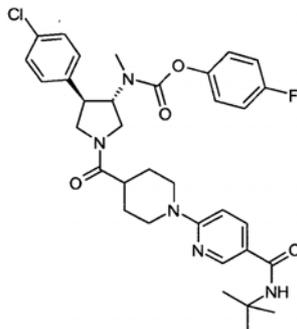
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa e), se preparó el compuesto del título, *terc*-butil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *terc*-butil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y se obtuvo en forma de un aceite naranja-marrón. EM m/e: 311,4 [M+H]⁺.

30 c) terc-Butil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, *tert*-butil-éster de ácido [(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *tert*-butil-éster de ácido [(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de un aceite naranja. EM m/e: 524,3 [M]⁺.

Ejemplo 120

- 10 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3*S*,4*R*)-1-(5'-*tert*-butilcarbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



- 15 a) *tert*-Butil-éster de ácido *rac*-[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa f), se preparó el compuesto del título, *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3*R*,4*S*)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3*R*,4*S*)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico en lugar de ácido 1-(1-metil-ciclopropanocarbonilo)-piperidín-4-carboxílico y se obtuvo en forma de un aceite naranja. EM m/e: 524,3 [M]⁺.

- 25 b) *rac*-4-[(3*R*,4*S*)-3-(4-Clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo

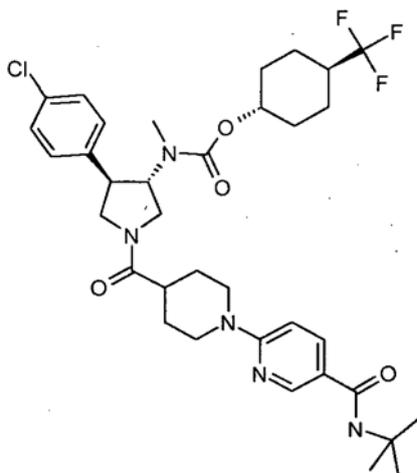
30 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa a), se preparó el compuesto del título, *rac*-4-[(3*R*,4*S*)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo a partir de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3*R*,4*S*)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(1-metil-ciclopropano-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido. EM m/e: 424,3 [M+H]⁺.

- 35 c) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3*S*,4*R*)-1-(5'-*tert*-butilcarbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

40 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa b), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3*S*,4*R*)-1-(5'-*tert*-butilcarbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *rac*-4-[(3*R*,4*S*)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo en lugar de *rac*-4-[(3*S*,4*R*)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando clorofenilo y se obtuvo como producto secundario en forma de un sólido blanco. EM m/e: 635,2 [M-H]⁻.

45 Ejemplo 121

4-Trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido *rac*-[(3*S*,4*R*)-1-(5'-*tert*-butilcarbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



a) terc-Butil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa f), se preparó el compuesto del título, *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico en lugar de ácido 1-(1-metil-ciclopropano-carbonil)-piperidín-4-carboxílico y se obtuvo en forma de un aceite naranja. EM m/e: 524,3 [M]⁺.

b) *rac*-4-[(3R,4S)-3-(4-Clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo

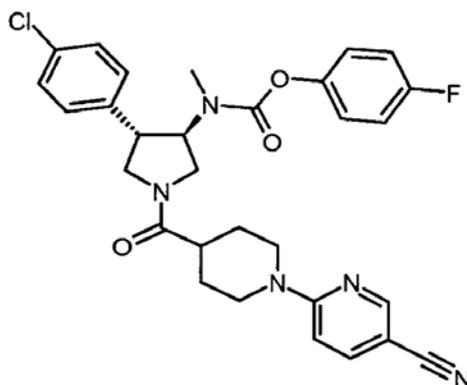
15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa a), se preparó el compuesto del título, *rac*-4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo a partir de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(1-metil-ciclopropano-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido. EM m/e: 424,3 [M+H]⁺.

c) 4-Trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-1-(5'-*terc*-butilcarbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-1-(5'-*terc*-butilcarbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *rac*-4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo en lugar de *rac*-4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 4-trifluorometil-ciclohexanol (mezcla *cis/trans*) y se obtuvo como producto secundario en forma de espuma blanquecina. EM m/e: 692,3 [M]⁺.

Ejemplo 122

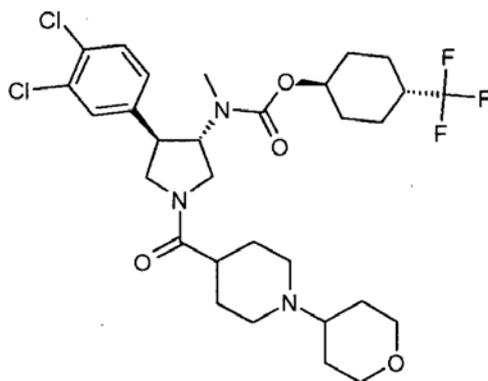
35 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



- 5 Se sometió 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (EM (m/e): 562,2 [M]⁺) en forma de una espuma blanquecina.

Ejemplo 123

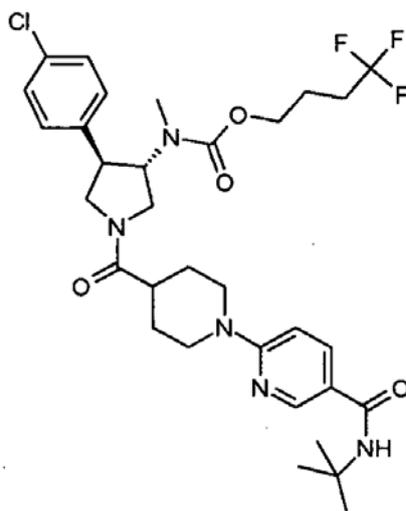
- 10 **4-Trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(tetrahidro-pirán-4-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



- 15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(tetrahidro-pirán-4-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 1-(tetrahidro-pirán-4-il)-piperidín-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de una espuma blanca. EM m/e: 634,2 [M]⁺.
- 20

Ejemplo 124

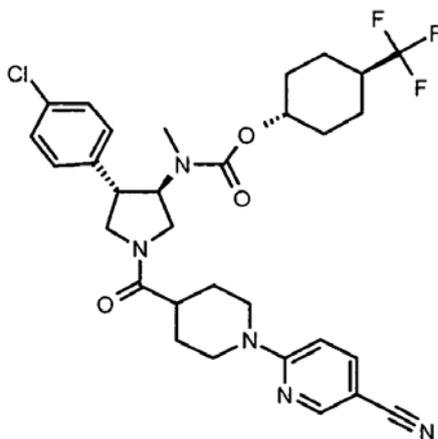
- 25 **4,4-Trifluorometil-butil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-1-(5'-terc-butylcarbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 4,4,4-trifluoro-butil-éster de ácido *rac*-[(3*S*,4*R*)-1-(5'-*terc*-butilcarbamoil-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *rac*-4-[(3*R*,4*S*)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo en lugar de *rac*-{4-[(3*S*,4*R*)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 4,4,4-trifluoro-1-butanol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo como producto secundario en forma de un aceite marrón. EM m/e: 651,2 [M-H].

10 **Ejemplo 125**

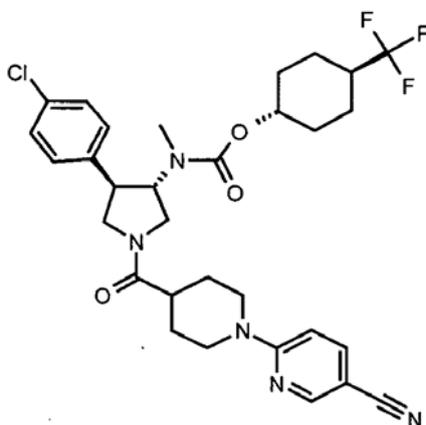
4-Trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3*R*,4*S*)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



15 y

Ejemplo 126

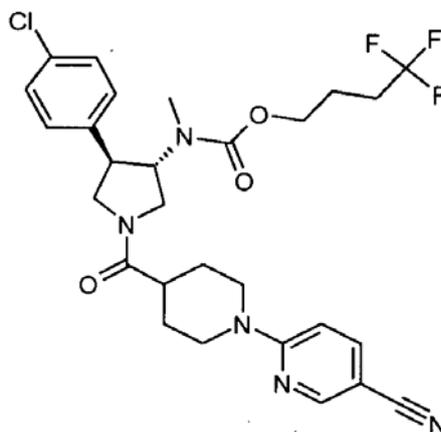
20 **4-Trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3*R*,4*S*)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido *rac*-(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *rac*-4-[(3*R*,4*S*)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo en lugar de *rac*-4-[(3*S*,4*R*)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il]-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 4-trifluorometil-ciclohexanol (mezcla *cis/trans*) en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de un aceite incoloro. EM *m/e*: 618,2 [M]⁺. Se sometió a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo 4-trifluorometilciclohexil-éster de ácido [(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (EM (*m/e*): 617,4 [M]⁺) en forma de un sólido amarillo y 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3*R*,4*S*)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (EM (*m/e*): 617,4 [M]⁺) en forma de un sólido amarillo.

15 Ejemplo 127

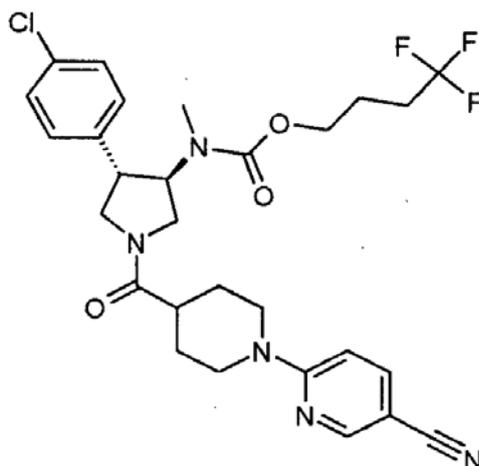
4,4,4-Trifluoro-butyl-éster de ácido [(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



20 y

Ejemplo 128

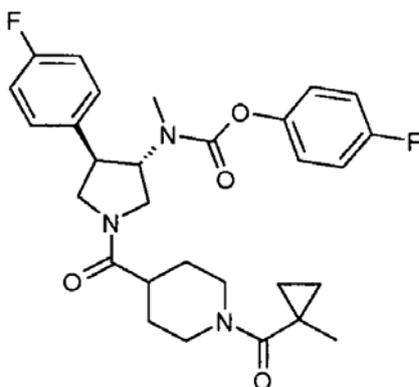
25 **4,4,4-Trifluoro-butyl-éster de ácido [(3*S*,4*S*)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 4,4,4-trifluoro-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *rac*-4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 4,4,4-trifluoro-1-butanol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de un aceite amarillo. EM m/e: 578,4 [M+H]⁺. Se sometió a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo 4,4,4-trifluoro-butil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (EM (m/e): 577,2 [M]⁺) en forma de una espuma amarilla y 4-trifluorometil-butil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (EM (m/e): 577,2 [M]⁺) en forma de una espuma amarilla.

15 Ejemplo 129

15 **4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-fluoro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



20 a) *rac*-(3S,4R)-1-Bencil-3-(4-fluoro-fenil)-4-nitro-pirrolidina

25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa a), se preparó el compuesto del título, *rac*-(3S,4R)-1-bencil-3-(4-clorofenil)-4-nitropirrolidina a partir de 1-fluoro-4-((E)-2-nitrovinil)-benceno en lugar de 1,2-dicloro-4-((E)-2-nitrovinil)-benceno y se obtuvo en forma de un aceite amarillo pálido. EM m/e: 301,2 [M+H]⁺.

b) *rac*-(3R,4S)-1-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-ilamina

30 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa b), se preparó el compuesto del título, *rac*-(3R,4S)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-ilamina a partir de *rac*-(3S,4R)-1-bencil-3-(4-clorofenil)-4-nitropirrolidina en lugar de *rac*-(3R,4S)-1-bencil-3-(3,4-diclorofenil)-4-nitropirrolidina y se obtuvo en forma de un aceite marrón oscuro. EM m/e: 271,3 [M+H]⁺.

c) *rac*-[(3R, 4S)-1-Bencil-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina

5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa c), se preparó el compuesto del título, *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina a partir de *rac*-(3R,4S)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-ilamina en lugar de *rac*-(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-ilamina y se obtuvo en forma de un aceite marrón pálido. EM m/e: 285,2 [M+H]⁺.

d) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-fluoro-fenil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa b), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico a partir de *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metilciclopropil)-metanona y se obtuvo en forma de un aceite amarillo. EM m/e: 423,2 [M+H]⁺.

15 e) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa e), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilcarbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y se obtuvo en forma de un aceite marrón oscuro, que se utilizó sin purificación adicional.

25 f) 4-Fluorofenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-fluoro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

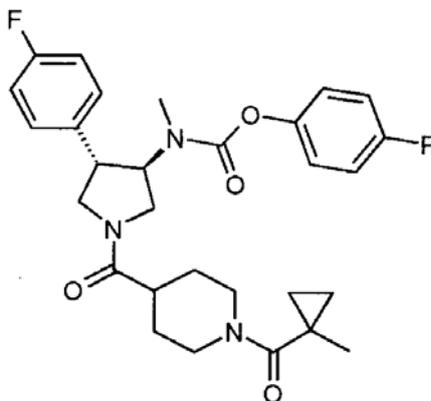
30 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa f), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-fluorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y se obtuvo en forma de un semisólido marrón pálido. EM m/e: 526,4 [M+H]⁺.

g) 4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-fluoro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

35 Se sometió 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-fluorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 526,4 [M+H]⁺) en forma de una espuma blanca.

40 **Ejemplo 130**

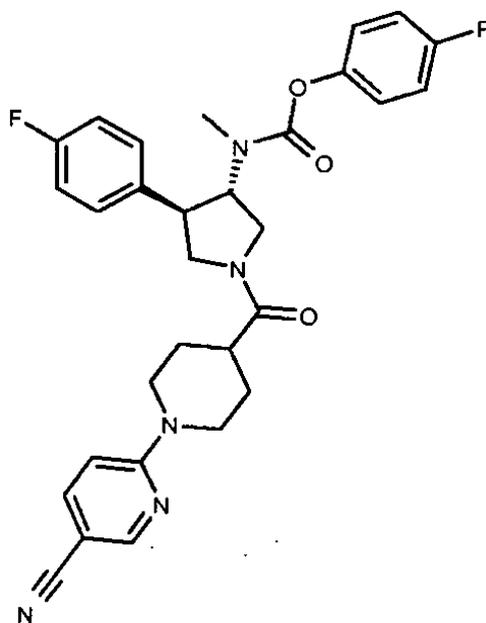
4-Fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-fluorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



45 Se sometió 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-fluorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-fluorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (EM (m/e): 526,4 [M+H]⁺) en forma de un sólido ceroso incoloro.

Ejemplo 131

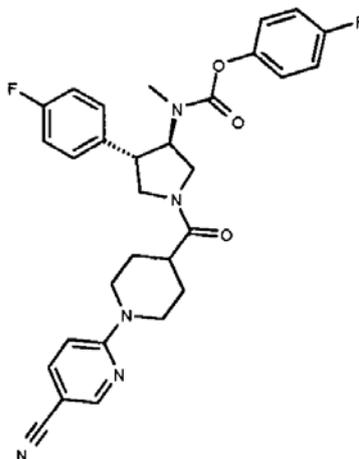
5 4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



y

10 Ejemplo 132

4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3R,4S)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido [(3R,4S)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de un semisólido marrón. EM m/e: 562,1 [M]⁺. El racemato se sometió a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (EM (m/e): 546,3 [M]⁺) en forma de un sólido ceroso amarillo y 4-fluorofenil-éster de ácido [(3R,4S)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (EM (m/e): 546,3 [M+H]⁺) en forma de un sólido ceroso amarillo.

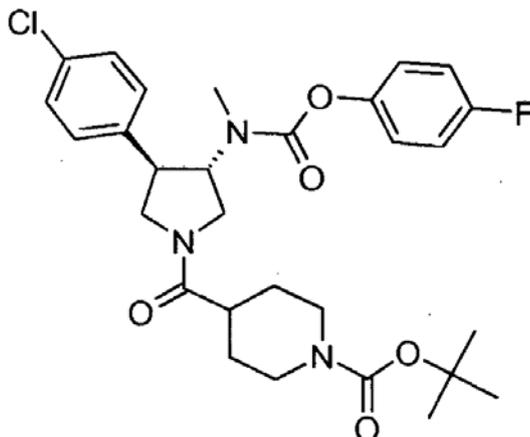
20

25

Ejemplo 133

terc-Butil-éster de ácido 4-((3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-[(4-fluoro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-pirrolidín-1-carbonil)-piperidín-1-carboxílico

5



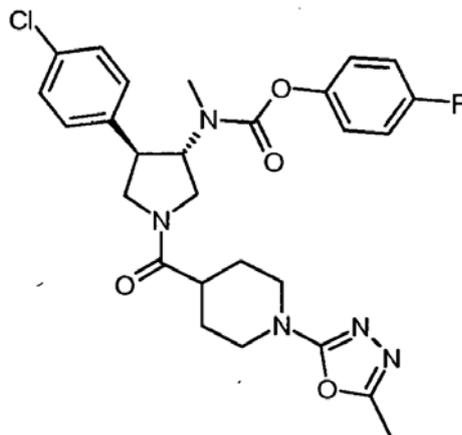
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, *terc*-butil-éster de ácido 4-((3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-[(4-fluoro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-pirrolidín-1-carbonil)-piperidín-1-carboxílico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando mono-*terc*-butil-éster de ácido piperidín-1,4-dicarboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico, y se obtuvo en forma de una goma marrón pálido. EM m/e: 560,3 [M]⁺.

10

Ejemplo 134

15

4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



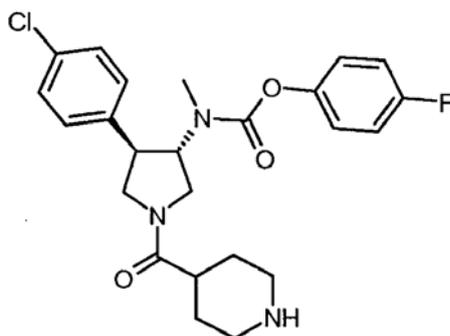
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, *terc*-butil-éster de ácido 4-((3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-[(4-fluoro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-pirrolidín-1-carbonil)-piperidín-1-carboxílico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico, y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 542,3 [M]⁺.

25

Ejemplo 135

4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

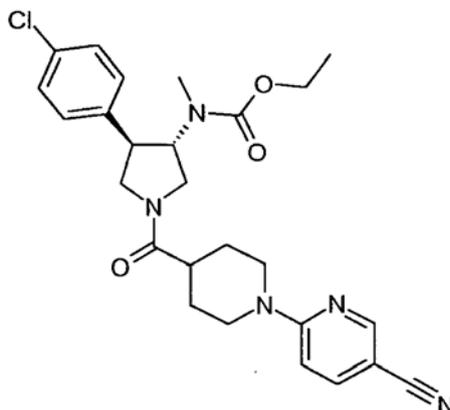
30



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa a), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *tert*-butil-éster de ácido 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-[(4-fluoro-fenoxicarbonil)-metilamino]-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-carboxílico en lugar de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico, y se obtuvo en forma de una espuma marrón pálido. EM m/e: 460,4 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 136

Etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



15

a) 4-[(3R,4S)-3-(4-Clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo

A una solución de *tert*-butil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (3,20 g, 6,12 mmoles) en acetonitrilo (30 ml) se añadió a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (4,7 ml, 61,2 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a esta temperatura. Tras la concentración, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con carbonato sódico acuoso (al 20%). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró, proporcionando el compuesto del título (1,90 g, 73%) en forma de una espuma amarillo pálido. EM m/e: 424,2 [M+H]⁺.

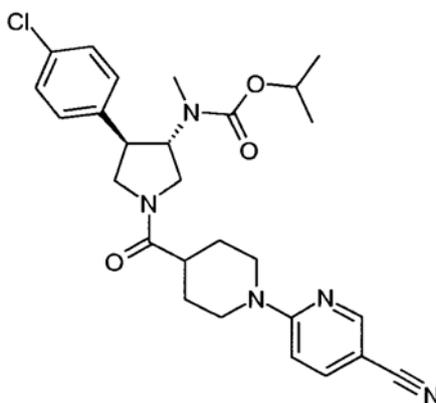
25

b) Etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

A una solución de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo (30 mg, 0,07 mmoles) en diclorometano (1 ml) se añadió trietilamina (13 µl, 0,09 mmoles) y clorofornato de etilo (9 µl, 0,09 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras la concentración se purificó mediante cromatografía, proporcionando el compuesto del título (20 mg, 57%) en forma de una espuma incolora. EM m/e: 496,4 [M]⁺.

35 Ejemplo 137

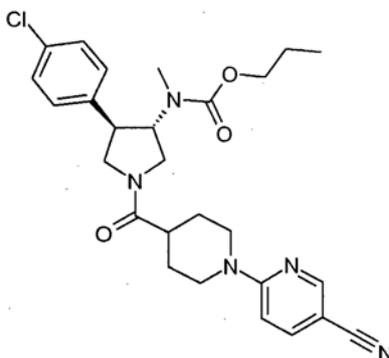
Isopropil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 136, se preparó el compuesto del título, isopropil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de ácido 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo utilizando cloroformato de isopropilo en lugar de cloroformato de etilo, y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 510,4 [M]⁺.

10 Ejemplo 138

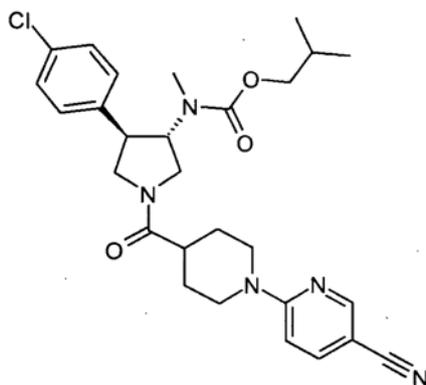
Propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 136, se preparó el compuesto del título, propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de ácido 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo utilizando cloroformato de propilo en lugar de cloroformato de etilo, y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 510,4 [M]⁺.

20 Ejemplo 139

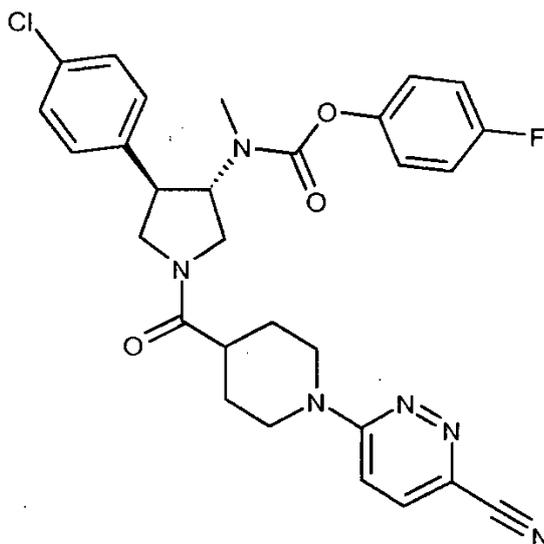
25 **Isobutil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 136, se preparó el compuesto del título, isobutil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo utilizando cloroformato de isobutilo en lugar de cloroformato de etilo, y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 524,5 [M]⁺.

Ejemplo 140

10 **4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-ciano-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**

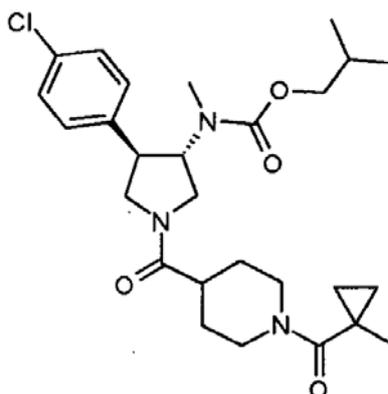


15 A una solución de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (186 mg, 0,40 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió 6-cloro-3-piridazin-carbonitrilo (67 mg, 0,48 mmoles) y N,N-diisopropil-etilamina (208, 1,21 mmoles). La solución marrón oscuro resultante se agitó durante 3 h a 80°C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se lavó con carbonato sódico acuoso (1 M, 15 ml), agua (15 ml) y solución hipersalina (15 ml). Las capas acuosas se extrajeron con acetato de etilo (15 ml) y las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico. La concentración y la purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo=50:50 a 0:100) proporcionó el compuesto del título (167 mg, 73%) en forma de una espuma blanca. EM m/e: 563,3 [M]⁺.

20

Ejemplo 141

25 **Isobutil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



5 a) terc-Butil-éster de ácido *rac*-(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, *terc*-butil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de *terc*-butil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 504,2 [M]⁺.

15 b) [(3R,4S)-3-(4-Clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona

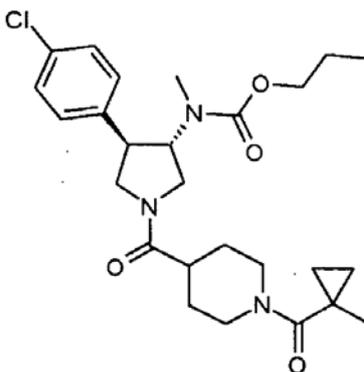
20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 2 (etapa a), se preparó el compuesto del título, [(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona a partir de *terc*-butil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico en lugar de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico y se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido. EM m/e: 403,9 [M]⁺.

25 c) Isobutil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

30 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 136, se preparó el compuesto del título, isobutil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de [(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona en lugar de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo utilizando clorofornato de isobutilo en lugar de clorofornato de etilo, y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 504,2 [M]⁺.

Ejemplo 142

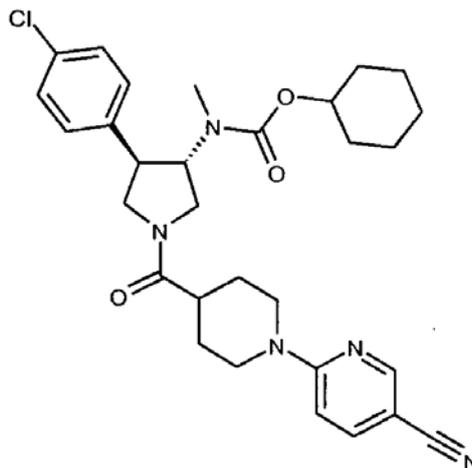
35 **Propil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 136, se preparó el compuesto del título, propil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de [(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona en lugar de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo utilizando cloroformato de propilo en lugar de cloroformato de etilo, y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 490,4 [M]⁺.

Ejemplo 143

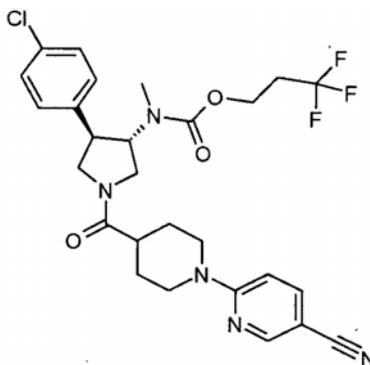
10 **Ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo en lugar de *rac*-4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando ciclohexanol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 550,4 [M]⁺.

Ejemplo 144

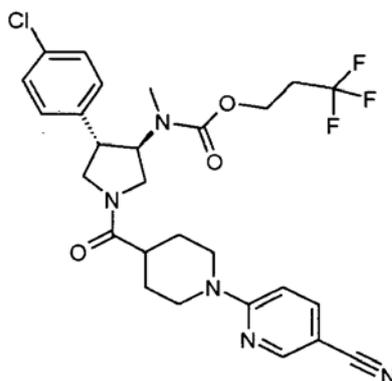
25 **3,3,3-Trifluoro-propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



y

30 **Ejemplo 145**

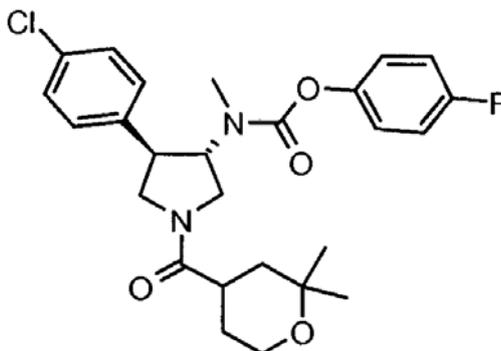
3,3,3-Trifluoro-propil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 3,3,3-trifluoro-propil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de *rac*-4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 3,3,3-trifluoro-1-propanol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de un aceite incoloro. EM m/e: 563,2 [M]⁺. Se sometió a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo 3,3,3-trifluoro-propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (EM (m/e): 563,2 [M]⁺) en forma de un sólido amarillo y 3,3,3-trifluoropropil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (EM (m/e): 563,2 [M]⁺) en forma de una espuma amarilla.

15 Ejemplo 146

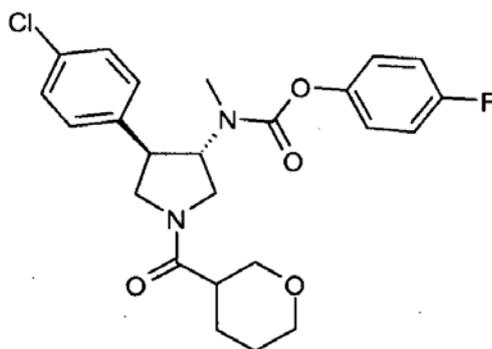
15 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(2,2-dimetil-tetrahidropirán-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(2,2-dimetil-tetrahidro-pirán-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 2,2-dimetil-tetrahidro-2H-pirán-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 489,3 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 147

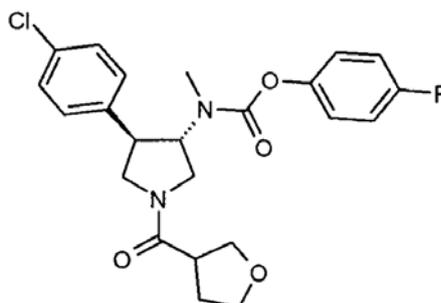
30 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(tetrahidropirán-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(tetrahidro-pirán-3-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido *rac*-tetrahidro-pirán-3-carboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico, y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 461,2 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 148

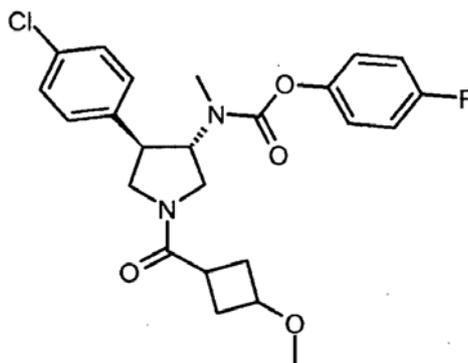
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(tetrahydrofurán-3-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(tetrahydro-furán-3-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido *rac*-tetrahidro-3-furoico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico, y se obtuvo en forma de un aceite marrón pálido. EM m/e: 447,2 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 149

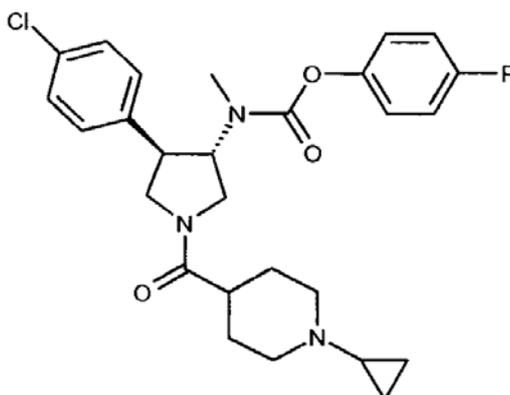
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(3-metoxi-ciclobutanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(3-metoxi-ciclobutanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 3-metoxiciclobutanocarboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico, y se obtuvo en forma de un aceite marrón pálido. EM m/e: 461,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 150

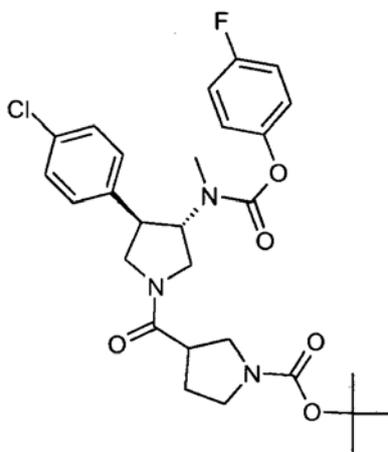
10 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclopropil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclopropil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 1-ciclopropilpiperidín-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de una espuma blanca. EM m/e: 500,3 [M]⁺.

Ejemplo 151

25 **terc-Butil-éster de ácido 3-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-[(4-fluoro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-pirrolidín-1-carbonil]-pirrolidín-1-carboxílico**

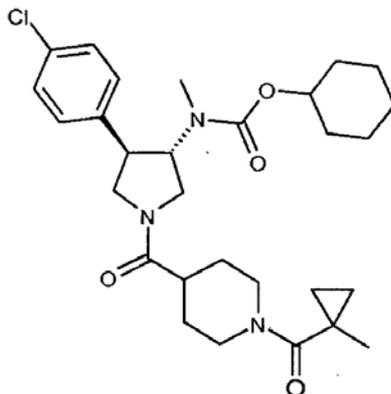


30 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, *terc*-butil-éster de ácido 3-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-[(4-fluoro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-pirrolidín-1-carbonil]-pirrolidín-1-carboxílico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando *terc*-butil-éster de ácido *rac*-pirrolidín-1,3-dicarboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico, y se obtuvo en forma de un aceite amarillo pálido. EM m/e: 546,2 [M]⁺.

Ejemplo 152

Ciclohexil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

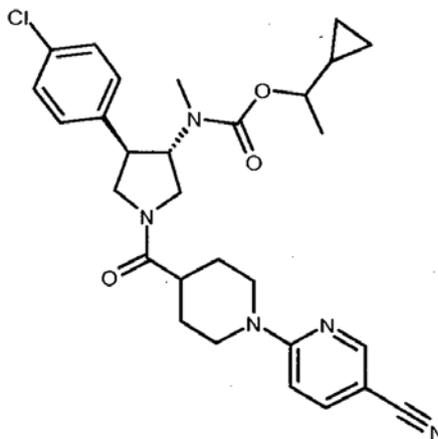
5



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, ciclohexil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de [(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando ciclohexanol en lugar de 2-ciclopropiletanol, y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 530,2 [M]⁺.

Ejemplo 153

1-Ciclopropil-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



20

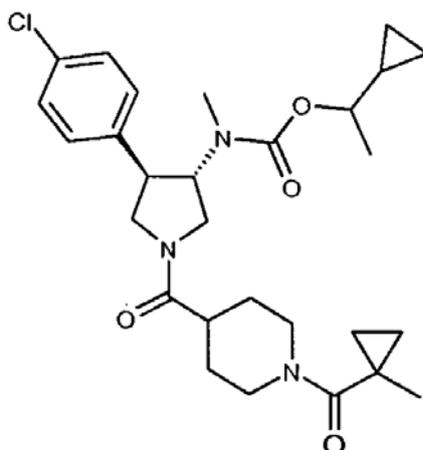
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 1-ciclopropil-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 1-ciclopropiletanol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 536,3 [M]⁺.

25

Ejemplo 154

30

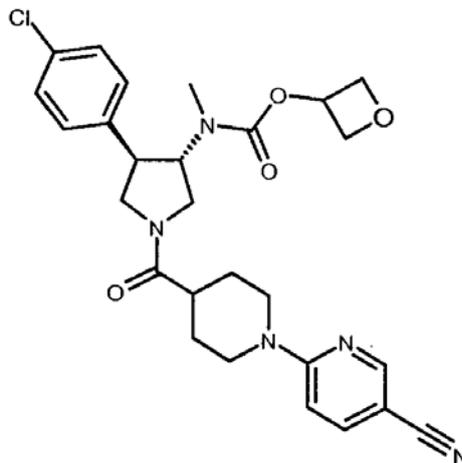
1-Ciclopropil-etil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 1-ciclopropil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de [(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 1-ciclopropiletanol en lugar de 2-ciclopropiletanol, y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 516,5 [M]⁺.

10 Ejemplo 155

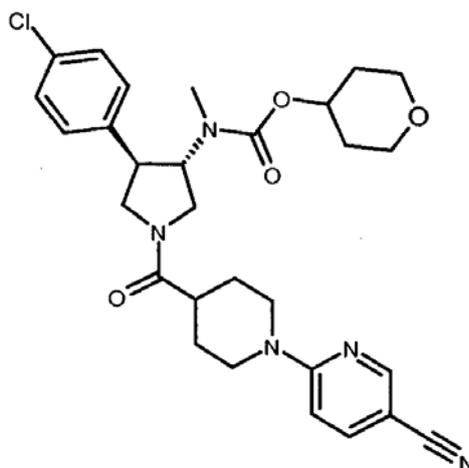
Oxetán-3-il-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, oxetán-3-il-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando oxetán-3-ol en lugar de 2-ciclopropiletanol, y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 524,4 [M]⁺.

25 Ejemplo 156

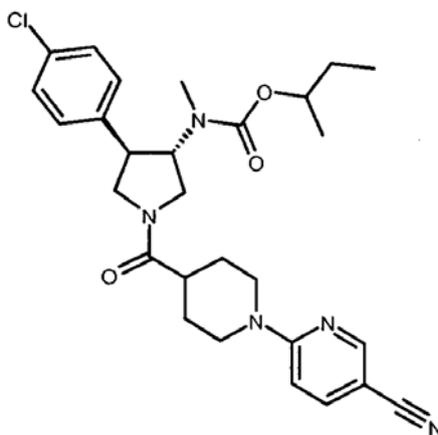
Tetrahidro-pirán-4-il-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, tetrahidropirán-4-il-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando tetrahidropirán-4-ol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 552,4 [M]⁺.

10 Ejemplo 157

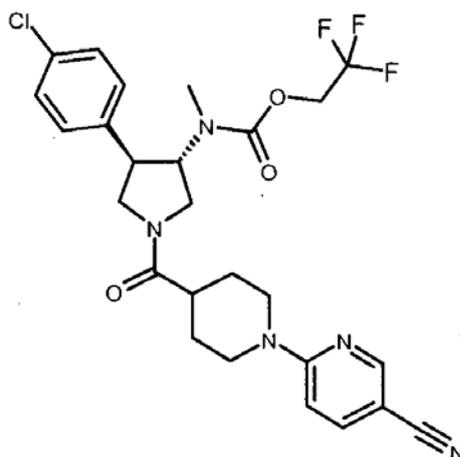
sec-Butil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, sec-butil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 2-butanol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 524,4 [M]⁺.

Ejemplo 158

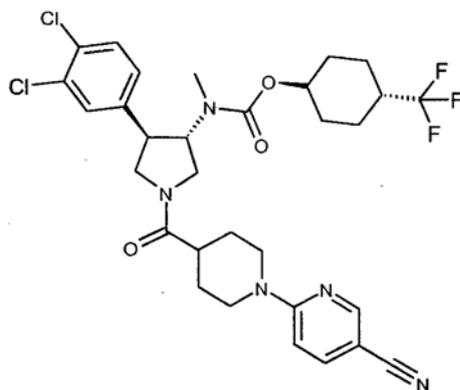
25 **2,2,2-Trifluoro-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 2,2,2-trifluoro-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 2,2,2-trifluoroetanol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 550,4 [M]⁺.

10 Ejemplo 159

4-Trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



15 a) Etil-éster de ácido (3,4-diclorofenil)-propinoico

15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 89 (etapa a), se preparó el compuesto del título, etil-éster de ácido (3,4-diclorofenil)-propinoico a partir de 3,4-dicloroyodo-benceno en lugar de 1-cloro-4-yodobenceno, y se obtuvo en forma de un sólido marrón. EM m/e: 244,0 [M+H]⁺.

20 b) Ácido 1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxílico

25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 89 (etapa b), se preparó el compuesto del título, ácido 1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxílico a partir de etil-éster de ácido (3,4-diclorofenil)-propinoico en lugar de etil-éster de ácido (4-clorofenil)-propinoico, y se obtuvo en forma de un sólido blanquecino. EM m/e: 347,9 [M-H]⁻.

30 c) Ácido (3R,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico

35 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 89 (etapa c), se preparó el compuesto del título, ácido (3R,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico a partir de ácido 1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxílico en lugar de ácido 1-bencil-4-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxílico, y se obtuvo en forma de cristales gris pálido (e.e.>99,9% R,R (HPLC quiral)). EM m/e: 350,2 [M]⁺.

d) Metil-éster de ácido (3R,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico

5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 89 (etapa d), se preparó el compuesto del título, metil-éster de ácido (3R,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico a partir de (3R,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico en lugar de ácido (3R,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico, y se obtuvo en forma de un aceite marrón. EM m/e: 366,2 [M+H]⁺.

e) Metil-éster de ácido (3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico

10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 89 (etapa e), se preparó el compuesto del título, metil-éster de ácido (3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico a partir de metil-éster de ácido (3R,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico en lugar de metil-éster de ácido (3R,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico, y se obtuvo en forma de un aceite marrón pálido. EM m/e: 366,2 [M+H]⁺.

15 f) Amida de ácido (3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico

20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 89 (etapa f), se preparó el compuesto del título, amida de ácido (3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico a partir de metil-éster de ácido (3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico en lugar de metil-éster de ácido (3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico, y se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM m/e: 351,3 [M+H]⁺.

g) Metil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico

25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 89 (etapa g), se preparó el compuesto del título, metil-éster de ácido (3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico a partir de amida de ácido (3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico en lugar de amida de ácido (3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico, y se obtuvo en forma de un sólido blanco. EM m/e: 381,3 [M+H]⁺.

30 h) (3S,4R)-1-Bencil-4-(3,4-diclorofenil)-N-metilpirrolidín-3-amina

35 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 89 (etapa h), se preparó el compuesto del título, [(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina a partir de metil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico en lugar de metil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico, y se obtuvo en forma de un líquido amarillo pálido. EM m/e: 337,4 [M+H]⁺.

i) 4-Trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

40 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de [(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 4-(trifluorometil)ciclohexanol (cis/trans 1:3) en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de una espuma blanca. EM m/e: 529,2 [M]⁺.

45 j) 4-Trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

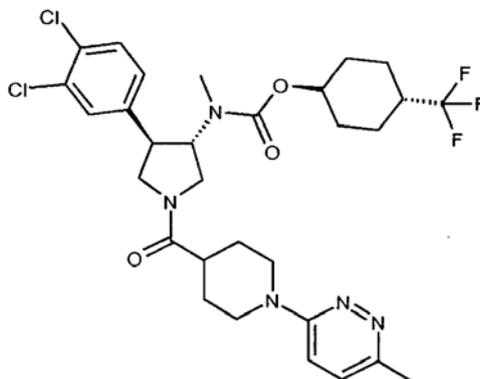
50 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa e), se preparó el compuesto del título, 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y se obtuvo en forma de un aceite marrón pálido. EM m/e: 439,1 [M]⁺.

k) 4-Trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

55 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico, y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 652,3 [M]⁺.

Ejemplo 160

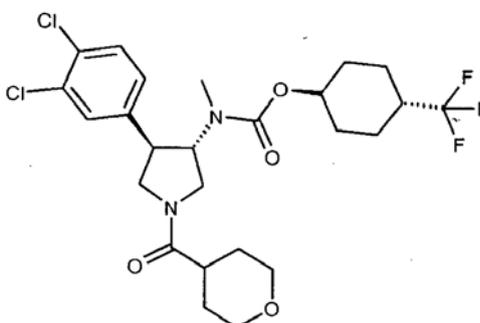
4-Trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(6-metil-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(6-metil-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-6-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 1-(6-metil-piridazín-3-il)-piperidín-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 642,4 [M]⁺.

Ejemplo 161

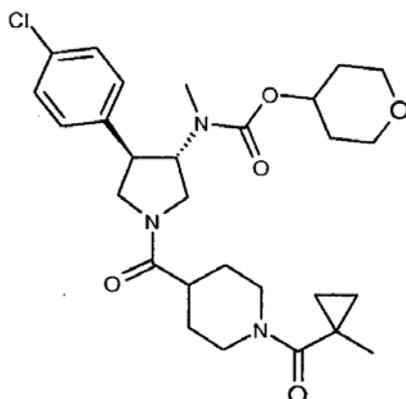
15 **4-Trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido rac-[(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(tetrahidropirán-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(tetrahidro-pirán-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido tetrahidropirán-4-il-carboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico y se obtuvo en forma de una espuma blanquecina. EM m/e: 551,4 [M]⁺.

25 **Ejemplo 162**

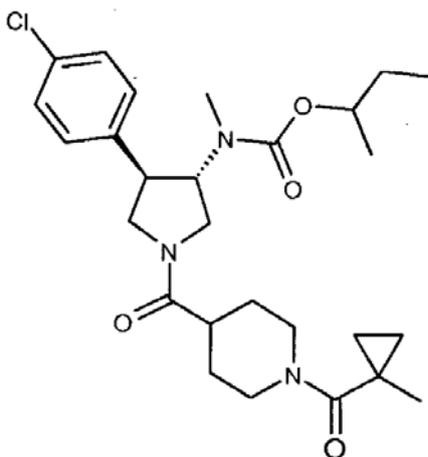
30 **Tetrahydro-pirán-4-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, tetrahidropirán-4-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de [(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando tetrahidropirán-4-ol en lugar de 2-ciclopropiletanol, y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 532,4 [M]⁺.

10 Ejemplo 163

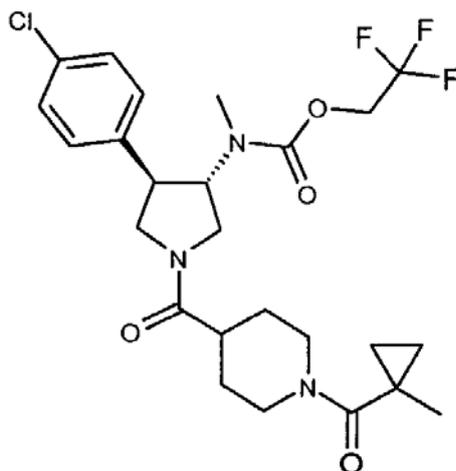
sec-Butil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, *sec*-butil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de [(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 2-butanol en lugar de 2-ciclopropiletanol, y se obtuvo en forma de una
20 espuma incolora. EM m/e: 504,2 [M]⁺.

Ejemplo 164

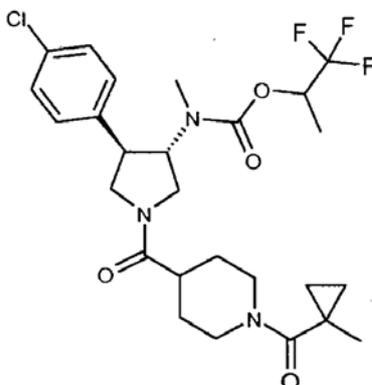
25 **2,2,2-Trifluoro-etil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 2,2,2-trifluoroetil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonyl)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de [(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonyl)-piperidín-4-il]-metanona en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 2,2,2-trifluoroetanol en lugar de 2-ciclopropiletanol, y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 530,1 [M]⁺.

10 Ejemplo 165

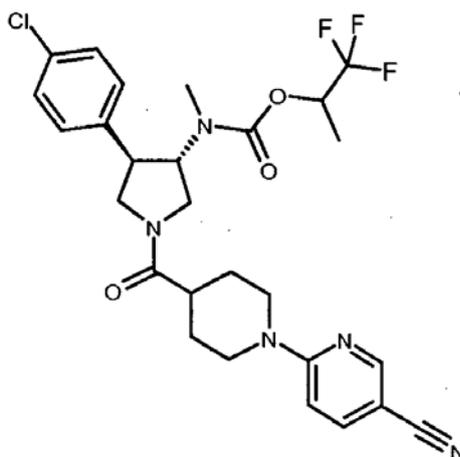
2,2,2-Trifluoro-1-metil-etil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonyl)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



- 15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 2,2,2-trifluoro-1-metil-etil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonyl)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de [(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonyl)-piperidín-4-il]-metanona en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 1,1,1-trifluoro-isopropanol en lugar de 2-ciclopropiletanol, y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 544,2 [M]⁺.

20 Ejemplo 166

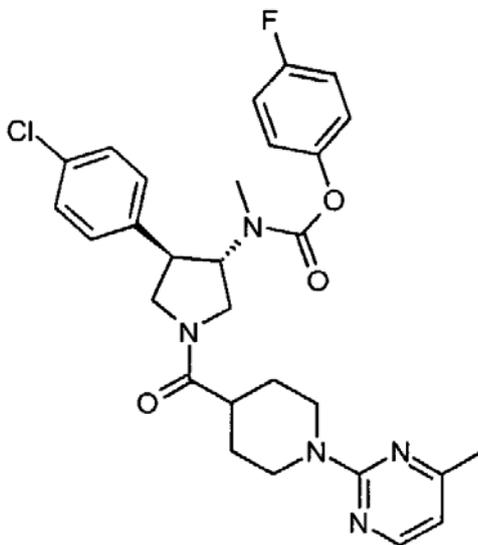
- 25 **2,2,2-Trifluoro-1-metil-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 2,2,2,-trifluoro-1-metil-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 1,1,1-trifluoro-isopropanol en lugar de 2-ciclopropiletanol, y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 564,3 [M]⁺.

10 Ejemplo 167

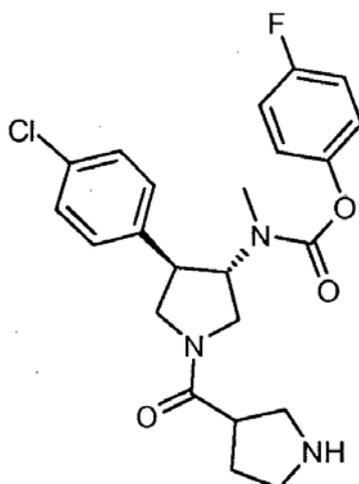
4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(4-metil-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(4-metil-piridazín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 1-(4-metil-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico, y se obtuvo en forma de una espuma amarilla. EM m/e: 552,4 [M]⁺.

25 Ejemplo 168

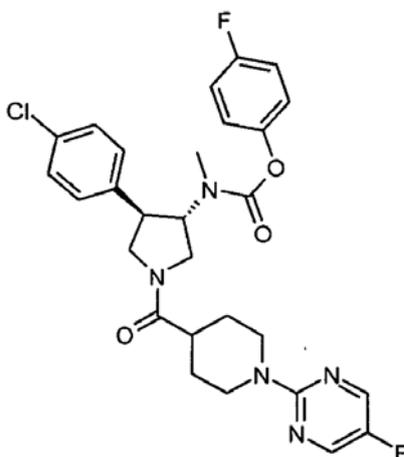
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(pirrolidín-3-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



A una solución de *tert*-butil-éster de ácido 3-((3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-[(4-fluoro-fenoxicarbonil)-metilamino]-pirrolidín-1-carbonil)-pirrolidín-1-carboxílico (1,17 g, 2,14 mmoles) en diclorometano (20 ml) se añadió a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (1,64 ml, 21,4 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Se trató con una solución acuosa de carbonato sódico (1 M, 50 ml) y la capa orgánica se separó y se lavó con solución hipersalina (40 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (40 ml) y las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico. La concentración proporcionó el compuesto del título (760 mg, 79%) en forma de un semisólido blanco. EM m/e: 446,1 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 169

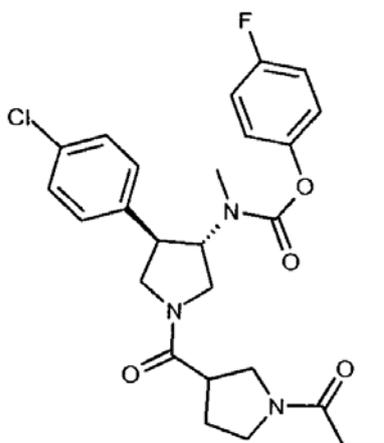
4-Fluorofenil-éster de ácido ((3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-fluoro-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il)-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 44 (etapa c), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido ((3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-fluoro-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il)-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando ácido 1-(5-fluoro-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carboxílico en lugar de ácido 1-metilciclopropán-1-carboxílico, y se obtuvo en forma de una espuma amarilla. EM m/e: 556,2 [M]⁺.

25 Ejemplo 170

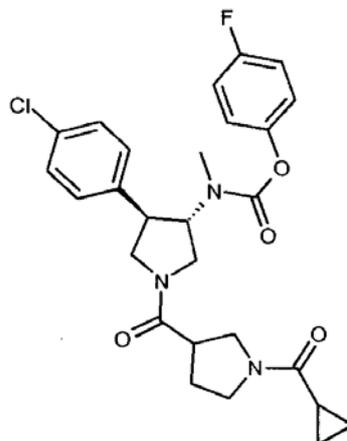
4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-propionil-pirrolidín-3-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 73, se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-propionil-pirrolidín-3-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(pirrolidín-3-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando cloruro de propionilo, y se obtuvo en forma de un aceite amarillo pálido. EM m/e: 502,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 171

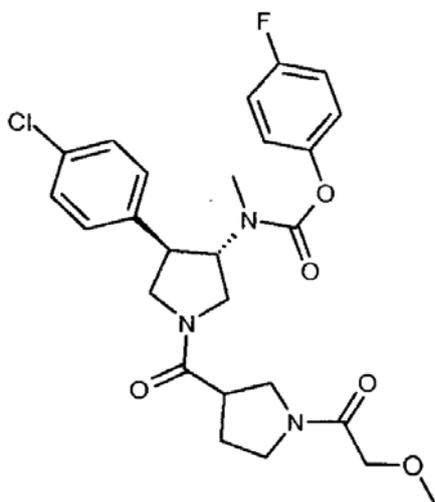
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclopropanocarbonil-pirrolidín-3-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 73, se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclopropanocarbonil-pirrolidín-3-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(pirrolidín-3-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando cloruro de ciclopropanocarbonilo en lugar de cloruro de propionilo, y se obtuvo en forma de un aceite incoloro. EM m/e: 514,4 [M]⁺.

Ejemplo 172

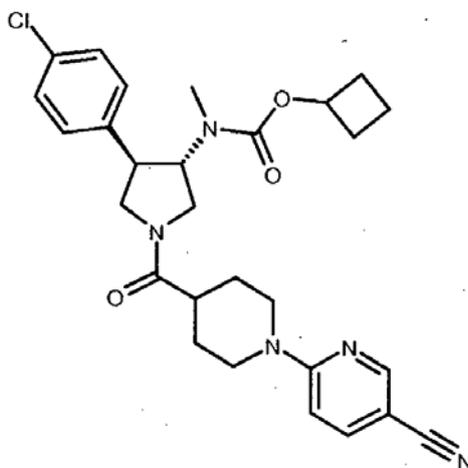
4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(2-metoxi-acetil)-pirrolidín-3-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 73, se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-(2-metoxi-acetil)-pirrolidín-3-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(pirrolidín-3-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico en lugar de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico utilizando cloruro de metoxiacetilo en lugar de cloruro de propionilo, y se obtuvo en forma de un aceite amarillo pálido. EM m/e: 518,3 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 173

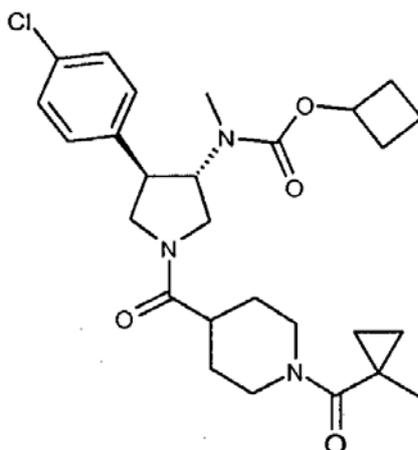
10 **Ciclobutil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, ciclobutil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il)-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando ciclobutanol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 522,4 [M]⁺.

25 Ejemplo 174

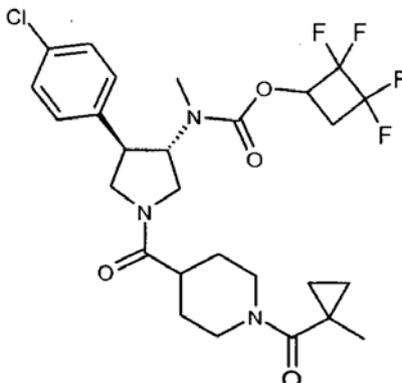
25 **Ciclobutil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, ciclobutil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de [(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando ciclobutanol en lugar de 2-ciclopropiletanol, y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 502,3 [M]⁺.

10 Ejemplo 175

2,2,3,3-Tetrafluorociclobutil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

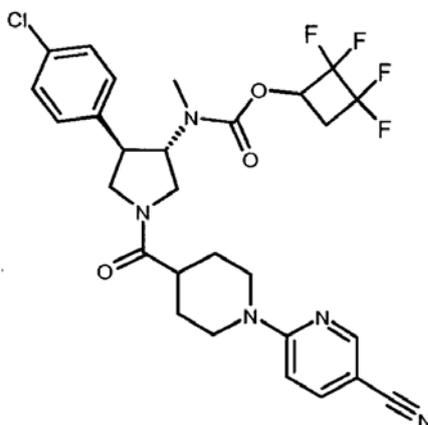


15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 2,2,3,3-tetrafluorociclobutil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de [(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 2,2,3,3-tetrafluorociclobutanol en lugar de 2-ciclopropiletanol, y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 574,5 [M]⁺.

20

Ejemplo 176

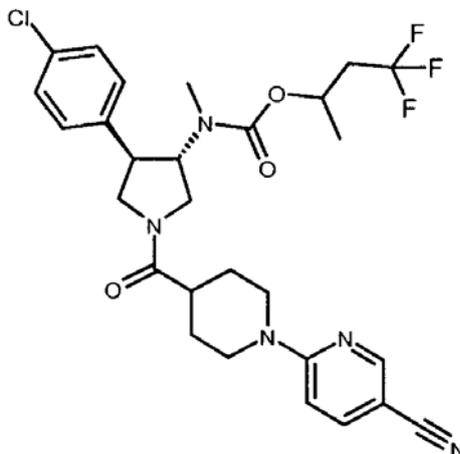
25 **2,2,3,3-Tetrafluorociclobutil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 2,2,3,3-tetrafluorociclobutil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 2,2,3,3-tetrafluorociclobutanol en lugar de 2-ciclopropiletanol y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 594,4 [M]⁺.

10 Ejemplo 177

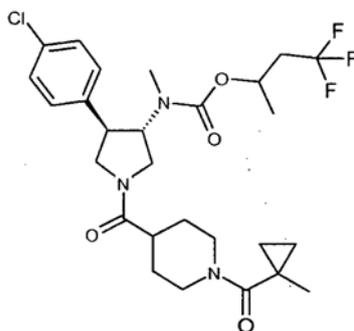
3,3,3-Trifluoro-1-metil-propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 3,3,3-trifluoro-1-metil-propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 4,4,4-trifluorobután-2-ol en lugar de 2-ciclopropiletanol, y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 578,4 [M]⁺.

20 Ejemplo 178

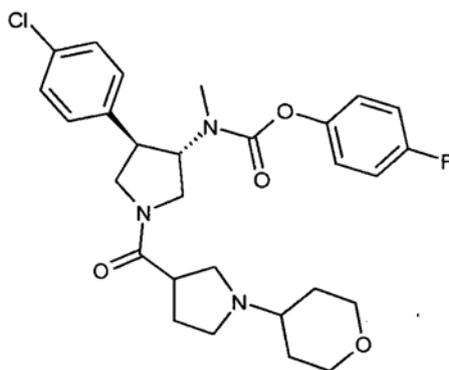
25 **3,3,3-Trifluoro-1-metil-propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 25, se preparó el compuesto del título, 3,3,3-trifluoro-1-metil-propil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico a partir de [(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona en lugar de *rac*-{4-[(3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando 4,4,4-trifluorobután-2-ol en lugar de 2-ciclopropiletanol, y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 558,4 [M]⁺.

Ejemplo 179

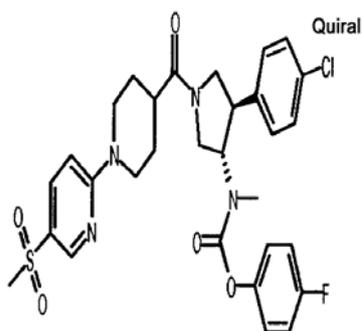
4-Fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-(tetrahydro-pirán-4-il)-piperidín-3-carbonil)-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



A una solución de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(pirrolidín-3-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (408 mg, 0,92 mmoles) en THF (4 ml) se añadió bajo una atmósfera de nitrógeno, tetrahydro-4H-pirán-4-ona (25 mg, 0,25 mmoles). Tras agitar durante 15 min a temperatura ambiente, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (252 mg, 1,19 mmoles) y se continuó la agitación durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico (10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml) y las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico. La concentración y la purificación mediante cromatografía (SiO₂, acetato de etilo:metanol=100:0 a 80:20) proporcionó el compuesto del título (115 mg, 24%) en forma de un aceite amarillo pálido. EM m/e: 530,3 [M]⁺.

Ejemplo 180

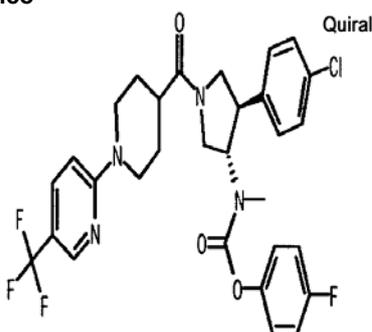
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-metanosulfonil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



5 Una mezcla de 20 mg (0,043 mmoles) de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico, 11,2 μ l (0,065 mmoles) de DIPEA y 12,8 mg (0,054 mmoles) de 2-bromo-5-(metilsulfonyl)piridina en 1 ml de DMF se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla se sometió a purificación mediante HPLC preparativa en fase inversa, eluyendo con un gradiente formado de acetonitrilo, agua y Net_3 , rindiendo tras la evaporación de las fracciones que contenían producto, el compuesto del título en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 615,3 $[\text{M}]^+$.

10 Ejemplo 181

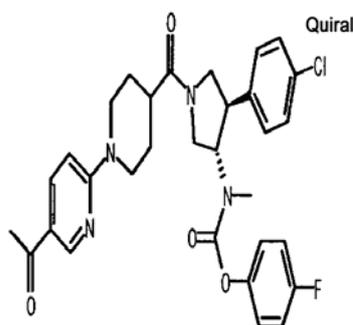
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-metanosulfonyl-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 180), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y 2-bromo-(trifluorometil)piridina (disponible comercialmente) en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 605,4 $[\text{M}]^+$.

20 Ejemplo 182

25 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**

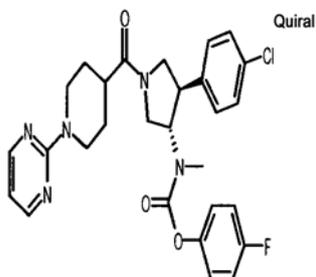


30 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-metanosulfonyl-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 180), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-

carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y 2-bromo-(trifluorometil)piridina (disponible comercialmente) en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 579,4 [M]⁺.

Ejemplo 183

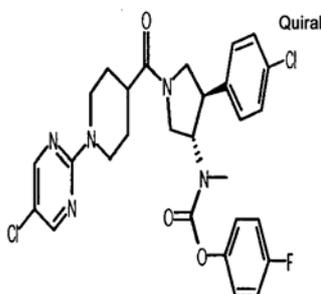
5 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-pirimidín-2-il-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-metanosulfonil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 180), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y 2-bromo-piridina (disponible comercialmente) en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 538,4 [M]⁺.

Ejemplo 184

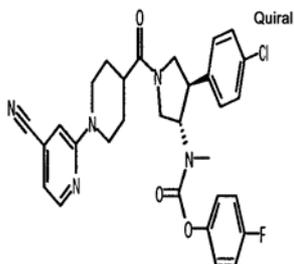
20 **4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-cloro-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-metanosulfonil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 180), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y 3,6-dicloropirimidina (disponible comercialmente) en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 572,2 [M]⁺.

Ejemplo 185

30 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(4'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**

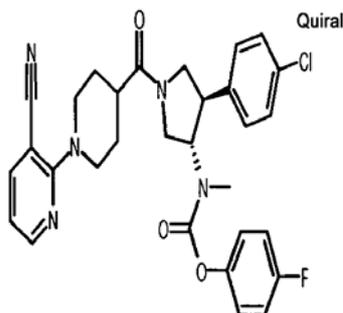


35

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-metanosulfonil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 180), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y 2-cloro-5-ciano-piridina (disponible comercialmente) en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 562,4 [M]⁺.

Ejemplo 186

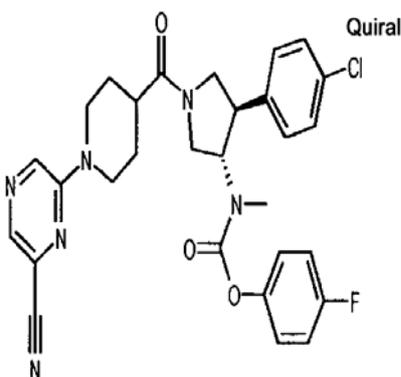
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(3'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-metanosulfonil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 180), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y 2-cloronicotinonitrilo (disponible comercialmente) en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 562,3 [M]⁺.

Ejemplo 187

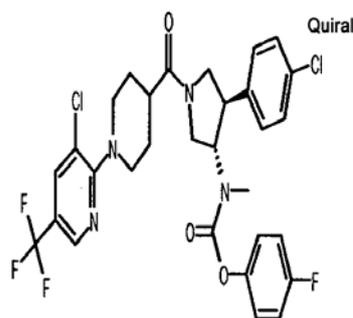
4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-ciano-pirazín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-metanosulfonil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 180), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y 6-ciano-2-cloropirazina (disponible comercialmente) en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 563,3 [M]⁺.

Ejemplo 188

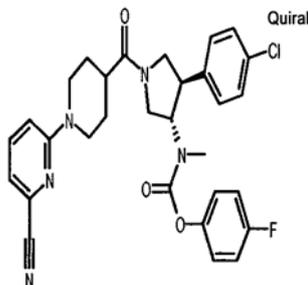
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(3'-cloro-5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-metanosulfonil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 180), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y 2,3-dicloro-5-(trifluorometil)piridina (disponible comercialmente) en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 639,3 [M]⁺.

10 Ejemplo 189

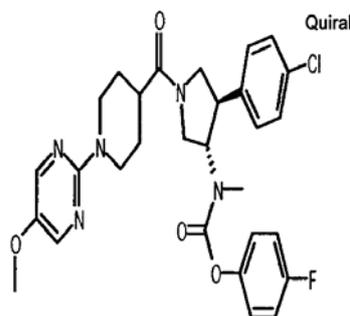
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-metanosulfonil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 180), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y 2-cloro-6-cianopiridina (disponible comercialmente) en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 562,3 [M]⁺.

20 Ejemplo 190

4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-metoxi-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

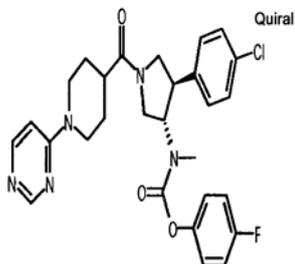


25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-metanosulfonil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 180), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y 2-cloro-5-metoxi-pirimidina (disponible comercialmente) en forma de aceite viscoso marrón pálido. EM m/e: 568,4 [M]⁺.

Ejemplo 191

4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-pirimidín-4-il-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

5



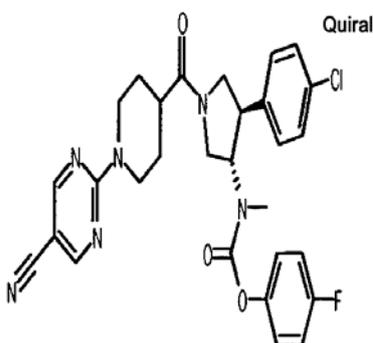
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-metanosulfonyl-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 180), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y 2-cloro-pirimidina (disponible comercialmente) en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 538,4 [M]⁺.

10

Ejemplo 192

4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

15



20

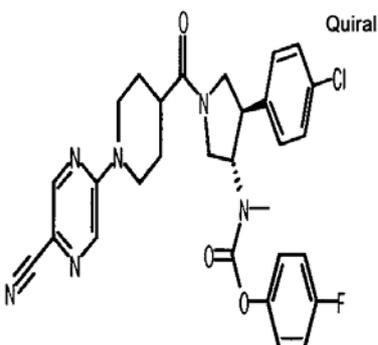
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-metanosulfonyl-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 180), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y 2-cloropirimidín-5-carbonitrilo (disponible comercialmente) en forma de sólido ceroso amarillo pálido. EM m/e: 563,4 [M]⁺.

25

Ejemplo 193

4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(5-ciano-pirazín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

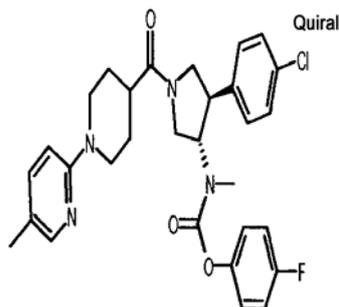
30



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-metanosulfonil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 180), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y 5-bromopirazín-2-carbonitrilo (disponible comercialmente) en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 563,3 [M]⁺.

Ejemplo 194

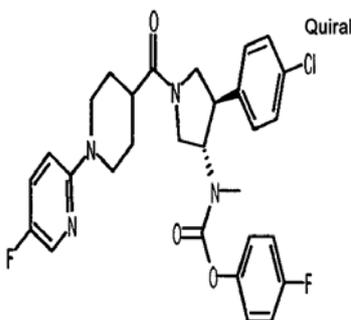
10 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



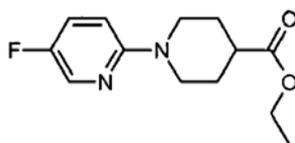
15 Una mezcla de 26,7 mg (0,085 mmoles) de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico, 15 mg (0,068 mmoles) de ácido 1-(5-metil-2-piridinil)-4-piperidín-carboxílico (disponible comercialmente), 31 mg (0,082 mmoles) de HATU y 70 μ l (0,409 mmoles) de DIPEA en 2 ml de DMF se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a purificación mediante HPLC preparativa en fase inversa, eluyendo con un gradiente formado de acetonitrilo, agua y NEt₃, rindiendo tras la evaporación de las fracciones que contenían producto, el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 551,4 [M]⁺.

Ejemplo 195

25 **4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



30 a) Etil-éster de ácido 5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico

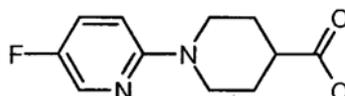


35 Una mezcla de 3,4 g (20 mmoles) de 2-bromo-5-fluoropiridina, 4,61 g (29 mmoles) de isonipecotato de etilo y 3,79 g (29 mmoles) de DIPEA en 5 ml de NMP se calentó durante 15 min a 170°C y durante 60 min a 200°C. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y heptano. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con un gradiente formado

de heptano y acetato de etilo. Se evaporaron las fracciones que contenían producto, rindiendo 1,5 g (30%) del compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido. EM m/e: 253,3 [M]⁺.

b) 5'-Fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico

5



10 Una mezcla de 4 g (16 mmoles) de etil-éster de ácido 5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico y 0,832 g (20 mmoles) de LiOH·H₂O en 50 ml de THF, 50 ml de agua y 5 ml de metanol se agitó durante 2 h a 20°C. Se añadió ácido acético hasta pH 6 y agua y acetato de etilo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con un gradiente formado de heptano y acetato de etilo. Se evaporaron las fracciones que contenían producto, rindiendo 3,1 g (87%) del compuesto del título en forma de aceite blanquecino. EM m/e: 223,1 [M-H].

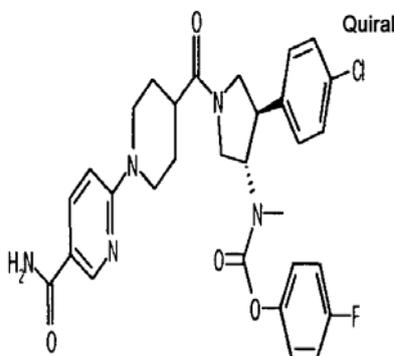
15

c) 4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(clorofenil)-1-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 194), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 555,2 [M]⁺.

25 **Ejemplo 196**

4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-carbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

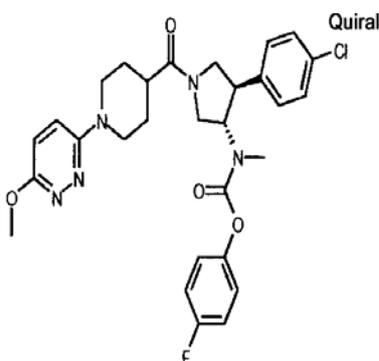


30

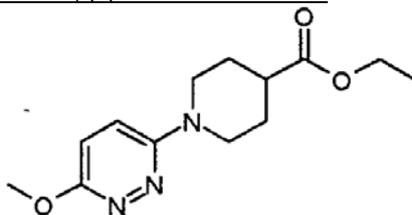
35 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 194), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 5'-carbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico en forma de aceite viscoso marrón pálido. EM m/e: 580,4 [M]⁺.

Ejemplo 197

40 **4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-metoxi-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**

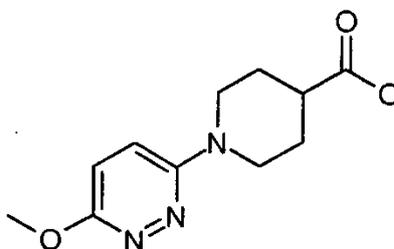


a) Etil-éster de ácido 1-(6-metoxi-piridazín-3-il)-piperidín-4-carboxílico



5 Una mezcla de 4,33 g (30 mmoles) de 3-cloro-6-metoxipiridazina, 5,66 g (36 mmoles) de isonipecotato de etilo, 3,46 g (36 mmoles) de *terc*-butilato sódico, 0,56 g (0,9 mmoles) de BINAP y 0,55 g (0,5 mmoles) de Pd₂dba₃ en 60 ml de tolueno se calentaron a 100°C durante 90 min. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con un gradiente formado de heptano y acetato de etilo. Se evaporaron las fracciones que contenían producto, rindiendo 3,2 g (34%) del compuesto del título en forma de sólido naranja EM m/e: 266,3 [M+H]⁺.

15 b) Ácido 1-(6-metoxi-piridazín-3-il)-piperidín-4-carboxílico



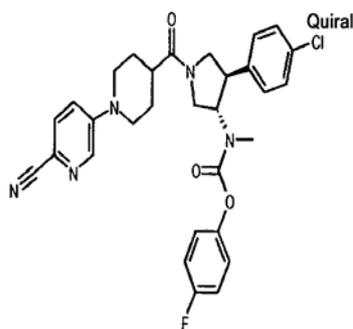
20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico, se preparó el compuesto del título a partir de etil-éster de ácido 1-(6-metoxi-piridazín-3-il)-piperidín-4-carboxílico mediante la saponificación con LiOH·H₂O. El compuesto del título se aisló en forma de sólido naranja. EM m/e: 236,2 [M-H].

25 c) 4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-metoxi-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

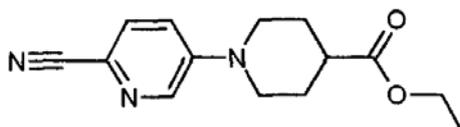
30 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 194), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 1-(6-metoxi-piridazín-3-il)-piperidín-4-carboxílico en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 568,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 198

35 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



a) Etil-éster de ácido 6'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carboxílico

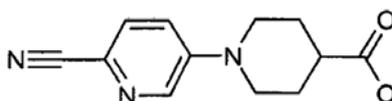


5

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de etil-éster de ácido 1-(6-metoxi-piridazín-3-il)-piperidín-4-carboxílico, se preparó el compuesto del título a partir de 5-bromo-cianopiridina e isonipecotato de etilo en forma de aceite viscoso amarillo. EM m/e: 260,3 [M+H]⁺.

10

b) Ácido 6'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carboxílico



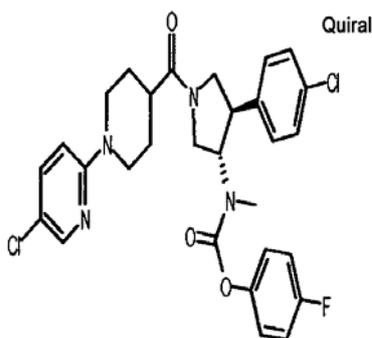
15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de ácido 5'-fluro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico, se preparó el compuesto del título a partir de etil-éster de ácido 6'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carboxílico mediante la saponificación con LiOH·H₂O. El compuesto del título se aisló en forma de sólido amarillo. EM m/e: 230 [M-H].

20 c) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(6'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 194), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 6'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carboxílico en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 562,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 199

30 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**

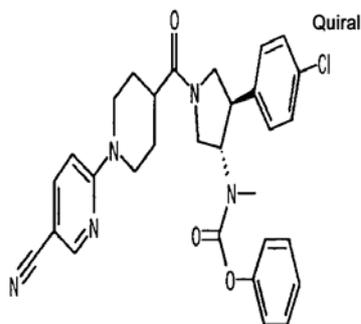


35

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 194), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 571,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 200

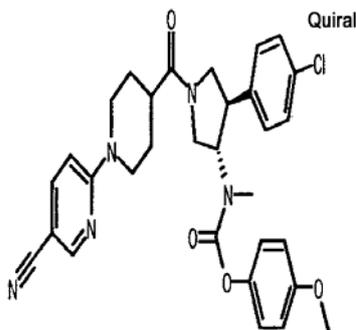
Fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Una mezcla de 25 mg (0,059 mmoles) de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo, 11,5 mg (0,074 mmoles) de cloroformato de fenilo y 11,4 mg (0,088 mmoles) de DIPEA en 2 ml de DCM se agitó durante 15 min a 5°C y durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió Isolute y la mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se sometió a cromatografía de columna de sílice, eluyendo con un gradiente formado de DCM, metanol y NH₃. Se evaporaron las fracciones que contenían producto, rindiendo 27 mg (84%) del compuesto del título en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 544,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 201

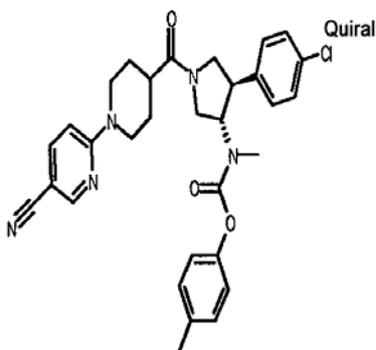
4-Metoxi-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico, se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y cloroformato de 4-metoxifenilo en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 574,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 202

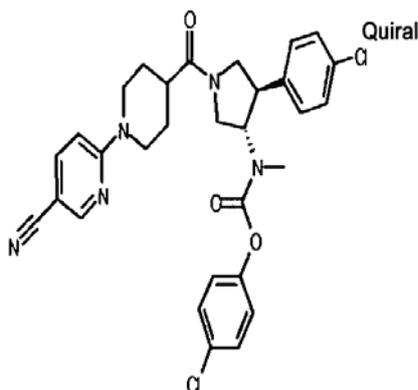
p-Tolil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico, se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y cloroformato de p-tolilo en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 558,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 203

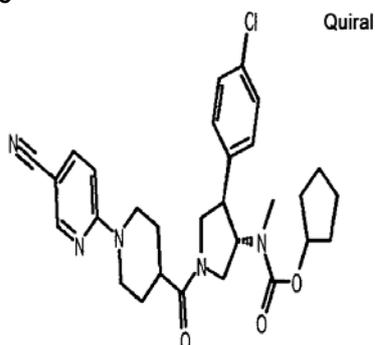
- 10 **4-Cloro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



- 15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico, se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y cloroformato de 4-clorofenilo en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 578,4 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 204

- Ciclopentil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**

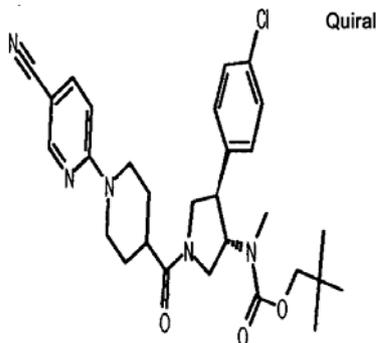


- 25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico, se preparó el compuesto del título a

partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y cloroformato de ciclopentilo en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 536,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 205

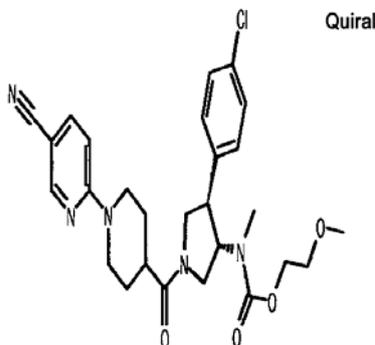
2,2-Dimetil-propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico, se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y cloroformato de neopentilo en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 538,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 206

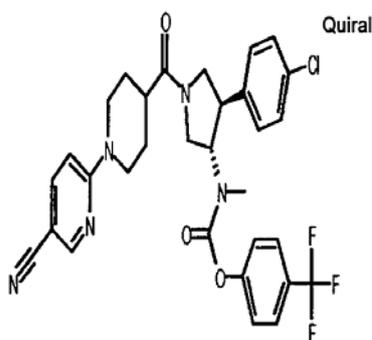
2-Metoxi-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico, se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 2-metoxietil-éster de ácido clorofórmico en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 526,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 207

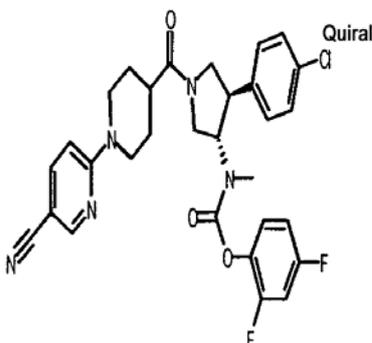
4-Trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



5 Una solución de 243 mg (1,5 mmoles) de 4-hidroxibenzotrifluoruro en 3 ml de THF se trató con 1 ml (1,6 mmoles) de n-BuLi (1,6 M en hexano) a -70°C y se agitó durante 15 min. Se añadió 156 mg (0,526 mmoles) de trifosgeno en 3 ml de THF lentamente y se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente. Esta mezcla se añadió a una solución de 60 mg (0,142 mmoles) de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 22,8 mg (0,177 mmoles) de DIPEA en 2 ml de THF a 0°C y se agitó durante 15 min. Se añadió Isolute y la mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se sometió a cromatografía de columna de sílice, eluyendo con un gradiente formado de DCM, metanol y NH_3 , y posteriormente a purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa. Se evaporaron las fracciones que contenían producto, rindiendo 30 mg (35%) del compuesto del título en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 612,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 208

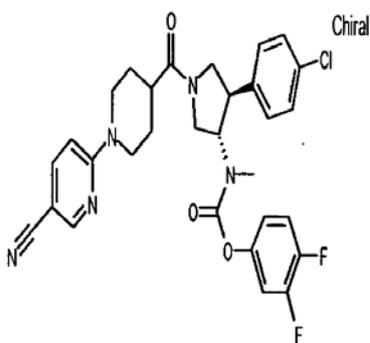
15 **2,4-Difluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 2,4-difluorofenol en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 580,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 209

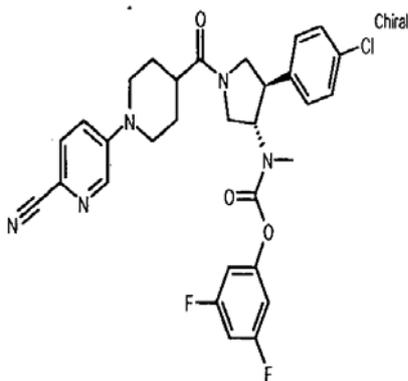
30 **3,4-Difluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 3,4-difluorofenol en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 580,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 210

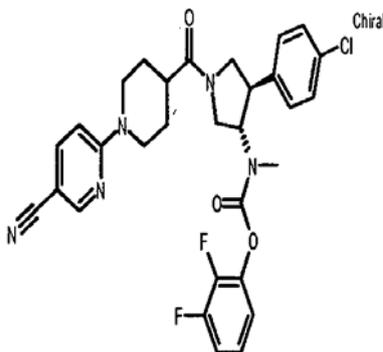
10 **3,5-Difluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 3,5-difluorofenol en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 580,3 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 211

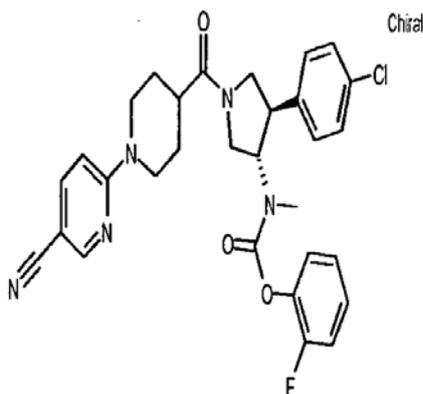
25 **2,3-Difluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 2,4-difluorofenol en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 580,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 212

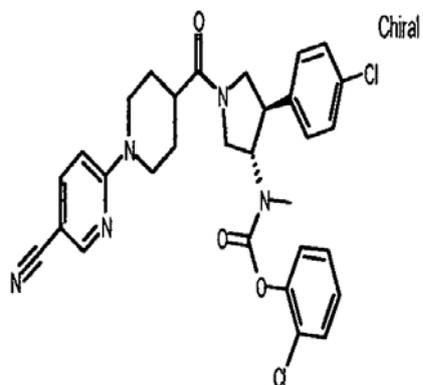
2-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 2-fluorofenol en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 562,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 213

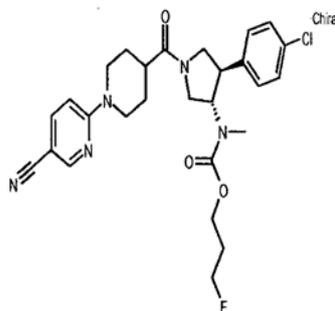
2-Cloro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 2-clorofenol en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 578,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 214

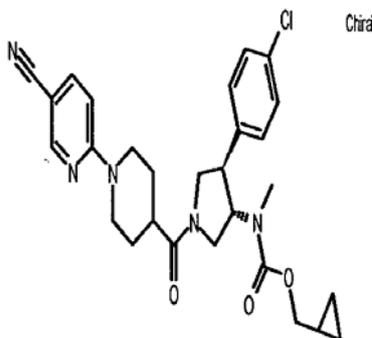
3-Fluoro-propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 3-fluoropropán-1-ol en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 528,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 215

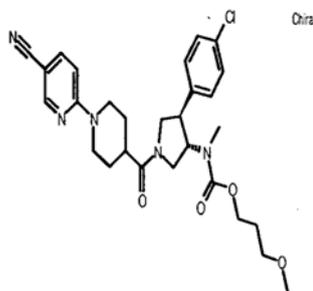
10 **Ciclopropilmetil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y ciclopropil-metanol en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 522,4 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 216**

3-Metoxi-propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

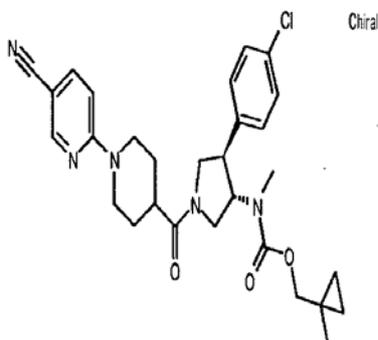


25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 3-metoxi-propán-1-ol en forma de aceite viscoso amarillo incoloro. EM m/e: 540,4 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 217

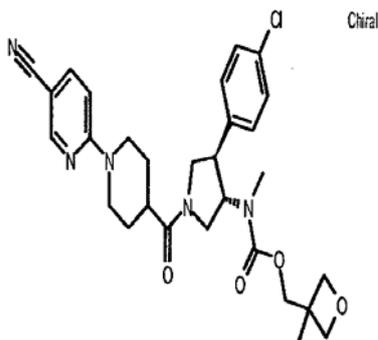
1-Metil-ciclopropilmetil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y (1-metil-ciclopropil)-metanol en forma de aceite viscoso amarillo incoloro. EM m/e: 536,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 218

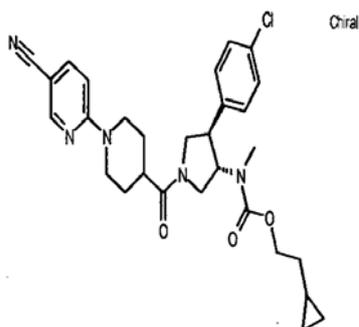
3-Metil-oxetán-3-ilmetil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y (3-metil-oxetán-3-il)-metanol en forma de aceite viscoso amarillo incoloro. EM m/e: 552,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 219

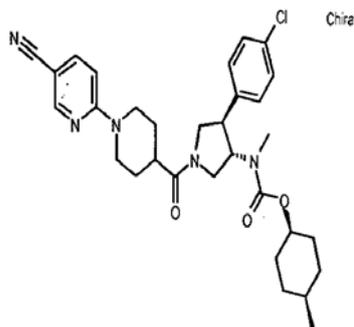
2-Ciclopropil-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 2-ciclopropil-etanol en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 536,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 220

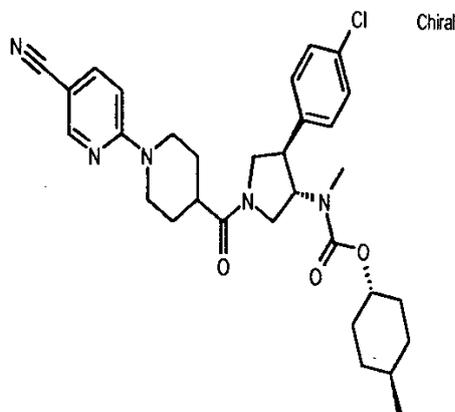
4-Metil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 4-metilciclohexanol en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 564,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 221

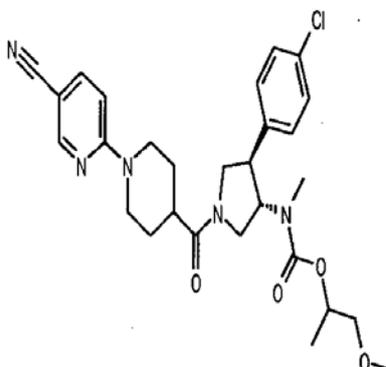
4-Metil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 4-metilciclohexanol en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 564,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 222

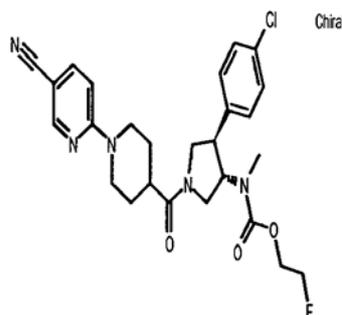
2-metoxi-1-metil-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 1-metoxi-propán-2-ol en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 540,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 223

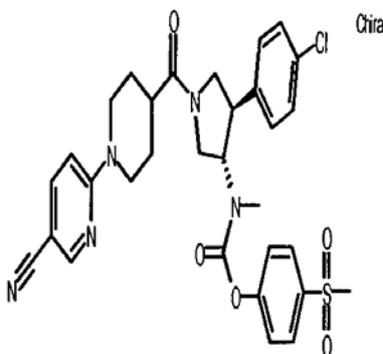
10 **2-Fluoro-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 2-fluoroetanol en forma de aceite viscoso amarillo. EM m/e: 514,4 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 224**

4-Metanosulfonyl-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

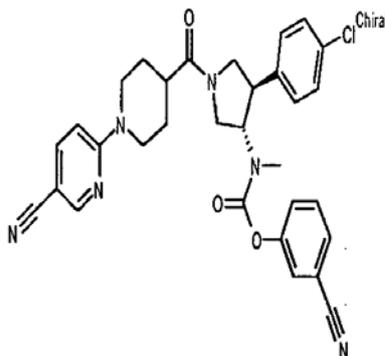


25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-

tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 4-metanosulfonyl-fenol en forma de aceite viscoso amarillo. EM m/e: 622,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 225

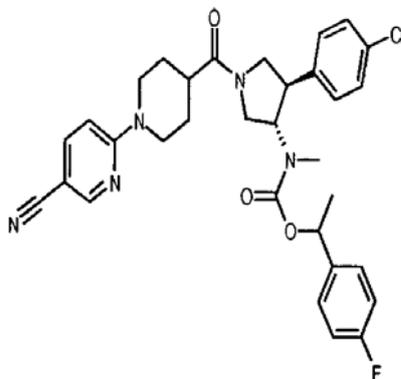
5 **3-Ciano-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 3-difluorofenol en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 569,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 226

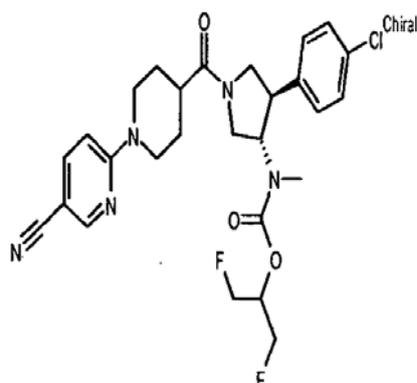
20 **1-(4-Fluoro-fenil)-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 1-(4-fluorofenil)-etanol en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 590,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 227

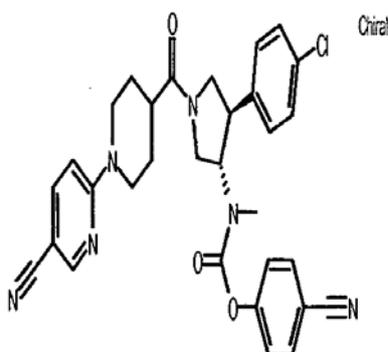
30 **2-Fluoro-1-fluorometil-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 1,3-difluoro-propán-2-ol en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 546,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 228

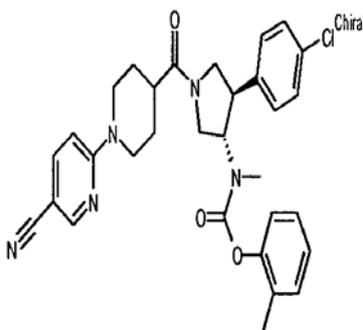
- 10 **4-Ciano-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



- 15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 4-hidroxi-benzonitrilo en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 569,4 [M+H]⁺.

- 20 **Ejemplo 229**

o-Tolil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

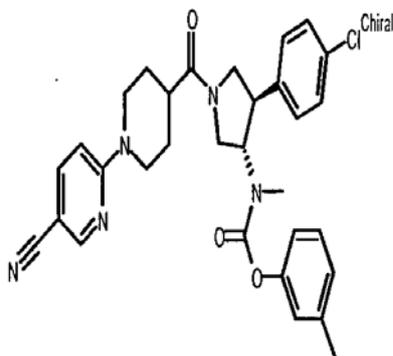


- 25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207),

se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 2-metil-fenol en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 558,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 230

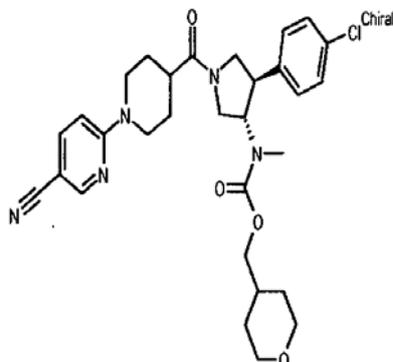
5 **m-Tolil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 3-metil-fenol en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 558,4 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 231

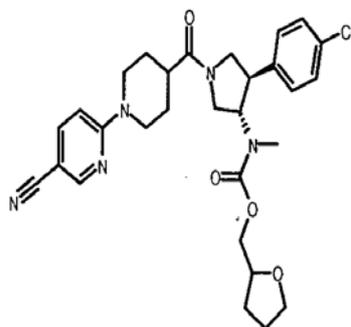
Tetrahidro-pirán-4-ilmetil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y (tetrahidro-pirán-4-il)-metanol en forma de aceite viscoso amarillo incoloro. EM m/e: 566,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 232

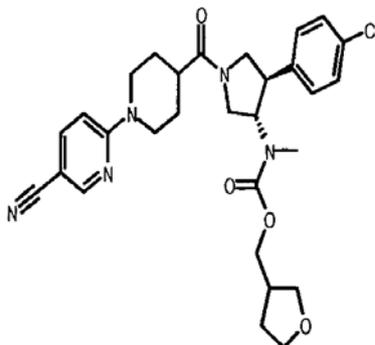
30 **Tetrahidro-furán-2-ilmetil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y (tetrahidro-furán-2-il)-metanol en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 552,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 233

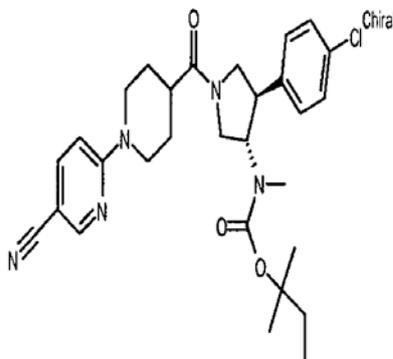
- 10 **Tetrahidro-furán-3-ilmetil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



- 15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y (tetrahidro-furán-3-il)-metanol en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 552,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 234

- 20 **1,1-Dimetil-propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**

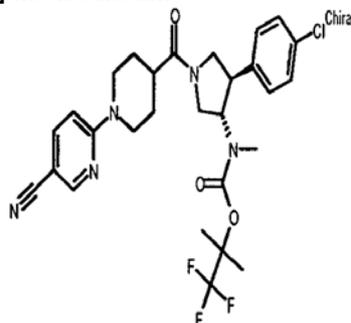


- 25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-

tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 2-metil-bután-2-ol en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 538,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 235

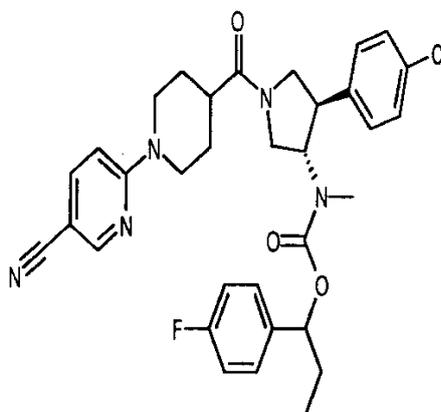
5 **2,2,2-Trifluoro-1,1-dimetil-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



10 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 1,1,1-trifluoro-2-metil-propán-2-ol en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 578,4 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 236**

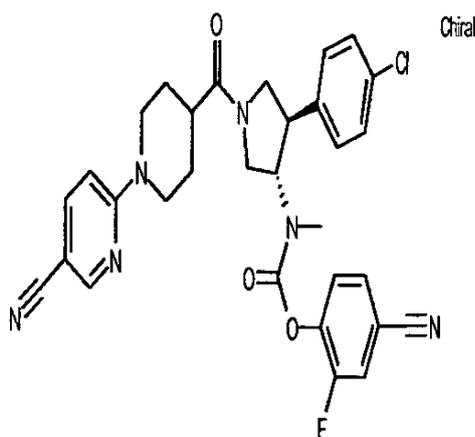
1-(4-Fluoro-fenil)-propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 1-(4-fluorofenil)-propán-1-ol en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 604,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 237

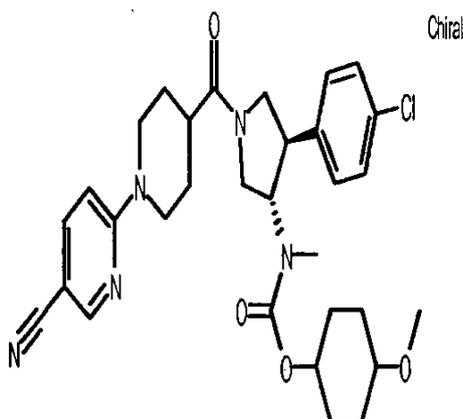
30 **4-Ciano-2-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 3-fluoro-4-hidroxi-benzonitrilo en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 587,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 238

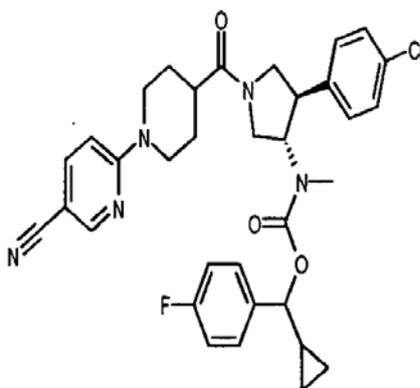
- 10 **4-Metoxi-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



- 15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 4-metoxi-ciclohexanol en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 580,4 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 239

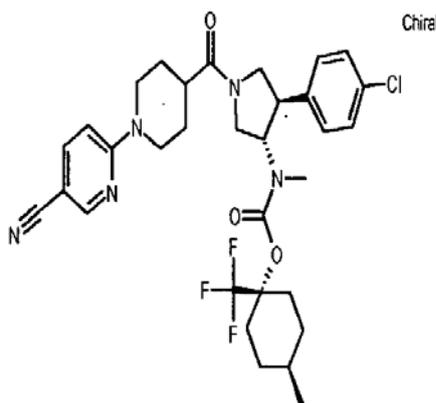
- Ciclopropil-(4-fluoro-fenil)-metil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y ciclopropil-(4-fluorofenil)-metanol en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 616,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 240

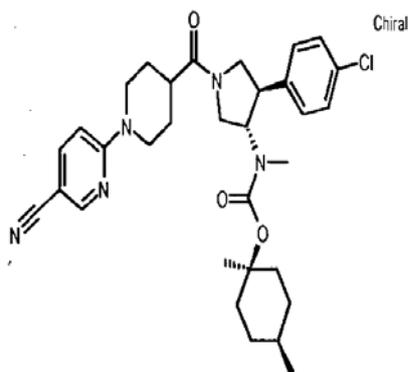
- 10 **4-Metil-1-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



- 15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 4-metil-1-trifluorometil-ciclohexanol en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 632,5 [M+H]⁺.

- 20 **Ejemplo 241**

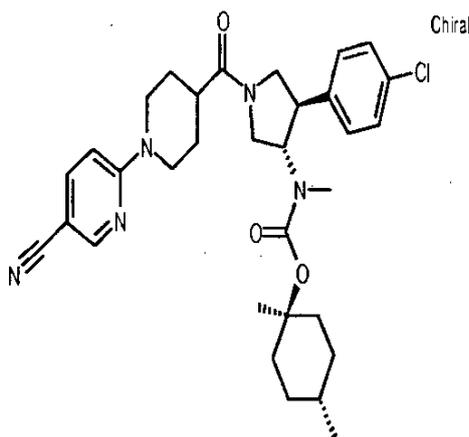
1,4-Dimetil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(1,4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 1,4-dimetil-ciclohexanol en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 578,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 242

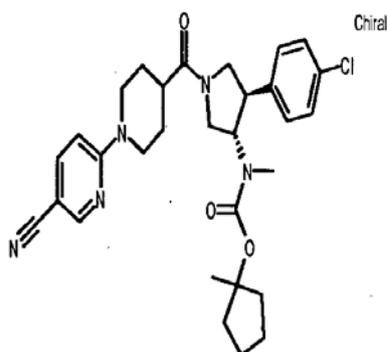
- 10 **1,4-Dimetil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(1,4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



- 15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 1,4-dimetilciclohexanol en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 578,4 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 243

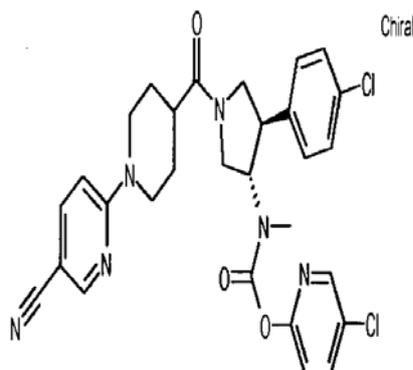
- 1-Metil-ciclopentil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 1-metil-ciclopentanol en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 550,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 244

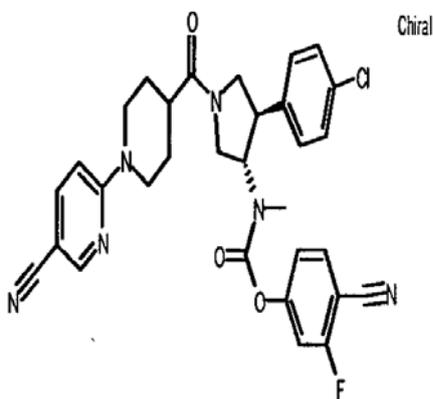
- 10 **5-Cloro-piridín-2-il-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



- 15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 5-cloro-piridín-2-ol en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 579,3 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 245

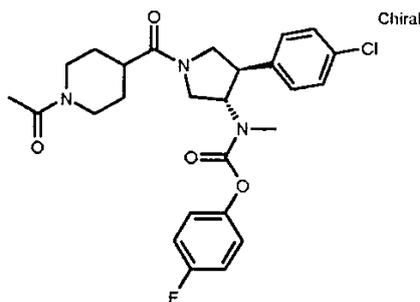
- 4-Ciano-3-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 207), se preparó el compuesto del título a partir de 4-[(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carbonitrilo y 2-fluoro-4-hidroxi-benzonitrilo en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 587,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 246

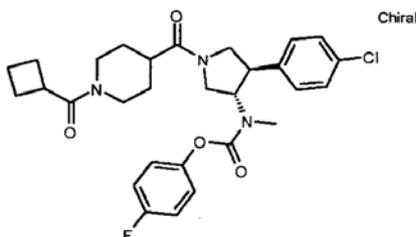
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(1-acetil-piperidín-4-carbonil)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



A una mezcla de 94 mg (0,204 mmoles) de (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il(metil)carbamato de 4-fluorofenilo y 132 mg (1,02 mmoles) de DIPEA en 5 ml de DCM se añadieron 24,1 mg (0,3 mmoles) de cloruro de acetilo y se agitó durante 5 h. Se añadió metanol y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con solución sat. de NaHCO₃ y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas agrupadas se secaron con Na₂SO₄, se separaron mediante filtración y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a purificación mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con un gradiente formado de DCM, metanol y solución acuosa de NH₃. Se evaporaron las fracciones que contenían producto, rindiendo 53 mg (52%) del compuesto del título en forma de espuma amarillo pálido. EM m/e: 502,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 247

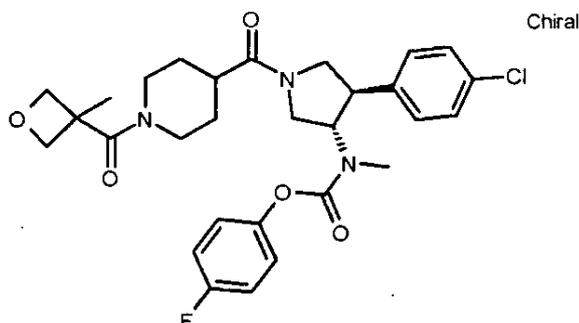
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarboxil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Una mezcla de 27,6 mg (0,06 mmoles) de (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il(metil)carbamato de 4-fluorofenilo, 0,52 ml (0,072 mmoles) de HATU (0,136 M en DMF), 12 mg (0,072 mmoles) de ácido ciclobutanocarboxílico y 46,5 mg (0,36 mmoles) de DIPEA en 1,5 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se sometió a cromatografía HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente formado de acetonitrilo, agua y NEt₃. Se evaporaron las fracciones que contenían producto, rindiendo 12,5 mg (39%) del compuesto del título en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 542,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 248

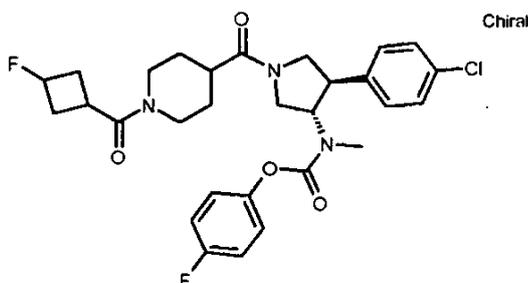
4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(3-metil-oxetán-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il(metil)carbamato de 4-fluorofenilo y ácido 3-metilo-xetán-3-carboxílico. EM m/e: 558,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 249

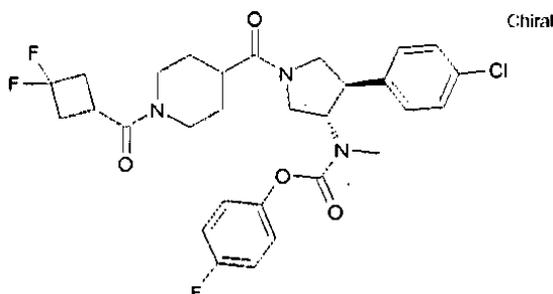
10 **4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(3-fluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il(metil)carbamato de 4-fluorofenilo y ácido 3-fluorociclobutano-carboxílico. EM m/e: 560,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 250

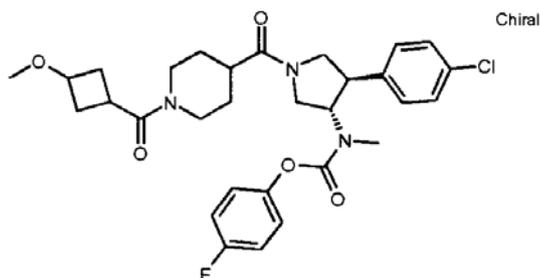
20 **4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(3,3-difluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il(metil)carbamato de 4-fluorofenilo y ácido 3,3-difluorociclobutano-carboxílico. EM m/e: 578,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 251

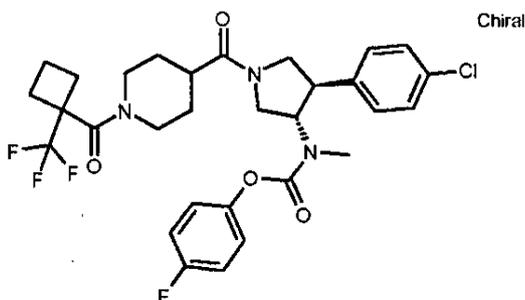
30 **4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(3-metoxi-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il(metil)carbamato de 4-fluorofenilo y ácido 3-metoxiciclobutano-carboxílico. EM m/e: 572,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 252

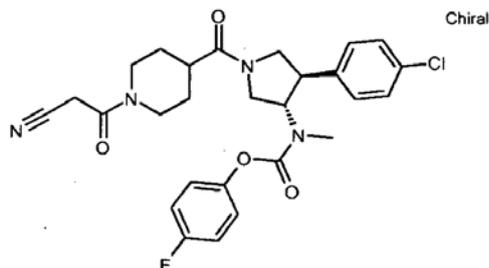
10 **4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il(metil)carbamato de 4-fluorofenilo y ácido 1-(trifluorometil)ciclobutano-carboxílico. EM m/e: 572,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 253

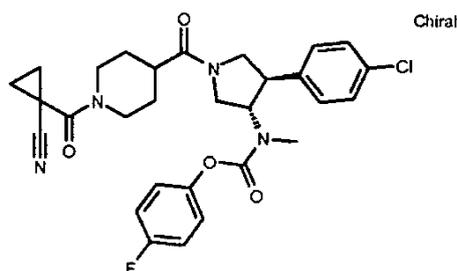
20 **4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(2-ciano-acetil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il(metil)carbamato de 4-fluorofenilo y ácido 2-cianoacético. EM m/e: 572,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 254

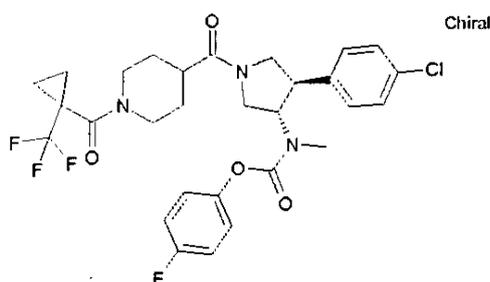
30 **4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-ciano-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il(metil)carbamato de 4-fluorofenilo y ácido 1-cianociclopropano-carboxílico. EM m/e: 553,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 255

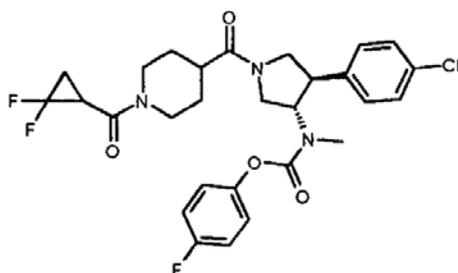
10 **4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il(metil)carbamato de 4-fluorofenilo y ácido 1-(trifluorometil)ciclopropano-carboxílico. EM m/e: 596,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 256

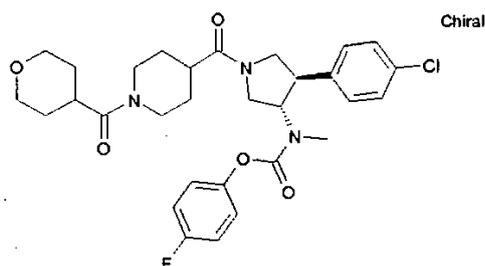
20 **4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(2,2-difluoro-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il(metil)carbamato de 4-fluorofenilo y ácido 2,2-difluorociclopropano-carboxílico. EM m/e: 564,3 [M+H]⁺.

30 **Ejemplo 257**

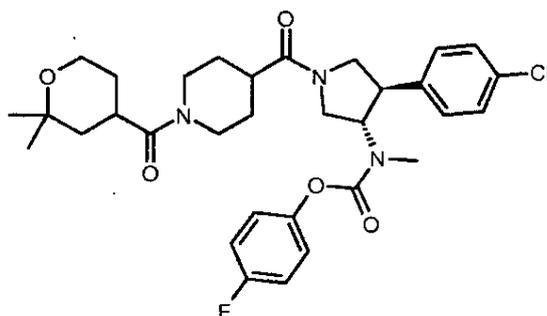
35 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(tetrahidro-pirán-4-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il(metil)carbamato de 4-fluorofenilo y ácido tetrahidro-2H-pirán-4-carboxílico. EM m/e: 572,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 258

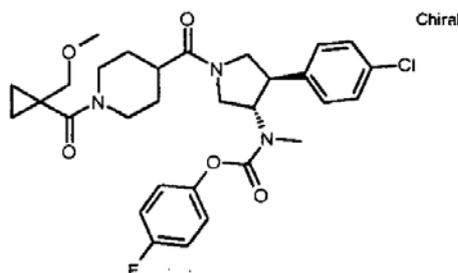
4-Fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(2,2-dimetil-tetrahidro-pirán-4-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il(metil)carbamato de 4-fluorofenilo y ácido 2,2-dimetiltetrahidro-2H-pirán-4-carboxílico. EM m/e: 600,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 259

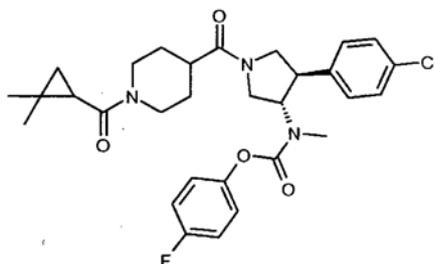
4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metoximetil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il(metil)carbamato de 4-fluorofenilo y ácido 1-(metoximetil)ciclopropano-carboxílico. EM m/e: 572,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 260

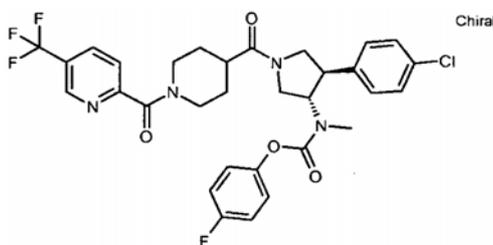
4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il(metil)carbamato de 4-fluorofenilo y ácido 2,2-dimetilciclopropano-carboxílico. EM m/e: 556,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 261

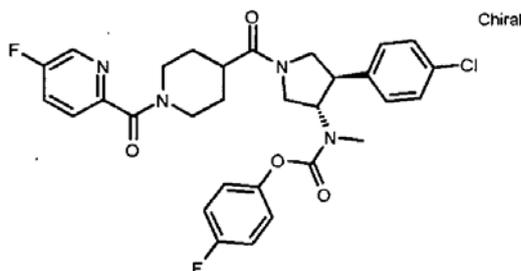
10 **4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-trifluorometil-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il(metil)carbamato de 4-fluorofenilo y ácido 5-(trifluorometil)picolínico. EM m/e: 633,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 262

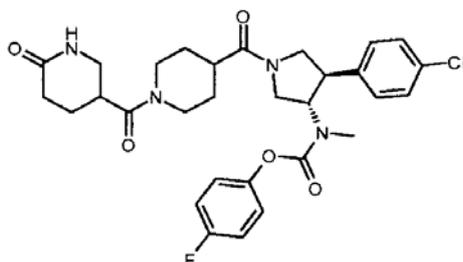
20 **4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-fluoropiridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il(metil)carbamato de 4-fluorofenilo y ácido 5-fluoropicolínico. EM m/e: 583,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 263

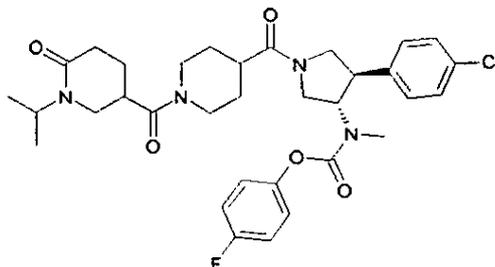
30 **4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-oxo-piperidín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonyl-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il(metil)carbamato de 4-fluorofenilo y ácido 6-oxopiperidín-3-carboxílico. EM m/e: 585,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 264

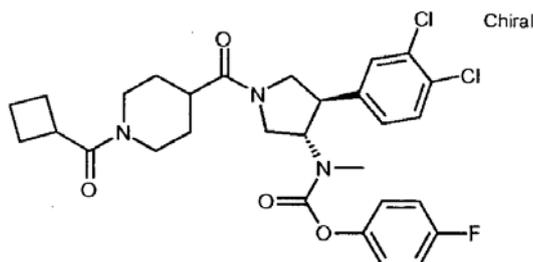
10 **4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-isopropil-6-oxo-piperidín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



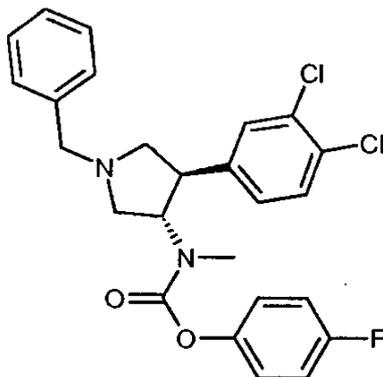
15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonyl-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il(metil)carbamato de 4-fluorofenilo y ácido 1-isopropil-6-oxopiperidín-3-carboxílico. EM m/e: 627,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 265

20 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(1-ciclobutanocarbonyl-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**

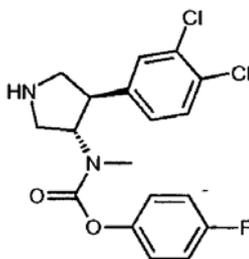


a) 4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



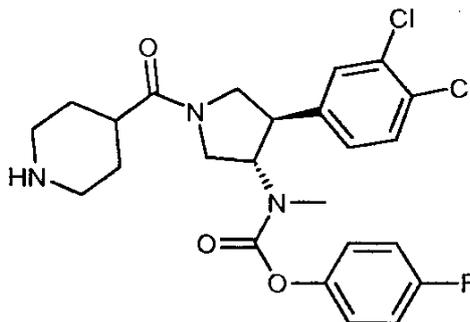
Una mezcla de 3,35 g (10 mmoles) de (3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-N-metilpirrolidín-3-amina (Ejemplo 159, h), 1,61 g (12,5 mmoles) de DIPEA y 1,92 g (11 mmoles) de clorofornato de 4-fluorofenilo en 50 ml de DCM a 0-5°C se agitó a 0°C durante 1 h y se evaporó a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía de columna de sílice, eluyendo con un gradiente formado de heptano y éter t-butil-metilico, rindiendo tras la evaporación de las fracciones que contenían producto, 3,07 g (65%) del compuesto del título en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 473,1 [M+H]⁺.

b) 4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 1, e), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y se aisló en forma de espuma marrón. EM m/e: 383,2 [M+H]⁺.

c) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



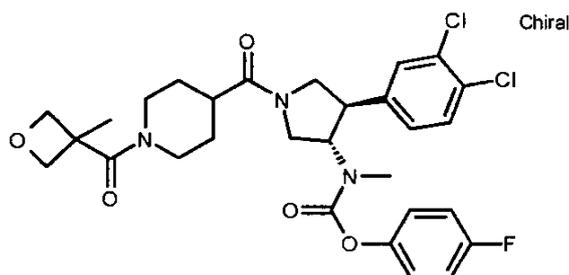
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 1, f), se preparó el compuesto del título protegido con Boc a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido N-Boc-isonipecótico. El compuesto del título se aisló posteriormente tras el corte ácido del grupo Boc con TFA. EM m/e: 494,2 [M+H]⁺.

d) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(1-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluoro-fenil-éster de ácido (3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido ciclobutano-carboxílico. EM m/e: 576,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 266

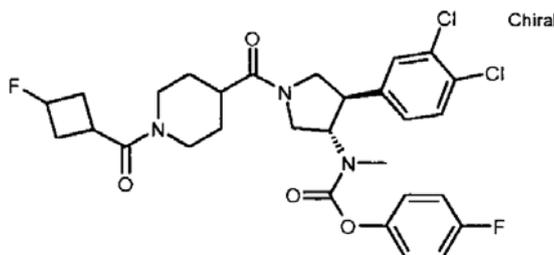
4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(3-metil-oxetán-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido (3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 3-metil-oxetán-3-carboxílico. EM m/e: 592,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 267

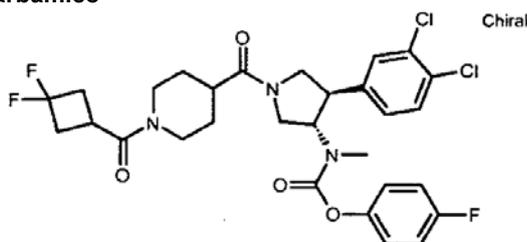
10 **4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(3-fluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 3-fluorociclobutano-carboxílico. EM m/e: 594,3 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 268

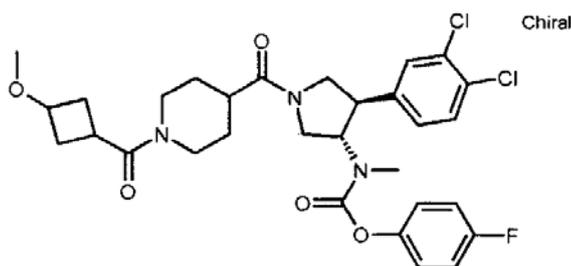
4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(3,3-difluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 3,3-difluorociclobutano-carboxílico. EM m/e: 612,2 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 269

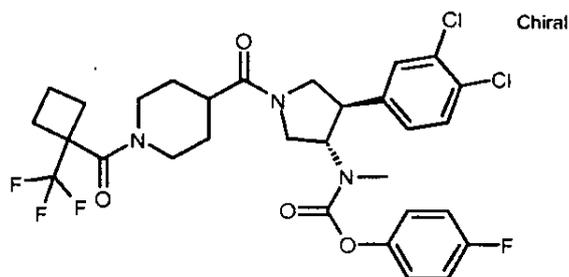
35 **4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(3-metoxi-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 3-metoxiciclobutano-carboxílico. EM m/e: 606,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 270

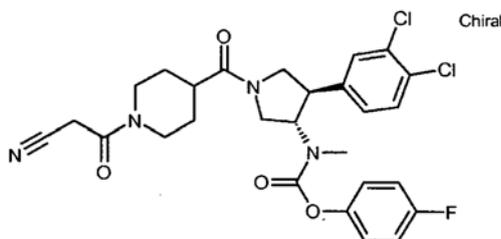
10 **4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 1-(trifluorometil)ciclobutano-carboxílico. EM m/e: 644,2 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 271

4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-[1-(2-cianoacetil)-piperidín-4-carbonil]-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

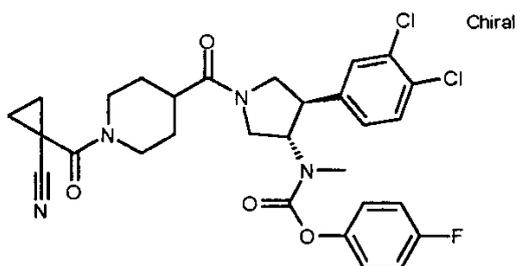


25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 2-cianoacético. EM m/e: 561,1 [M+H]⁺.

30 **Ejemplo 272**

4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-[1-(1-ciano-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

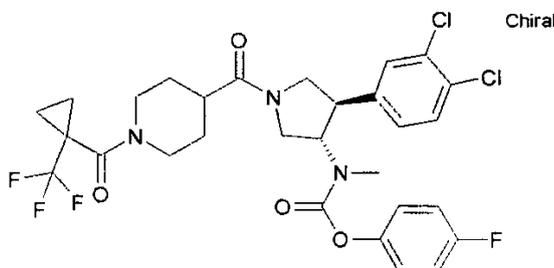
35



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 1-cianociclopropano-carboxílico. EM m/e: 587,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 273

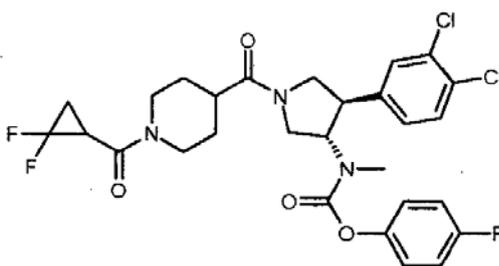
10 **4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 1-(trifluorometil)ciclopropano-carboxílico. EM m/e: 630,4 [M+H]⁺.

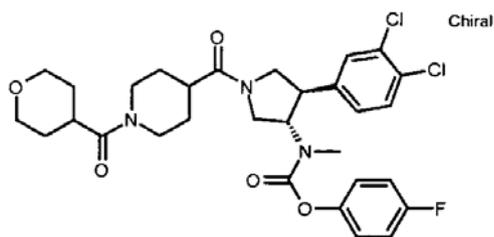
Ejemplo 274

20 **4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(2,2-difluoro-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 2,2-difluorociclopropano-carboxílico. EM m/e: 598,1 [M+H]⁺.

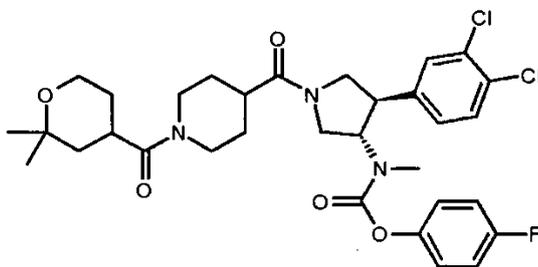
30 **Ejemplo 275**
4-Fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(tetrahidro-pirán-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonyl-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido (3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido tetrahidro-2H-pirán-4-carboxílico. EM m/e: 606,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 276

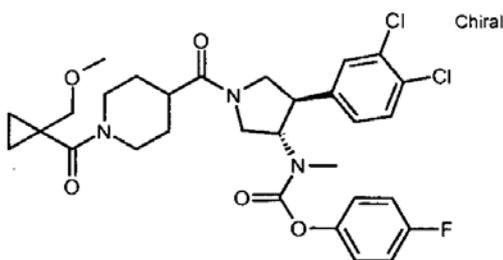
10 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(2,2-dimetil-tetrahydro-pirán-4-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonyl-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido (3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 2,2-dimetiltetrahydro-2H-pirán-4-carboxílico. EM m/e: 634,2 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 277

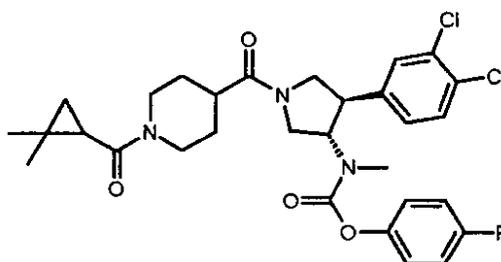
4-Fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metoximetil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonyl-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 1-(metoximetil)ciclopropano-carboxílico. EM m/e: 606,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 278

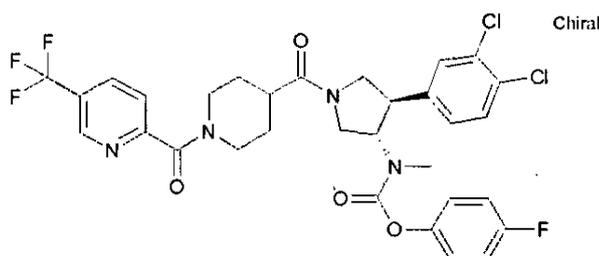
35 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 2,2-dimetilciclopropano-carboxílico. EM m/e: 590,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 279

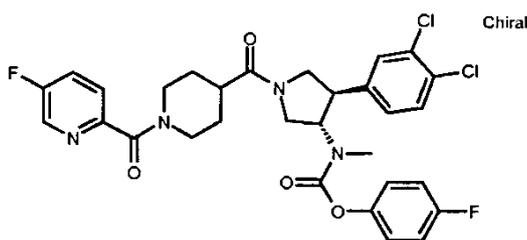
10 **4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(5-trifluorometil-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 5-(trifluorometil)picolínico. EM m/e: 667,2 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 280

4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(5-fluoropiridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

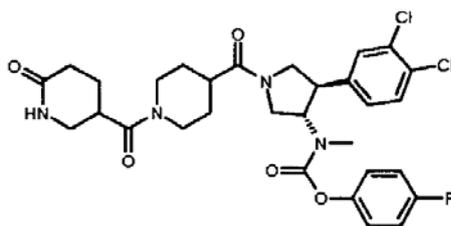


25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 5-fluoropicolínico. EM m/e: 617,3 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 281

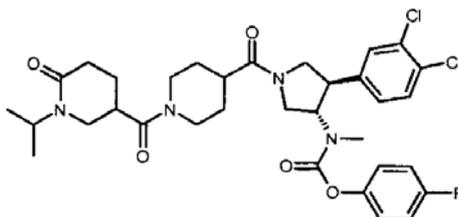
35 **4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(6-oxo-piperidín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido (3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 6-oxopiperidín-3-carboxílico. EM m/e: 619,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 282

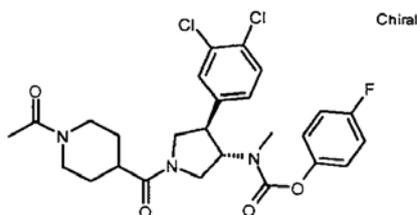
- 10 **4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-isopropil-6-oxo-piperidín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



- 15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 1-isopropil-6-oxopiperidín-3-carboxílico. EM m/e: 661,3 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 283

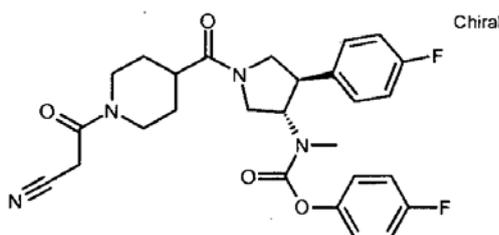
- 4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(1-acetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



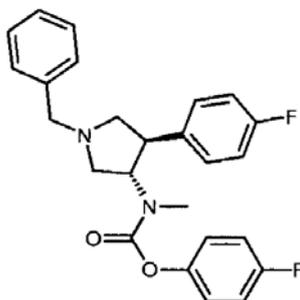
- 25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(1-acetil-piperidín-4-carbonil)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 246), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y cloruro de acetilo. EM m/e: 536,1 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 284

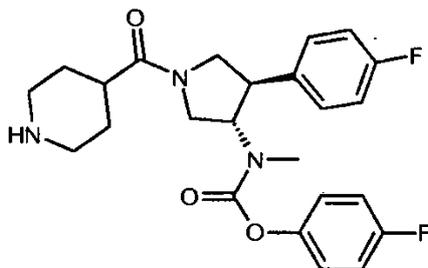
- 4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-[1-(2-cianoacetil)-piperidín-4-carbonil]-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



35

a) 4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-3,4-diclorofenil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 265, a), se preparó el compuesto del título a partir de *rac*-[(3S,4R)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metilamina (documento nº WO 2008/128891) y clorofornato de 4-fluorofenilo. EM m/e: 423,3 [M+H]⁺. A continuación se llevó a cabo cromatografía de columna en Chiralpak AD eluyendo con un gradiente formado de etanol y heptano. Se evaporaron las fracciones que contenían producto,
- 10 rindiendo el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 423,3 [M+H]⁺.

b) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

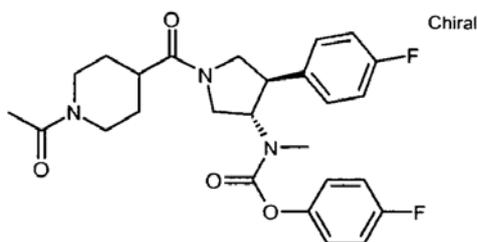
- 15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 1, e), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico mediante corte del grupo bencilo.
- 20 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 1, f), se preparó el compuesto del título protegido con Boc a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido N-Boc-isonipecótico. El compuesto del título se aisló posteriormente tras el corte ácido del grupo Boc con TFA. EM m/e: 444,3 [M+H]⁺.

c) 4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-[1-(2-cianoacetil)-piperidín-4-carbonil]-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

- 30 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 2-cianoacético. EM m/e: 511,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 285

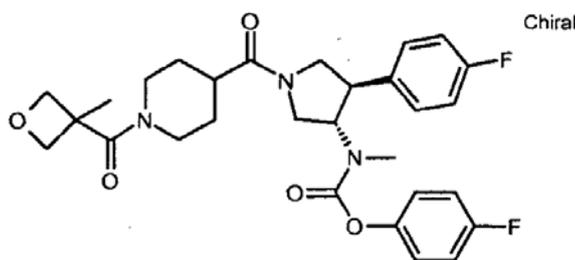
- 35 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(1-acetil-piperidín-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido acético. EM m/e: 486,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 286

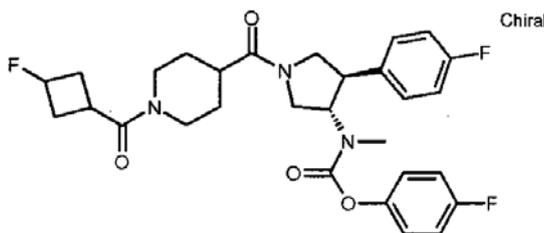
4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-[1-(3-metil-oxetán-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 3-metiloxetán-3-carboxílico. EM m/e: 542,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 287

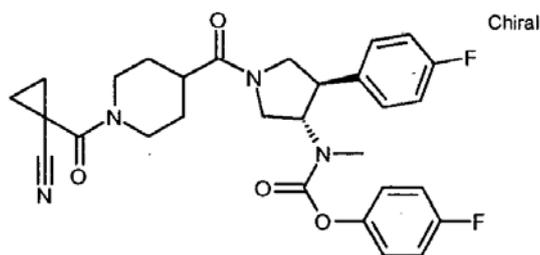
4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-1-[1-(3-fluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 3-fluorociclobutanocarboxílico. EM m/e: 544,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 288

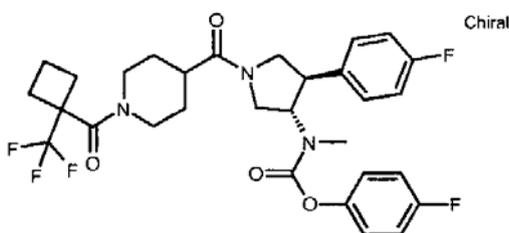
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-[1-(1-ciano-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 1-cianociclopropanocarboxílico. EM m/e: 537,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 289

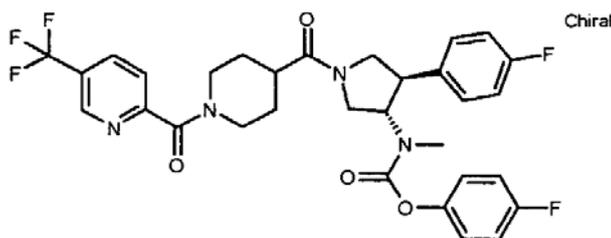
10 **4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxílico. EM m/e: 594,3 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 290

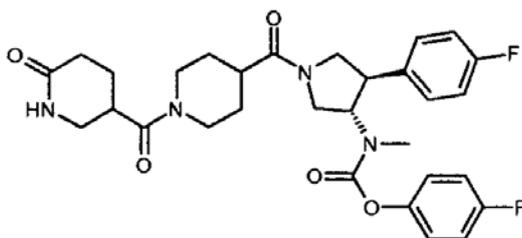
4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-[1-(5-trifluorometil-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 5-(trifluorometil)picolínico. EM m/e: 617,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 291

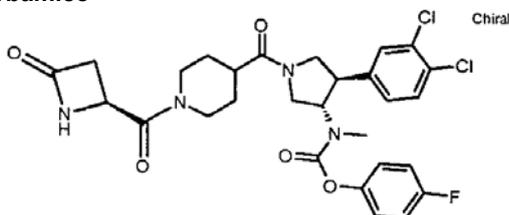
35 **4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-[1-(6-oxo-piperidín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 6-oxopiperidín-3-carboxílico. EM m/e: 569,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 292

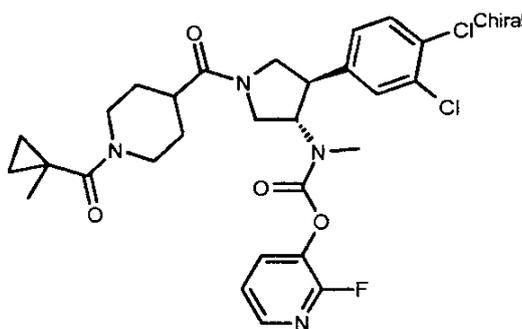
4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(S)-4-oxo-azetidín-2-carbonil]-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



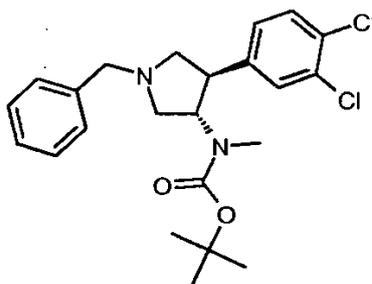
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido (S)-4-oxoazetidín-2-carboxílico. EM m/e: 591,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 293

2-Fluoro-piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

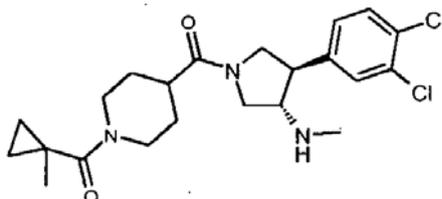


a) terc-Butil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Una mezcla de 5,96 g (17,8 mmoles) de (3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-N-metilpirrolidín-3-amina (Ejemplo 159, h), 4,27 g (19,6 mmoles) de di-*tert*-butiloxi-carbonilo y 21,7 mg (0,17 mmoles) de DMAP en THF se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y se evaporó a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía de columna de sílice, eluyendo con un gradiente formado de heptano e *i*-propanol, rindiendo tras la evaporación de las fracciones que contenían producto, 5,22 g (67%) del compuesto del título en forma de aceite amarillo. EM m/e: 435,1 [M+H]⁺.

b) [(3R,4S)-3-(3,4-Diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona



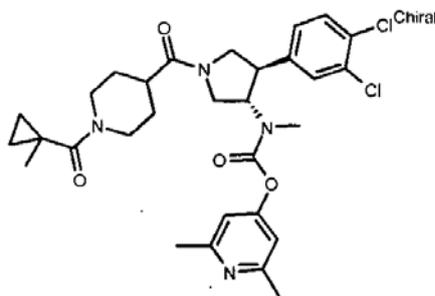
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 1, e), se preparó el compuesto del título a partir de *tert*-butil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico mediante corte del grupo bencilo. Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 1, f), se preparó el compuesto del título protegido con Boc a partir de *tert*-butil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico de construcción intermedia y ácido 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carboxílico. El compuesto del título se aisló posteriormente tras el corte ácido del grupo Boc con TFA. EM m/e: 438,1 [M+H]⁺.

c) 2-Fluoro-piridín-3-il-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

Una mezcla de 50 mg (0,11 mmoles) de [(3R,4S)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona, 16,2 mg (0,12 mmoles) de DIPEA y 11,8 mg (0,04 mmoles) de trifosgeno en 5 ml de THF a -78°C se dejó que calentasen a 0-5°C durante 2 h, se concentró bajo vacío y se disolvió en 1 ml de DMF. Una solución de 65,5 mg (0,57 mmoles) de 2-fluoropiridín-3-ol en 1 ml de DMF se trató con 18,2 mg (0,45 mmoles) de NaH al 55% en aceite mineral y se calentó a 45°C durante 1 h. Esta solución se añadió a la amina activada en DMF y la mezcla se agitó durante 90 minutos a 80°C. Se filtró la mezcla y el filtrado se sometió a HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente formado de acetonitrilo, agua y NEt₃. Se evaporaron las fracciones que contenían producto, rindiendo 42 mg (64%) del compuesto del título en forma de espuma blanquecina. EM m/e: 577,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 294

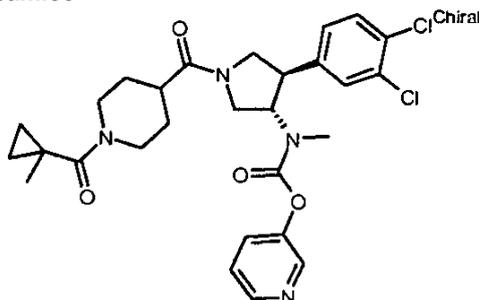
2,6-Dimetilpiridín-4-il-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-fluoropiridín-3-il-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 293), se preparó el compuesto del título a partir de [(3R,4S)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona, trifosgeno y 2,6-dimetilpiridín-4-ol. EM m/e: 587,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 295

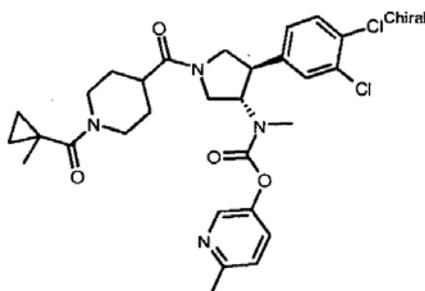
Piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-fluoropiridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (Ejemplo 293), se preparó el compuesto del título a partir de [(3R,4S)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona, trifosgeno y piridín-3-ol. EM m/e: 559,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 296

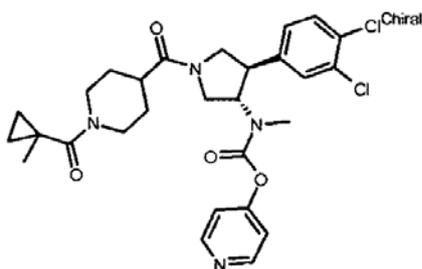
10 **6-Metil-piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-fluoropiridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (Ejemplo 293), se preparó el compuesto del título a partir de [(3R,4S)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona, trifosgeno y 6-dimetilpiridín-3-ol. EM m/e: 573,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 297

Piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-4-il}-metil-carbámico

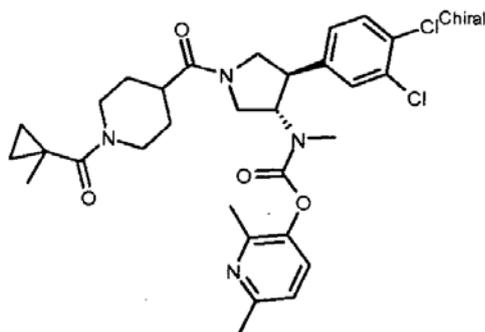


25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-fluoropiridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (Ejemplo 293), se preparó el compuesto del título a partir de [(3R,4S)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona, trifosgeno y piridín-4-ol. EM m/e: 559,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 298

2,6-Dimetilpiridín-4-il-éster de ácido rac-{(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-3-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

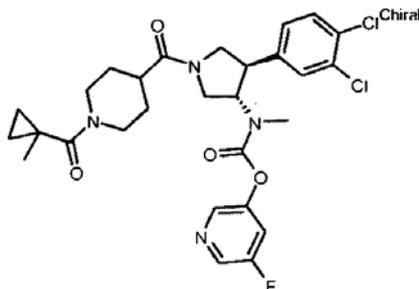
35



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-fluoropiridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (Ejemplo 293), se preparó el compuesto del título a partir de [(3R,4S)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona, trifosgeno y 2,6-dimetilpiridín-3-ol. EM m/e: 587,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 299

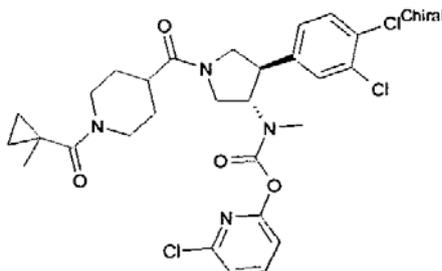
5-Fluoro-piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-fluoropiridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (Ejemplo 293), se preparó el compuesto del título a partir de [(3R,4S)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona, trifosgeno y 5-fluoropiridín-3-ol. EM m/e: 577,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 300

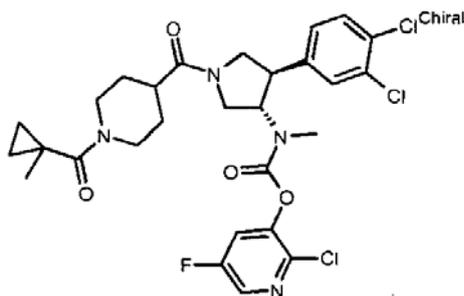
6-Cloro-piridín-3-il-éster de ácido *rac*-{(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-2-il}-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-fluoropiridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (Ejemplo 293), se preparó el compuesto del título a partir de [(3R,4S)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona, trifosgeno y 6-cloropiridín-2-ol. EM m/e: 595,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 301

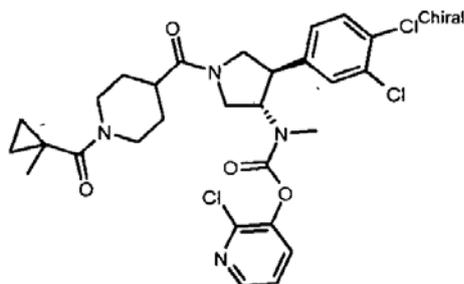
2-Cloro-5-fluoro-piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-fluoropiridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (Ejemplo 293), se preparó el compuesto del título a partir de [(3R,4S)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona, trifosgeno y 2-cloro-5-fluoropiridín-3-ol. EM m/e: 613,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 302

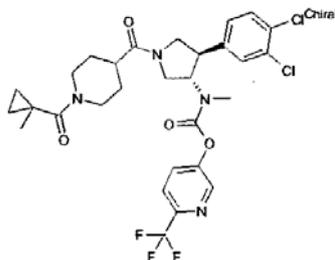
10 **2-Cloro-piridín-3-il-éster de ácido *rac*-{(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-fluoropiridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (Ejemplo 293), se preparó el compuesto del título a partir de [(3R,4S)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona, trifosgeno y 2-cloropiridín-3-ol. EM m/e: 595,2 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 303

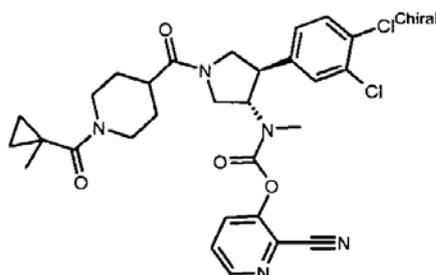
6-Trifluorometil-piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico



25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-fluoropiridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (Ejemplo 293), se preparó el compuesto del título a partir de [(3R,4S)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona, trifosgeno y 6-(trifluorometil)piridín-3-ol. EM m/e: 627,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 304

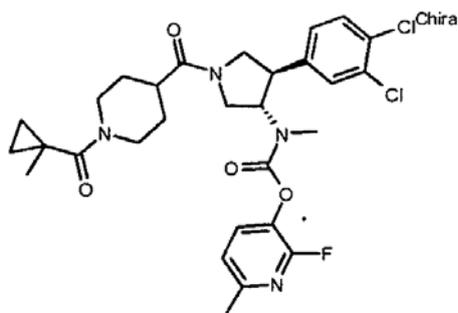
35 **2-Ciano-piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-fluoropiridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (Ejemplo 293), se preparó el compuesto del título a partir de [(3R,4S)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona, trifosgeno y 3-hidroxipicolinonitrilo. EM m/e: 584,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 305

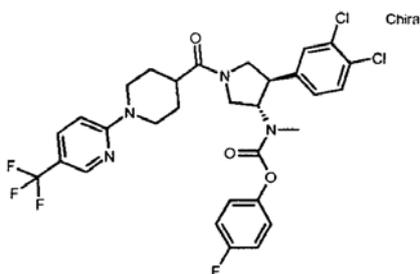
10 **2-Fluoro-6-metilpiridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico**



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 2-fluoropiridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (Ejemplo 293), se preparó el compuesto del título a partir de [(3R,4S)-3-(3,4-diclorofenil)-4-metilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona, trifosgeno y 2-fluoro-6-metilpiridín-3-ol. EM m/e: 591,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 306

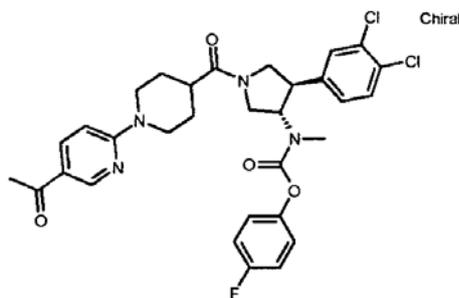
20 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



25 Una mezcla de 100 mg (0,2 mmoles) de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 265, c), 68 mg (0,3 mmoles) de 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina y 131 mg (1 mmol) de DIPEA en 8 ml de acetonitrilo se calentó a 80°C durante 18 h. Se evaporó la mezcla y el residuo se sometió a cromatografía de columna de sílice, eluyendo con un gradiente formado de acetato de etilo y heptano, rindiendo tras la evaporación de las fracciones que contenían producto, 70 mg (54%) de los compuestos del título en forma de espuma blanca. EM m/e: 639,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 307

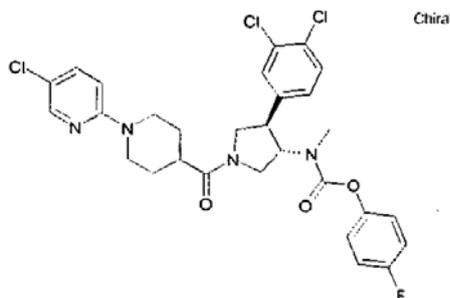
35 **4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico**



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 306), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 265, c) y 1-(6-bromopiridín-3-il)etanona. EM m/e: 613,2 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 308

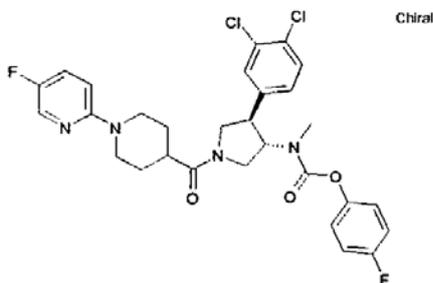
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



15 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 1, f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 1-(5-cloropiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 605,2 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 309

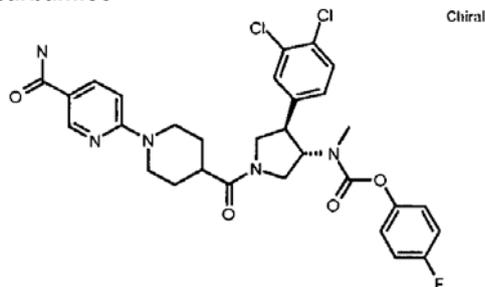
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



25 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 1, f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 5-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico. EM m/e: 589,1 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 310

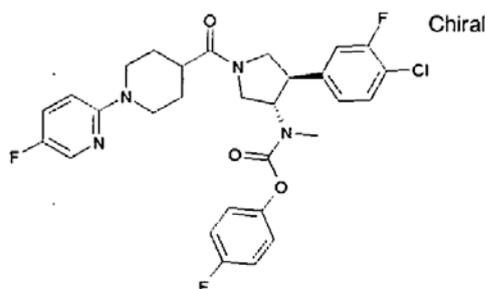
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-carbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



- 5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 1, f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 5'-carbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico. EM m/e: 614,1 [M+H]⁺.

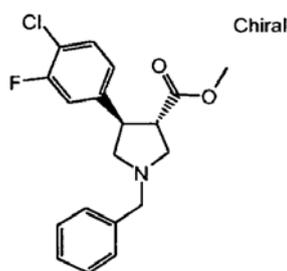
10 **Ejemplo 311**

4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



15

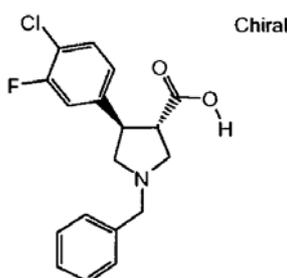
a) Metil-éster de ácido (3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico



20

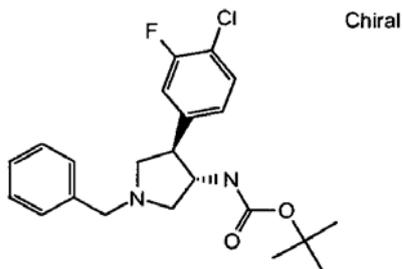
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de metil-éster de ácido (3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico (Ejemplo 89, e), se prepararon los compuestos del título siguiendo las etapas a) a e). EM m/e: 348,2 [M+H]⁺.

25 b) Ácido (3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico



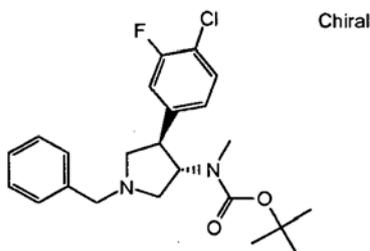
Una mezcla de 19,5 g (56 mmoles) de metil-éster de ácido (3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico y 14,1 g (337 mmoles) de LiOH·H₂O en agua (100 ml) y metanol (10 ml) se calentó a 80°C durante 45 min. Se eliminaron los solventes orgánicos bajo vacío y la fase acuosa se acidificó con HCl 2 N, a pH=1-2. Se separó el precipitado mediante filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó, rindiendo 15,1 g (73%) del compuesto del título en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 334,1 [M+H]⁺.

c) terc-Butil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico



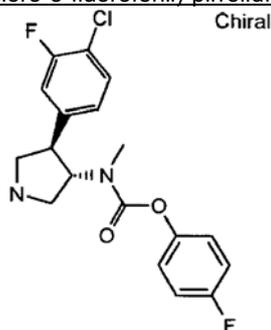
Una mezcla de 15,1 g (41 mmoles) de ácido (3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico y 11,6 g (90 mmoles) de DIPEA en 100 ml de t-butanol se calentó a 55°C y se añadieron 12,4 g (45 mmoles) de azida de difenilfosforilo. La mezcla se calentó a 80°C durante 3 h y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía de columna de sílice, eluyendo con un gradiente formado de acetato de etilo y heptano, rindiendo tras la evaporación de las fracciones que contenían producto, 5,7 g (34%) del compuesto del título en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 405,3 [M+H]⁺.

d) terc-Butil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Una mezcla de 5,7 g (14,1 mmoles) de *terc*-butil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico, 676 mg (17 mmoles) de NaH (al 55%) en DMF se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y 1 h a 60°C. Se añadieron 3 g (21 mmoles) de yodometano en DMF y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h y se evaporó. Se añadió el residuo a acetato de etilo y agua, se lavó la capa orgánica con solución hipersaturada y se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se secaron con Na₂SO₄, se separaron mediante filtración y se evaporaron. El residuo se añadió a Isolute y se sometió a cromatografía de columna de sílice, eluyendo con un gradiente formado de acetato de etilo y heptano, rindiendo tras la evaporación de las fracciones que contenían producto, 2,67 g (45%) del compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido. EM m/e: 419,2 [M+H]⁺.

e) 4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



35

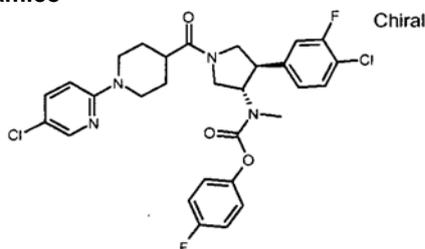
Tras el corte ácido del grupo protector Boc de *tert*-butil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico, se preparó el carbamato de construcción intermedia de manera análoga al procedimiento descrito para la síntesis de 2-fluoropiridín-3-il-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 293, c) con 4-fluorofenol. Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 1, e), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico de construcción intermedia mediante corte del grupo bencilo. EM m/e: 367,0 [M+H]⁺.

f) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 1, f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 1-(5-fluoropiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 573,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 312

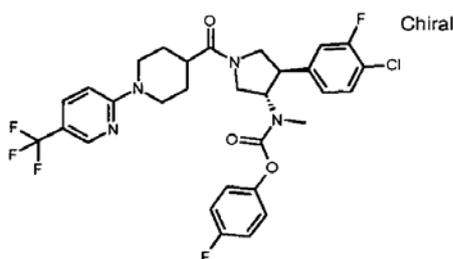
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 1, f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 1-(5-cloropiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 589,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 313

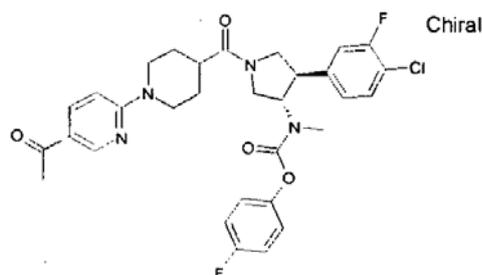
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 1, f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 1-(5-trifluorometil)piridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 623,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 314

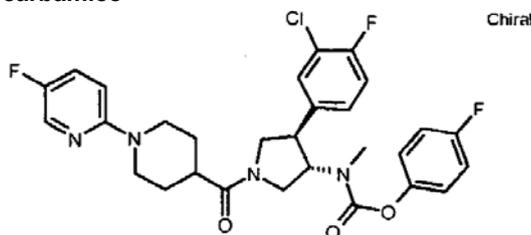
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



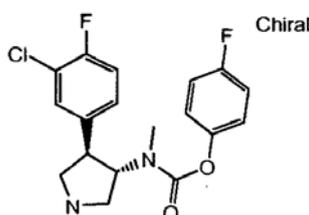
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 1, f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 1-(5-acetilpiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 597,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 315

4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



a) 3-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

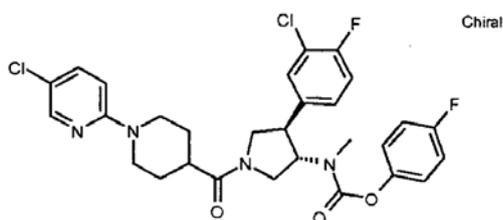


Análogamente a la secuencia sintética descrita para 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 311, e), se preparó el compuesto del título en forma de un sólido marrón amorfo.

b) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 1, f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 1-(5-fluoropiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 573,2 [M+H]⁺.

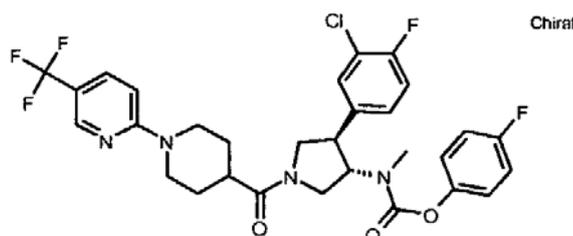
Ejemplo 3164-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 1, f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 1-(5-cloropiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 589,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 317

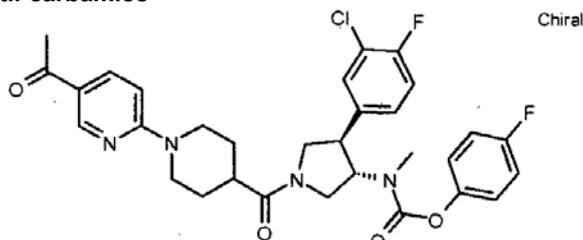
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 1, f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 1-(5-(trifluorometil)piridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 623,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 318

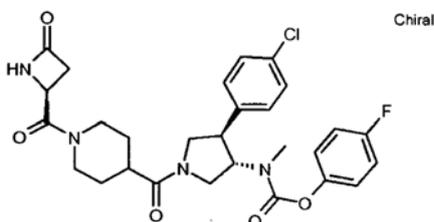
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 1, f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 1-(5-acetilpiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 597,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 319

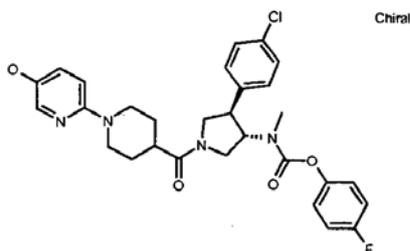
4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(S)-4-oxo-azetidín-2-carbonil]-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 247), se preparó el compuesto del título a partir de (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)pirrolidín-3-il(metil)carbamato de 4-fluorofenilo y ácido (S)-4-oxoazetidín-2-carboxílico. EM m/e: 557,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 320

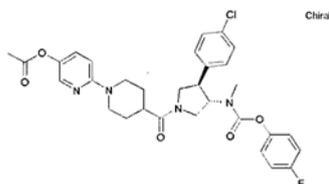
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



5 Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *tert*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico (Ejemplo 1, f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 1-(5-hidroxipiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 553,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 321

10 **4-{(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-[(4-fluoro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il-éster de ácido acético**



15 Una mezcla de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico (Ejemplo 320, en bruto) se trató con cloruro de acetilo y la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente formado de acetonitrilo, agua y Net_3 , rindiendo tras la evaporación de las fracciones que contenían producto, el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido. EM m/e: 595,4 [M+H]⁺.

20 Tal como se ha indicado anteriormente, los compuestos de fórmula I y las sales de adición farmacéuticamente utilizables de los mismos presentan propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son antagonistas de los receptores de neuroquinina-3 (NK-3). Los compuestos se investigaron de acuerdo con los ensayos proporcionado posteriormente en la presente memoria.

25 Procedimiento experimental

Los compuestos se investigaron de acuerdo con los ensayos proporcionado posteriormente en la presente memoria.

30 Ensayo de unión competitiva de [³H]SR142801

35 Se llevó a cabo un experimento de unión de receptor NK3_h utilizando [³H]SR142801 (n° de catálogo TRK1035, actividad específica: 74,0 Ci/mmol, Amersham, GE Healthcare UK Limited, Buckinghamshire, Reino Unido) y se aislaron mediante membrana a partir de células HEK293 que expresaban transitoriamente el receptor NK3 humano recombinante. Tras la descongelación, los homogenados de membrana se centrifugaron a 48.000 X g durante 10 min a 4°C; los pellets se resuspendieron en Tris-HCl 50 mM, MnCl_2 4 mM, fosforamidón 1 mM, tampón de unión BSA al 0,1% a pH 7,4 hasta una concentración de ensayo final de 5 mg de proteína/pocillo. Para los experimentos de inhibición, se incubaron las membranas con [³H]SR142801 a una concentración igual al valor K_D del radioligando y 10 concentraciones del compuesto inhibidor (0,0003-10 mM) (en un volumen de reacción total de 500 ml) durante 75 min a temperatura ambiente (TA). Al final de la incubación, se filtraron las membranas sobre Unitfilter (microplaca blanca de 96 pocillos con filtro GF/C unido preincubada durante 1 h en PEI al 0,3% + BSA al 0,3%, Packard BioScience, Meriden, CT) con un recolector Filtermate 196 (Packard BioScience) y se lavaron 4 veces con tampón Tris-HCl 50 mM helado, pH 7,4. Se midió unión no específica en presencia de SB222200 10 mM para ambos radioligandos. Se realizó un recuento de la radioactividad sobre el filtro (5 min) en un contador de centelleo de microplacas Top-count de Packard con corrección de inhibición tras la adición de 45 ml de Microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Suiza) y agitación durante 1 h. Las curvas de inhibición se ajustaron según la ecuación de Hill: $y = 100/(1+(x/IC_{50})^{n_H})$, en la que n_H = factor de pendiente utilizando el software Excel-fit 4 (Microsoft). Se derivaron los valores de IC_{50} de la curva de inhibición y se calcularon los valores de la constante de afinidad (K) utilizando la ecuación de Cheng-Prussoff $K = IC_{50}/(1+[L]/K_D)$, en la que [L] es la concentración de radioligando y K_D es su constante de disociación i en el receptor, derivada de la isoterma de saturación. Todos los experimentos se llevaron a cabo por duplicado y se calculó la media \pm error estándar (ESM) de los valores K individuales.

ES 2 494 065 T3

En la Tabla 1, a continuación, se muestran algunos resultados de compuestos preferentes con una afinidad de receptor NK-3_h <0,10 mM.

5

Tabla 1

Ejemplo	Datos Ki [μM]	Ejemplo	Datos Ki [μM]
2	0,0004	172	0,0041
4	0,0018	173	0,047
5	0,0562	175	0,036
6	0,0005	176	0,0046
7	0,0096	177	0,0189
8	0,004	179	0,0566
9	0,0136	180	0,0007
10	0,0015	181	0,0028
11	0,0271	182	0,002
12	0,0006	183	0,016
13	0,002	184	0,0067
14	0,0012	185	0,003
15	0,0025	186	0,006
17	0,0007	187	0,0026
19	0,0002	188	0,0146
20	0,0724	189	0,0035
21	0,0104	190	0,0172
22	0,0169	191	0,0012
24	0,0335	192	0,0036
25	0,0054	193	0,0011
26	0,0029	194	0,0035
27	0,0307	195	0,0014
28	0,0034	196	0,0022
29	0,0149	197	0,0026
30	0,0103	198	0,0005
31	0,0116	199	0,0009
32	0,0014	200	0,0072
34	0,0028	201	0,0033
35	0,0811	202	0,0043
36	0,033	203	0,0003
37	0,0007	204	0,0412
38	0,042	205	0,0057
39	0,011	206	0,0906
40	0,0042	207	0,0006
42	0,0008	208	0,0004
43	0,0034	209	0,0008
44	0,0029	210	0,0046
45	0,0032	211	0,0024
47	0,0034	212	0,0014
48	0,0294	213	0,0072
49	0,0035	214	0,0942
51	0,0018	215	0,0084
52	0,0081	216	0,0536
53	0,0047	217	0,0077
54	0,0264	218	0,0195
55	0,0861	219	0,0036
56	0,0613	220	0,0428
57	0,0076	221	0,001
60	0,0017	224	0,0228
62	0,0314	225	0,0112
64	0,0152	226	0,0792
65	0,0007	228	0,0008
66	0,0008	229	0,0168

ES 2 494 065 T3

67	0,0004	230	0,0027
68	0,0626	231	0,0057
69	0,0076	232	0,0218
70	0,0013	233	0,006
71	0,0018	234	0,0794
72	0,0212	236	0,0648
73	0,0008	237	0,0004
74	0,0008	238	0,048
75	0,0006	239	0,0616
76	0,0007	240	0,0228
77	0,0015	242	0,0027
78	0,0015	243	0,0472
79	0,0004	244	0,0209
80	0,0003	245	0,0011
81	0,067	246	0,0023
82	0,0014	247	0,0009
83	0,0042	248	0,0028
84	0,0183	249	0,0019
85	0,0092	250	0,0014
86	0,0604	251	0,0022
87	0,0092	252	0,0027
88	0,0083	253	0,0018
89	0,0202	254	0,002
90	0,0079	255	0,0025
91	0,0044	256	0,0026
92	0,0023	257	0,0022
93	0,0066	258	0,0029
94	0,0002	259	0,0038
95	0,0058	260	0,0015
96	0,0537	261	0,0189
97	0,031	262	0,0039
98	0,048	263	0,0151
99	0,0016	264	0,0088
100	0,0122	265	0,0006
102	0,004	266	0,0005
103	0,0018	267	0,0007
104	0,0074	268	0,0006
105	0,0705	269	0,0005
106	0,001	270	0,0006
107	0,0586	271	0,0001
108	0,0007	272	0,0008
109	0,0002	273	0,0004
110	0,0003	274	0,0009
111	0,0044	275	0,0009
112	0,0037	276	0,001
113	0,0003	277	0,0005
114	0,083	278	0,0006
115	0,0013	279	0,002
116	0,01	280	0,0008
117	0,0174	281	0,0003
118	0,0003	282	0,002
120	0,0016	283	0,0007
121	0,0066	284	0,0311
122	0,019	285	0,0191
123	0,0028	286	0,0254
124	0,0402	287	0,0072
125	0,0509	288	0,0266
126	0,0012	289	0,011
127	0,004	290	0,0998

128	0,068	291	0,1445
129	0,0137	292	0,00004
131	0,001	293	0,0758
132	0,0556	294	0,0112
133	0,003	295	0,0449
134	0,0036	296	0,0084
135	0,0403	297	0,0059
138	0,0371	298	0,038
139	0,0039	299	0,0228
140	0,0009	300	0,0026
141	0,0135	301	0,0215
143	0,0032	302	0,0187
144	0,0211	303	0,0026
145	0,0569	304	0,2108
146	0,0068	305	0,0055
147	0,0737	306	0,0007
149	0,0908	308	0,0002
150	0,0156	309	0,0005
151	0,0182	310	0,0006
152	0,0147	311	0,0009
153	0,0192	312	0,0004
156	0,0183	313	0,0009
157	0,0271	314	0,0006
158	0,0125	315	0,0017
159	0,0004	316	0,0009
160	0,0005	317	0,0016
161	0,0074	318	0,0007
164	0,0814	319	0,0106
166	0,0364	320	0,0067
167	0,0049	321	0,0024
168	0,0984		
169	0,0041		
170	0,0083		
171	0,0095		

- 5 Los compuestos de fórmula I, así como las sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables de los mismos, pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en la forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también puede llevarse a cabo por vía rectal, por ejemplo en la forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones para inyección.
- 10 Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente utilizables de los mismos pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Puede utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como excipientes para, por ejemplo, tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.
- 15 Son excipientes adecuados para las cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etc.
- Son excipientes adecuados para la preparación de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.
- 20 Son excipientes adecuados para soluciones para inyección, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.
- 25 Son excipientes adecuados para supositorios, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, etc.
- Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para modificar la presión osmótica,

tampones, agentes enmascaradores o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

- 5 La dosis puede variar dentro de amplios límites y evidentemente se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral, debería resultar apropiada una dosis diaria de entre aproximadamente 10 y 1.000 mg por persona de un compuesto de fórmula general I, aunque el límite superior anteriormente indicado también puede excederse en caso necesario.

Ejemplo A

10

Se preparan tabletas de la composición siguiente del modo habitual:

	mg/tableta
Sustancia activa	5
Lactosa	45
Almidón de maíz	15
Celulosa microcristalina	34
Estearato de magnesio	1
Peso de la tableta	100

Ejemplo B

15

Se prepararon cápsulas que presentaban la composición siguiente: mg/cápsula

	mg/cápsula
Sustancia activa	10
Lactosa	155
Almidón de maíz	30
Talco	5
Peso de relleno de cápsula	200

- 20 La sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz en primer lugar se mezclan en un mezclador y después en un aparato triturador. La mezcla se devuelve al mezclador, se añade el talco a la misma y se mezcla uniformemente. Se rellenan cápsulas de gelatina dura con la mezcla utilizando un aparato.

Ejemplo C

25

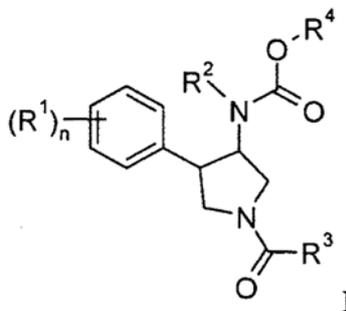
Se prepararon supositorios que presentaban la composición siguiente:

	mg / sup.
Sustancia activa	15
Masa del supositorio	1285
Total	1300

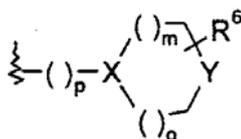
- 30 La masa de supositorio se fundió en un recipiente de vidrio o de acero, se mezcló uniformemente y se enfrió hasta 45°C. A continuación, se añadió a la misma la sustancia activa en forma de polvos finos y se agitó hasta conseguir su total dispersión. La mezcla se vertió en moldes para supositorio de tamaño adecuado, se dejó que se enfriase, después se sacaron los supositorios de los moldes y se empaquetaron individualmente en papel de cera o en papel metálico.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:

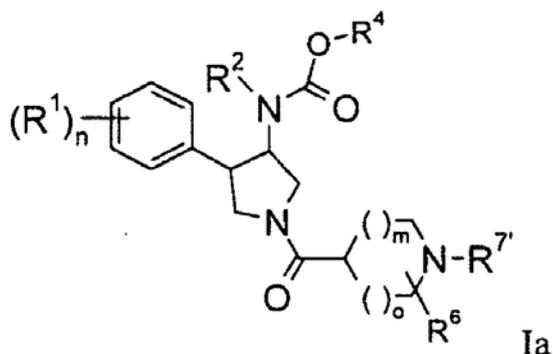


5 en la que:
 R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₈ o alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno; n es 1, 2 ó 3; en el caso de que n sea 2 ó 3, R¹ puede ser diferente,
 R² es hidrógeno o metilo.
 10 R³ es (CH₂)_r-C(O)NH₂ o (CH₂)_r-CN, en la que r es 1 ó 2, o es un grupo heterocíclico no aromático:



15 en la que:
 X es N o CH,
 Y es -C(R)(R⁷)-; -N(R⁷)-, -S(O)₂ ó O,
 R⁶ es hidrógeno, dialquilo C₁₋₈ ó =O,
 o y m pueden ser, independientemente uno de otro, 0, 1 ó 2,
 p es 0, 1 ó 2,
 R es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₈,
 20 R⁷ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₈ sustituido con hidroxilo, ciano o alcoxi C₁₋₈,
 R⁷ es hidrógeno, -C(O)-alquilo C₁₋₈, -C(O)O-alquilo C₁₋₈, -C(O)CH₂O-alquilo C₁₋₈, -C(O)CH₂CN, o es -C(O)-cicloalquilo,
 en los que los grupos cicloalquilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, alcoxi C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, ciano, -CH₂O-alquilo C₁₋₈ o alquilo C₁₋₈, o es
 25 -C(O)-heterocicloalquilo o heterocicloalquilo, o es -C(O)-heteroarilo o heteroarilo,
 en el que los grupos heterocicloalquilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, alquilo C₁₋₈, =O, alcoxi C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, C(O)NH-alquilo C₁₋₈, C(O)NH₂, C(O)-alquilo C₁₋₈, S(O)₂-alquilo C₁₋₈ o ciano,
 30 R⁴ es alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₈ sustituido con cicloalquilo, (CH₂)_{2,3}-O-alquilo C₁₋₈, CH(CH₃)CH₂-O-alquilo C₁₋₈, (CH₂)_qCN, biciclo[2.2.1]heptanilo, (CH₂)_q-cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₈ o con halógeno,
 o es
 35 (CH₂)_q-heterocicloalquilo o es (CH₂)_q-arilo, CH(alquilo C₁₋₈)-arilo, CH(cicloalquil)-arilo o es (CH₂)_q-heteroarilo, en el que los anillos heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, S(O)₂-alquilo C₁₈, ciano o con alcoxi C₁₋₈,
 q es 0, 1 ó 2,
 o una sal farmacéuticamente activa de los mismos.

40 2. Compuesto de fórmula la comprendida por la fórmula I según la reivindicación 1,



en la que:

R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₈ o alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno,

n es 1, 2 ó 3, en el caso de que n sea 2 ó 3, R¹ puede ser diferente,

R² es hidrógeno o metilo,

R⁶ es hidrógeno, dialquilo C₁₋₈ o =O,

o y m pueden ser, independientemente uno de otro, 0, 1 ó 2,

R⁷ es hidrógeno, -C(O)-alquilo C₁₋₈, -C(O)O-alquilo C₁₋₈, -C(O)CH₂O-alquilo C₁₋₈, -C(O)CH₂CN, o es -

C(O)-cicloalquilo, cicloalquilo o -CH₂-cicloalquilo,

en los que los grupos cicloalquilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, alcoxi C₁₋₈, alquilo C₁₋₈

sustituido con halógeno, ciano, -CH₂O-alquilo C₁₋₈ o alquilo C₁₋₈, o es

-C(O)-heterocicloalquilo o heterocicloalquilo, o es

-C(O)-heteroarilo o heteroarilo,

en el que los grupos heterocicloalquilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, alquilo C₁₋

8, =O, alcoxi C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, C(O)NH-alquilo C₁₋₈, C(O)NH₂, C(O)-alquilo C₁₋₈,

S(O)₂ alquilo C₁₋₈ o ciano,

R⁴ es alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₈

sustituido con cicloalquilo, (CH₂)_{2,3}-O-alquilo C₁₋₈, CH(CH₃)CH₂-O-alquilo C₁₋₈, (CH₂)_qCN,

biciclo[2.2.1]heptanilo,

(CH₂)_q-cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋

8 o con halógeno,

o es (CH₂)_q-heterocicloalquilo o es (CH₂)_q-arilo, CH(alquilo C₁₋₈)-arilo, CH(cicloalquilo)-arilo o es (CH₂)_q-

heteroarilo, en el que

los anillos heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, hidroxilo, alquilo

C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, S(O)₂-alquilo C₁₋₈, ciano o con alcoxi C₁₋₈,

q es 0, 1 ó 2,

o una sal farmacéuticamente activa de los mismos.

3. Compuesto de fórmula la según la reivindicación 2, en la que el compuesto es:

terc-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

ciclopentil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

4-fluoro-fenil-éster de ácido{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

p-tolil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

4-metoxi-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

4-cloro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

butil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropilmetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

- 2-ciclopropil-etil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[-(-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-metil-ciclohexil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 5 *rac*-1-{(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-3-(2-ciclopropil-etil)-1-metil-urea
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3R,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 10 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 2-ciclopropil-etil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 2-ciclopropil-etil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 15 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-acetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- terc*-butil-éster de ácido *rac*-4-[(3S,4R)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-[(4-fluoro-phenoxy-carbonil)-metil-amino]-pirrolidín-1-carbonil]-piperidina-1-carboxylic acid
- 20 4,4,4-trifluoro-butyl-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- (1R,2S,4S)-bicyclo[2.2.1]hept-2-il-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico y
- (1R,2S,4S)-bicyclo[2.2.1]hept-2-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 25 (1R,2R,4S)-bicyclo[2.2.1]hept-2-il-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico y
- (1R,2R,4S)-bicyclo[2.2.1]hept-2-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 30 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-1-[-(-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 35 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(1-propionil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(1-ciclopropanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 40 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(tetrahydro-pirán-4-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(tetrahydro-pirán-4-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 45 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(1-[1,3,4]tiadiazol-2-il-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-[1-(6-cloro-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 50 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4,4,4-trifluoro-butyl-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4,4,4-trifluoro-butyl-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 55 3,3,4,4,4-pentafluoro-butyl-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- (S)-1-(tetrahydro-furán-2-il)metil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico y
- (R)-1-(tetrahydro-furán-2-il)metil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 60 (S)-1-(tetrahydro-furán-3-il)metil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico y

- (R)-1-(tetrahidro-furán-3-il)metil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 3,3,3-trifluoro-propil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 5 3,3,3-trifluoro-propil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4,4,5,5,5-pentafluoro-pentil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 1-metil-ciclopropilmetil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 10 2-metil-ciclopropilmetil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 15 4-fluoro-benzil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- rac*-1-{(3R,4S)-4-(4-Cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-3-(4-fluoro-fenil)-1-metil-urea
- 20 *rac*-1-(2-Ciclopropil-etil)-3-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-1,3-dimetil-urea
- 3-hidroxi-3-metil-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4,4-difluoro-ciclohexilmetil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 25 4,4,4-trifluoro-butil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4,4,4-trifluoro-butil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 30 4,4-difluoro-ciclohexil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 1-metil-ciclopropilmetil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 35 1-metil-ciclopropilmetil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 40 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopirán-4-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-cloro-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 45 3,3-difluoro-ciclopentilmetil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(tetrahidro-pirán-4-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 50 3-bromo-4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1,1-dioxo-tetrahidro-1λ⁶-tiofén-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-metil-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 55 *terc*-butil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-1-(5'-*terc*-butilcarbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 60 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-1-(5'-*terc*-butilcarbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

- 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[(tetrahydro-pirán-4-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbamic acid
- 4,4,4-trifluoro-butyl-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-1-(5'-*terc*-butilcarbamoil-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4,4,4-trifluoro-butyl-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4,4,4-trifluoro-butyl-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-fluoro-fenil)-1-[1-(metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-fluoro-fenil)-1-[1-(metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3R,4S)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- terc*-butil-éster de ácido 4-(((3R,4S)-3-(4-cloro-fenil)-4-[(4-fluoro-phenoxy-carbonil)-metil-amino]-pirrolidín-1-carbonil)-piperidín-1-carboxilic acid
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- isopropil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- isobutil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-ciano-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- isobutil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- propil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 3,3,3-trifluoro-propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 3,3,3-trifluoro-propil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-ciclopropil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- terc*-butil-éster de ácido 3-(((3R,4S)-3-(4-cloro-fenil)-4-[(4-fluoro-fenoxycarbonil)-metil-amino]-pirrolidín-1-carbonil)-pirrolidín-1-carboxilic acid
- ciclohexil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 1-ciclopropil-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 1-ciclopropil-etil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- oxetán-3-il-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- tetrahydro-pirán-4-il-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- sec*-butil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridínil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

- 2,2,2-trifluoro-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 5 4-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(6-metil-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico
- tetrahidro-pirán-4-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico
- 10 *sec*-butil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico
- 2,2,2-trifluoro etil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico
- 2,2,2-trifluoro-1-metil-etil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico
- 15 2,2,2-trifluoro-1-metil-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(4-metil-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico
- 20 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(pirrolidin-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(5-fluoro-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-propionil-pirrolidin-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 25 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(1-ciclopropanocarbonil-pirrolidin-3-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-[1-(2-metoxi-acetil)-pirrolidin-3-carbonil]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico
- 30 ciclobutil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- ciclobutil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico
- 2,2,3,3-tetrafluorociclobutil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico
- 35 2,2,3,3-tetrafluorociclobutil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 3,3,3-trifluoro-1-metil-propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 40 3,3,3-trifluoro-1-metil-propil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[(tetrahidro-pirán-4-il)-pirrolidin-3-carbonil]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-methanesulfonyl-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 45 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 50 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-pyrimidin-2-il-piperidín-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(5-cloro-pyrimidin-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 55 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(3'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-ciano-pirazín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(3'-cloro-5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 60 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico

- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(5-metoxi-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-pirimidín-4-il-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 5 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(5-ciano-pirazín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 10 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-carbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 15 fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-metoxi-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico 4-
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 20 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- fenil-éster de ácido[(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-metoxi-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 25 p-tolil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-cloro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 30 ciclopentil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 2,2-dimetil-propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 2-metoxi-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 35 4-trifluorometil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 2,4-difluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 40 3,4-difluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 3,5-difluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 2,3-difluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 45 2-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 2-cloro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 50 3-fluoro-propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- ciclopropilmetil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 3-metoxi-propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 55 1-metil-ciclopropilmetil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 3-metil-oxetán-3-ilmetil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 2-ciclopropil-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 60 4-metil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

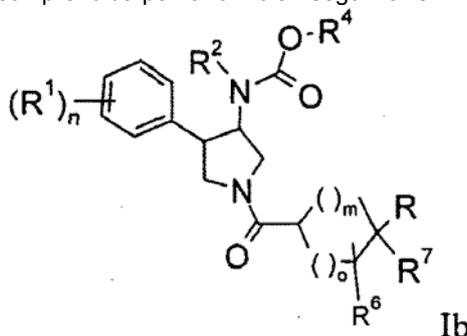
- 4-metil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 2-metoxi-1-metil-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 5 2-fluoro-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 4-metanosulfonil-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 10 3-ciano-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 1-(4-fluoro-fenil)-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 2-fluoro-1-fluorometil-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 15 4-ciano-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- o-tolil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 20 m-tolil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- tetrahidro-pirán-4-ilmetil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 25 tetrahidro-furán-2-ilmetil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- tetrahidro-furán-3-ilmetil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 1,1-dimetil-propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 30 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 1-(4-fluoro-fenil)-propil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 4-ciano-2-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 35 4-metoxi-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- ciclopropil-(4-fluoro-fenil)-metil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 40 4-metil-1-trifluorometil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 1,4-dimetil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 1,4-dimetil-ciclohexil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 45 1-metil-ciclopentil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 5-cloro-piridin-2-il-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 50 4-ciano-3-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- [(3S,4R)-1-(1-Acetil-piperidin-4-carbonil)-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico 4-fluoro-fenil-éster de ácido
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidin-4-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-carbámico
- 55 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(3-metil-oxetane-3-carbonil)-piperidin-4-carbonil]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido{(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(3-fluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidin-4-carbonil]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(3,3-difluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidin-4-carbonil]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico
- 60 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(3-metoxi-ciclobutanocarbonil)-piperidin-4-carbonil]-pirrolidin-3-il}-metil-carbámico

- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(2-ciano-acetil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 5 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-Cloro-fenil)-1-[1-(1-ciano-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 10 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(2,2-difluoro-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(tetrahidro-pirán-4-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(2,2-dimetil-tetrahidro-pirán-4-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 15 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metoximetil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 20 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(5-trifluorometil-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(5-fluoro-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-oxo-piperidín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 25 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-isopropil-6-oxo-piperidín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbamic acid
- 30 {(3S,4R)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-1-[1-(3-metil-oxetán-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido acid
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(3-fluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(3,3-difluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 35 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(3-metoxi-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-[1-(2-ciano-acetil)-piperidín-4-carbonil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 40 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-[1-(1-ciano-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 45 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(2,2-difluoro-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(tetrahidro-pirán-4-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 50 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(2,2-dimetil-tetrahidro-pirán-4-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pyrrolid-in-3-il}-metil-carbámico
- {(3S,4R)-4-(3,4-Dicloro-fenil)-1-[1-(1-metoximetil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-4-fluoro-fenil-éster de ácido carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 55 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(5-trifluorometil-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(5-fluoro-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(6-oxo-piperidín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 60 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-isopropil-6-oxo-piperidín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico

- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(1-acetil-piperidín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-[1-(2-ciano-acetil)-piperidín-4-carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 5 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(1-acetil-piperidín-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-fluoro-fenil)-1-[1-(3-metil-oxetán-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-[1-(3-fluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 10 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-[1-(1-ciano-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-fluoro-fenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 15 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-fluoro-fenil)-1-[1-(5-trifluorometil-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-fluoro-fenil)-1-[1-(6-oxo-piperidín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 20 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(S)-4-oxo-azetidín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 2-fluoro-piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 2,6-dimetil-piridín-4-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 25 piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 6-metil-piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 30 piridín-4-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 2,6-dimetil-piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 5-fluoro-piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 35 6-cloro-piridín-2-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 2-cloro-5-fluoro-piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 40 2-cloro-piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 6-trifluorometil-piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 2-ciano-piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 45 2-fluoro-6-metil-piridín-3-il-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 50 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 55 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-carbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
- 60 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pyr-rolidín-3-il]-metil-carbámico

4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-Acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pyr-rolidin-3-il]-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico, acid
 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-((S)-4-oxo-azetidín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(5'-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico o
 4-[(3R,4S)-3-(4-cloro-fenil)-4-[(4-fluoro-fenoxicarbonil)-metil-amino]-pirrolidín-1-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridín-5'-il-éster de ácido acético.

4. Compuesto de fórmula Ib comprendida por la fórmula I según la reivindicación 1,



20 en la que:

R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₈ o alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno,

n es 1, 2 ó 3, en el caso de que n sea 2 ó 3, R¹ puede ser diferente,

R² es hidrógeno o metilo.

R⁶ es hidrógeno, dialquilo C₁₋₈ o =O,

25 o y m pueden ser, independientemente uno de otro, 0, 1 ó 2,

R es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₈,

R⁷ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₈ sustituido con hidroxilo, ciano o alcoxi C₁₋₈,

R⁴ es alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₈ sustituido con

30 cicloalquilo, (CH₂)_{2,3}-O-alquilo C₁₋₈, CH(CH₃)CH₂-O-alquilo C₁₋₈, (CH₂)_qCN, biciclo[2.2.1]heptanilo,

(CH₂)_q-cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₈ o con halógeno,

o es

35 (CH₂)_q-heterocicloalquilo o es (CH₂)_q-arilo, CH(alquilo C₁₋₈)-arilo, CH(cicloalquilo)-arilo o es (CH₂)_q-heteroarilo, en los que

los anillos heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈

sustituido con halógeno, S(O)₂-alquilo C₁₋₈, ciano o con alcoxi C₁₋₈,

q es 0, 1 ó 2,

40 o una sal farmacéuticamente activa de los mismos.

5. Compuesto de fórmula Ib según la reivindicación 4, en el que el compuesto es:

4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

45 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

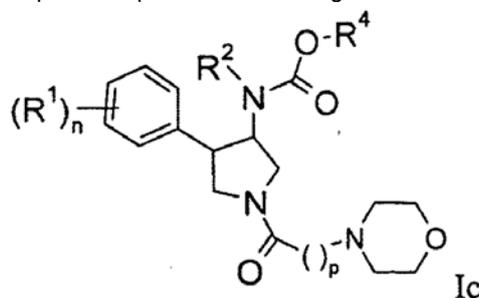
4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(*cis*-4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

50 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(*cis*-4-methoxy-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(*trans*-4-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

- 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(*cis*-4-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(*cis*-4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 5 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-(*cis*-4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 10 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4-ciano-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4-hidroximetil-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(4,4-difluoro-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico
 15 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-(3-metoxi-ciclobutanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico .

6. Compuesto de fórmula Ic comprendida por la fórmula I según la reivindicación 1,

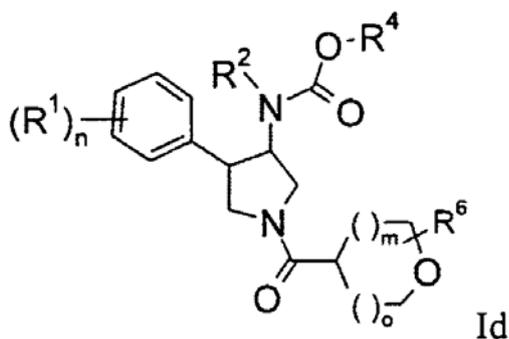


20 en la que:

- R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-8} o alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno,
 n es 1, 2 ó 3, en el caso de que n sea 2 ó 3, R^1 puede ser diferente,
 R^2 es hidrógeno o metilo.
 p es 0, 1 ó 2,
 25 R^4 es alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, alquilo C_{1-8} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-8} sustituido con cicloalquilo, $(CH_2)_{2,3}$ -O-alquilo C_{1-8} , $CH(CH_3)CH_2$ -O-alquilo C_{1-8} , $(CH_2)_q$ CN, biciclo[2.2.1]heptanilo, $(CH_2)_q$ -cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, alcoxi C_{1-8} o con halógeno,
 o es
 30 $(CH_2)_q$ -heterocicloalquilo o es $(CH_2)_q$ -arilo, CH (alquilo C_{1-8})-arilo, CH (cicloalquilo)-arilo o es $(CH_2)_q$ -heteroarilo, en los que los anillos heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, $S(O)_2$ -alquilo C_{1-8} , ciano o con alcoxi C_{1-8} ,
 q es 0, 1 ó 2,
 35 o una sal farmacéuticamente activa de los mismos.

7. Compuesto de fórmula Ic según la reivindicación 6, en el que el compuesto es:
rac-[(3R,4S)-4-(3,4-Dichloro-phenyl)-1-(morpholine-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbamic acid 4-fluoro-phenyl ester
 40 [(3S,4R)-4-(4-Chloro-phenyl)-1-(3-morpholin-4-yl-propionyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbamic acid 4-fluoro-phenyl ester

8. Compuesto de fórmula Id comprendida por la fórmula I según la reivindicación 1,



en la que:

R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-8} o alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno,

n es 1, 2 ó 3, en el caso de que n sea 2 ó 3, R^1 puede ser diferente,

R^2 es hidrógeno o metilo.

R^6 es hidrógeno, dialquilo C_{1-8} o =O,

o y m pueden ser, independientemente uno de otro, 0, 1 ó 2,

R^4 es alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, alquilo C_{1-8} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-8}

sustituido con cicloalquilo, $(CH_2)_{2,3}$ -O-alquilo C_{1-8} , $CH(CH_3)CH_2$ -O-alquilo C_{1-8} , $(CH_2)_q$ CN,

biciclo[2.2.1]heptanilo,

$(CH_2)_q$ -cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, alcoxi C_{1-8}

o con halógeno,

o es $(CH_2)_q$ -heterocicloalquilo o es $(CH_2)_q$ -arilo, CH (alquilo C_{1-8})-arilo, CH (cicloalquilo)-arilo o es $(CH_2)_q$ -

heteroarilo,

en los que los anillos heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con halógeno,

hidroxilo, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} sustituido con halógeno, $S(O)_2$ -alquilo C_{1-8} , ciano o con alcoxi C_{1-8} ,

q es 0, 1 ó 2,

o una sal farmacéuticamente activa de los mismos.

9. Compuesto de fórmula Id según la reivindicación 8, en el que el compuesto es:

rac-[(3R,4S)-4-(3,4-Dichloro-phenyl)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbamic acid 4-fluoro-phenyl ester

[(3R,4S)-4-(3,4-Dichloro-phenyl)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbamic acid 4-fluoro-phenyl ester

[(3S,4R)-4-(3,4-Dichloro-phenyl)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbamic acid 4-fluoro-phenyl ester

[(3S,4R)-4-(4-Chloro-phenyl)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbamic acid 4-fluorophenyl ester

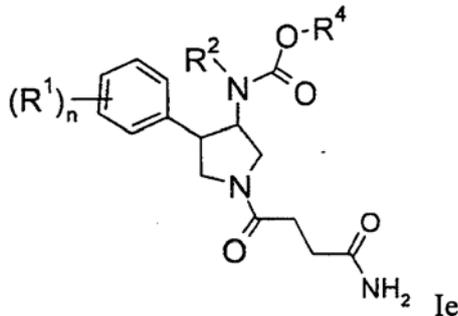
[(3 S,4R)-4-(4-Chloro-phenyl)-1-(2,2-dimethyl-tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbamic acid 4-fluoro-phenyl ester

[(3S,4R)-4-(4-Chloro-phenyl)-1-(tetrahydro-pyran-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbamic acid 4-fluorophenyl ester

[(3S,4R)-4-(4-Chloro-phenyl)-1-(tetrahydro-furan-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbamic acid 4-fluorophenyl ester

[(3S,4R)-4-(3,4-Dichloro-phenyl)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbamic acid 4-trifluoromethyl-cyclohexyl ester

10. Compuesto de fórmula Ie comprendida por la fórmula I según la reivindicación 1,



en la que:

R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₈ o alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, n es 1, 2 ó 3; en el caso de que n sea 2 ó 3, R¹ puede ser diferente, R² es hidrógeno o metilo,

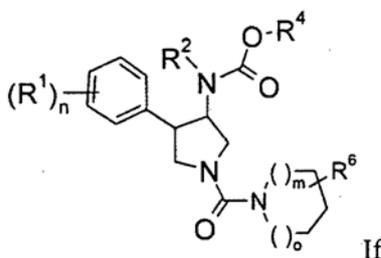
R⁴ es alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₈ sustituido con cicloalquilo, (CH₂)_{2,3}-O-alquilo C₁₋₈, CH(CH₃)CH₂-O-alquilo C₁₋₈, (CH₂)_qCN, biciclo[2.2.1]heptanilo, (CH₂)_q-cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₈ o con halógeno, o es (CH₂)_q-heterocicloalquilo,

o es (CH₂)_q-arilo, CH(alquilo C₁₋₈)-arilo, CH(cicloalquil)-arilo o es (CH₂)_q-heteroarilo, en el que los anillos heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, S(O)₂-alquilo C₁₋₈, ciano o con alcoxi C₁₋₈, q es 0, 1 ó 2,

o una sal farmacéuticamente activa de los mismos.

11. Compuesto de fórmula le según la reivindicación 10, en el que el compuesto es:
4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3R,4S)-1-(3-carbamoil-propionil)-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

12. Compuesto de fórmula If comprendida por la fórmula I según la reivindicación 1,



en la que:

R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₈ o alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, n es 1, 2 ó 3, en el caso de que n sea 2 ó 3, R¹ puede ser diferente,

R² es hidrógeno o metilo,

R⁶ es hidrógeno, dialquilo C₁₋₈ o =O,

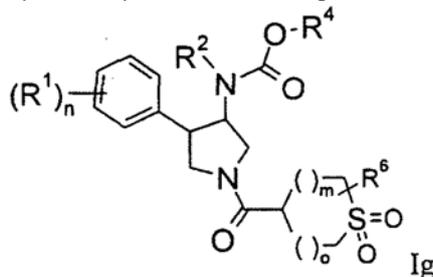
o y m pueden ser, independientemente, 0, 1 ó 2, R⁴ es alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₈ sustituido con cicloalquilo, (CH₂)_{2,3}-O-alquilo C₁₋₈, CH(CH₃)CH₂-O-alquilo C₁₋₈, (CH₂)_qCN, biciclo[2.2.1]heptanilo, (CH₂)_q-cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₈ o con halógeno,

o es (CH₂)_q-heterocicloalquilo o es (CH₂)_q-arilo, CH(alquilo C₁₋₈)-arilo, CH(cicloalquil)-arilo o es (CH₂)_q-heteroarilo, en el que los anillos heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, S(O)₂-alquilo C₁₋₈, ciano o con alcoxi C₁₋₈, q es 0, 1 ó 2,

o una sal farmacéuticamente activa de los mismos.

13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que el compuesto es:
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(*cis*-4-hidroxi-ciclohexanocarbonil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico.

14. Compuesto de fórmula la comprendida por la fórmula I según la reivindicación 1,



en la que:

R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₈ o alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno,
 n es 1, 2 ó 3, en el caso de que n sea 2 ó 3, R¹ puede ser diferente,
 R² es hidrógeno o metilo.

R⁶ es hidrógeno, dialquilo C₁₋₈ o =O,

o y m pueden ser, independientemente, 0, 1 ó 2, R⁴ es alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno,
 alquilo C₁₋₈ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₈ sustituido con cicloalquilo, (CH₂)_{2,3}-O-alquilo C₁₋₈,
 CH(CH₃)CH₂-O-alquilo C₁₋₈, (CH₂)_qCN, biciclo[2.2.1]heptanilo, (CH₂)_q-cicloalquilo sustituido opcionalmente
 con alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₈ o con halógeno, o es (CH₂)_q-
 heterocicloalquilo,

o es

(CH₂)_q-arilo, CH(alquilo C₁₋₈)-arilo, CH(cicloalquil)-arilo o es (CH₂)_q-heteroarilo, en el que los anillos
 heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₈,
 alquilo C₁₋₈ sustituido con halógeno, S(O)₂-alquilo C₁₋₈, ciano o con alcoxi C₁₋₈,

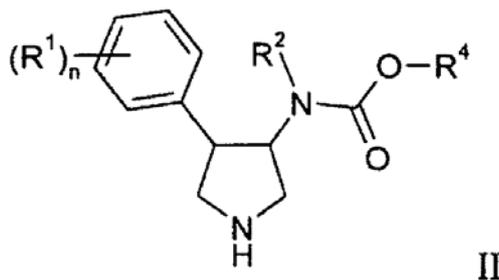
q es 0, 1 ó 2,

o una sal farmacéuticamente activa de los mismos.

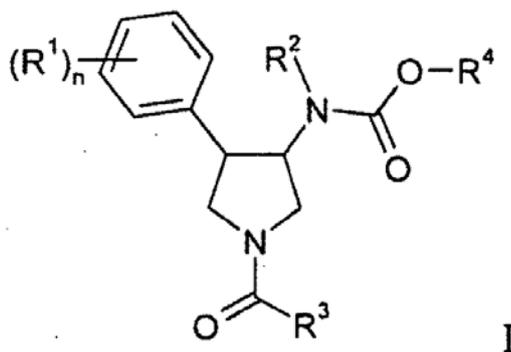
15. Compuesto de fórmula Ig según la reivindicación 14, en el que el compuesto es:
 4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopirán-4-carbonil)-
 pirrolidín-3-il]-metil-carbámico

16. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, comprendiendo
 el procedimiento:

a) acoplar un compuesto de fórmula II:

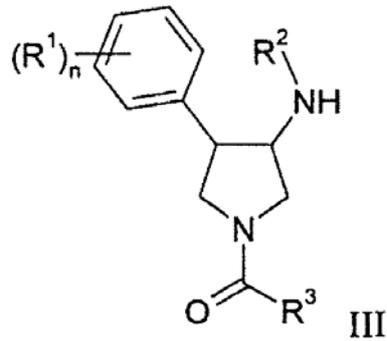


con un cloruro de carbamoilo, cloruro ácido o ácido carboxílico adecuado, proporcionando un compuesto
 de fórmula I:

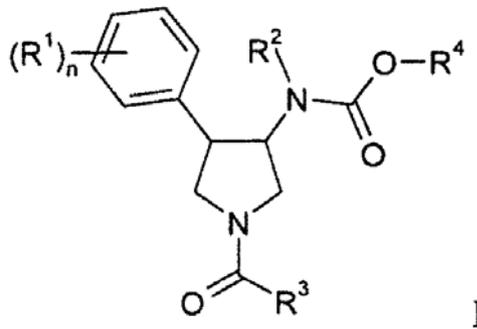


en la que los sustituyentes R¹, R², R³, R⁴ y n son tal como se define en la reivindicación 1, y si se desea,
 convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o

b) acoplar un compuesto de fórmula III:



- 5 con un cloroformato correspondiente, anhídrido ácido o una mezcla de trifosgeno y el alcohol o la amina correspondiente, proporcionando un compuesto de fórmula I:



- 10 en la que los sustituyentes R¹, R², R³, R⁴ y n son tal como se define en la reivindicación 1, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.
17. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para la utilización como sustancia terapéuticamente activa.
- 15 18. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH).