(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 546 833**

(51) Int. CI.:

C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2010 E 10790561 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015 EP 2513084**

(54) Título: **Derivados de pirrolidina como antagonistas de receptores de NK-3**

(30) Prioridad:

18.12.2009 EP 09179797

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.09.2015

(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:

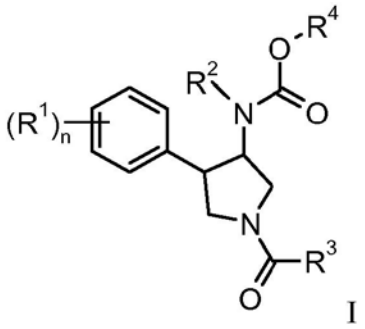
ISERN JARA, Jorge

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 como antagonistas de receptores de NK-3

La presente solicitud se refiere a compuestos de fórmula:



I

en la que:
R^1 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, R^1 puede ser diferente,

R^2 es alquilo C_{2-7} o cicloalquilo C_{3-6},
R^3 es el grupo

en la que:
X es CH o N,
R^5 es hidrógeno, -C(O)-alquilo inferior, -C(O)O-alquilo inferior, $S(O)_2$-alquilo inferior, $-C(O)CH_2O$-alquilo inferior, $-C(O)-CH_2-CN$ o es -C(O)-cicloalquilo, cicloalquilo o $-CH_2$-cicloalquilo,
en el que los grupos cicloalquilo se sustituyen opcionalmente con alquilo inferior, $-CH_2$-O-alquilo inferior, alcoxi inferior, CF_3
halógeno o ciano, o es
-C(O)-heterocicloalquilo o heterocicloalquilo, o es
-C(O)-heterocicloalquilo o heterocicloalquilo, o es
-C(O)-arilo o arilo,
en el que los grupos heterocicloalquilo, heteroarilo o arilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, alquilo inferior, =O, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con hidroxi, $-C(O)-CH_2-N$(di-alquilo inferior), C(O)NH-alquilo inferior, $C(O)NH_2$, -O-C(O)-alquilo inferior, C(O)-alquilo inferior, $S(O)_2$-alquilo inferior o ciano,

R^4 es arilo, que se sustituye opcionalmente con halógeno, hidroxi, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, $S(O)_2$-alquilo inferior, ciano o con alcoxi inferior,
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-NH_2. Como neurotransmisores, estos péptidos ejercen su actividad biológica mediante tres receptores de neuroquinina (NK) diferentes, denominados NK-1, NK-2 y NK-3. La 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 convierten al receptor NK-3 en una diana potencial para 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 devastadora enfermedad 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 habla, déficits de la 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 al amplio abanico de síntomas, ha dificultado estos esfuerzos. No existen características focales específicas para el diagnóstico de la esquizofrenia y no existe ningún síntoma individual presente consistentemente en todos los pacientes. En consecuencia, se ha debatido el diagnóstico de la esquizofrenia como trastorno individual o como un grupo de diversos trastornos, aunque todavía no se ha resuelto la cuestión. La dificultad principal durante el desarrollo de un nuevo fármaco para la esquizofrenia es la falta de conocimiento sobre la causa y naturaleza de esta enfermedad. Se han propuesto algunas hipótesis neuroquímicas basándose en estudios farmacológicos para racionalizar el desarrollo de una terapia: las hipótesis de la dopamina, de la serotonina y del glutamato. Sin embargo, la consideración de la complejidad de la esquizofrenia podría exigir un perfil de afinidad multirreceptor apropiado para la eficacia contra los signos y síntomas positivos y negativos. Además, un fármaco ideal contra la esquizofrenia preferentemente presentaría una dosis baja que permitiese la dosificación de una vez al día, debido al bajo 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 interesantes se han generado en el tratamiento de la emesis, náusea y depresión inducidas por la quimioterapia utilizando antagonistas de NK1 y en el asma con antagonistas del receptor NK2. En contraste, no han aparecido datos clínicos sobre los antagonistas de receptores de NK3 en la literatura hasta el año 2000. Osanetant (SR 142.801) de Sanofi-Synthelabo ha sido el primer antagonista no peptídico potente y selectivo que ha sido identificado, descrito para el receptor de taquiquinina NK3 en el tratamiento potencial de la esquizofrenia, que ha sido publicado en la literatura (Current Opinion in Investigational Drugs 2(7):950-956, 2001, y Psychiatric Disorders Study 4, Schizophrenia, junio de 2003, Decision Resources, Inc., Waltham, Massachusetts). El fármaco propuesto, SR 142.801, se ha demostrado en ensayo de fase II que resulta activo sobre los síntomas positivos de la esquizofrenia, tales como las alteraciones del comportamiento, el delirio, las alucinaciones, las emociones extremas, la actividad motora sobreexcitada y el habla incoherente, pero inactivo en el tratamiento de los síntomas negativos, que son la depresión, la anhedonia, el aislamiento social o los déficits de la memoria y la 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), documento nº WO 2009/150110 y documento nº WO 2009/024502.

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).

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).

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.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “alquilo C_{2-7}” se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada que contiene entre 2 y 7 átomos de carbono, por ejemplo etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo y similares. Los grupos de alquilo inferior preferentes son grupos con 2 a 4 átomos de carbono.

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 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-C(CH_3)_2CF_3$, $-CH(CH_3)CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2CF_2CF_3$, $-CH_2CF_2CF_3$ y similares. Los grupos de alquilo inferior preferentes sustituidos con grupos halógeno son grupos con 1 a 5 átomos de carbono.

El término “halógeno” se refiere a cloro, yodo, flúor y bromo.

El término “cicloalquilo” se refiere a un anillo saturado de carbonos que contiene entre 3 y 6 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

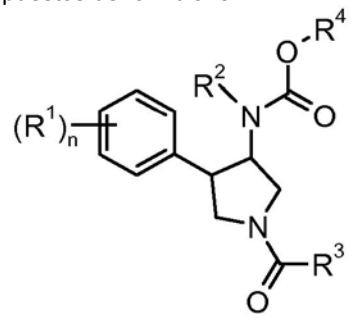
El término “arilo” se refiere a un radical hidrocarburo aromático cíclico que consiste de uno o más anillos fusionados que contienen 6 a 14 átomos de carbono en el que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática, por ejemplo fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo o indanilo. Resulta preferente el grupo fenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático que consiste de uno o más anillos fusionados que contienen 5 a 14 átomos anulares, que preferentemente contienen 5 a 10 átomos anulares, en el que por lo menos un anillo es de naturaleza aromático y 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.

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-1λ^6-tiopiranilo, 1,1-dioxo-tetrahidro-1λ^6-tiofenilo, oxetanilo, morfolinilo, [1,4]diazepam-1-ilo, piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidín-4-ilo ó 1,1-dioxo-λ^6-tiomorfolinilo.

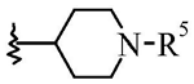
La expresión "sales de adición farmacéuticamente aceptables" comprende sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Una realización de la invención son compuestos de fórmula Ia:



Ia

en la que:
R^1 es halógeno, n es 1, 2 ó 3, en el caso de que n sea 2 ó 3, el halógeno puede ser diferente,
R^2 es alquilo C_{2-7} o cicloalquilo C_{3-6},
R^3 es el grupo



en el que:
R^5 es hidrógeno, -C(O)-alquilo inferior, -C(O)O-alquilo inferior, $S(O)_2$-alquilo inferior, $-C(O)CH_2$-CN o es -C(O)-cicloalquilo, en el que los grupos cicloalquilo se sustituyen opcionalmente con alquilo inferior, $-CH_2$-O-alquilo inferior, alcoxi inferior, CF_3, halógeno o ciano, o es -C(O)-heterocicloalquilo, o es -C(O)-heteroarilo o es heteroarilo o es -C(O)-arilo, en el que los grupos heterocicloalquilo, heteroarilo o arilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, alquilo inferior, =O, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con hidroxi, $-C(O)-CH_2-N$(di-alquilo inferior), $C(O)-NH_2$, -O-C(O)-alquilo inferior, C(O)-alquilo inferior, $S(O)_2$-alquilo inferior o ciano,

R^4 es arilo, que se sustituye opcionalmente con halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un grupo arilo preferente es fenilo.

Los compuestos siguientes se encuentran comprendidos dentro de la presente invención:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-fluoro-fenil éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(6-ciano-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,

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

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]-etil-carbámico,

4-fluoro-fenil 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]-etil-carbámico,

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

4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(6-ciano-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,

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

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]-etil-carbámico,

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]-etil-carbámico,

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]-etil-carbámico,

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]-iso-propil-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-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-isopro-pil-carbámico,

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]-isopropil-carbámico,

4-fluoro-fenil éster de ácido{(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(6-ciano-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-isopropil-carbámico,

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

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]-iso-propil-carbámico,

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]-ciclo-propil-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-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-ciclopropil-carbámico,

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]-ciclopropil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(6-ciano-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-ciclopropil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirazín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-ciclopropil-carbámico,
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]-ciclo-propil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido etil-[(3S,4R)-4-(4-fluoro-fenil)-1-(5'-metanosulfonil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirro-lidin-3-il]-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-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
terc-butil éster de ácido 4-{(3R,4S)-3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-[etil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxilic ácido
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-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]-etil-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']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(4'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-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']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-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-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-(6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carbonil)-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-difluoro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-(4'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(6-ciano-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-[1-(6-ciano-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-4-(3,4-difluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-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-3-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-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-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(5-ciano-pirazín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-[1-(5-ciano-pirazín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-4-(3,4-difluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(5'-metanosulfonil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-

[1,2']bipiridinil-4-carbon-il)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(5'-metanosulfonil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolid-in-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(3-metil-oxetán-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(3,3-difluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(3-fluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(2,2-difluoro-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido{(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(1-ciano-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(2,2-dimetil-tetrahidropirán-4-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(5-trifluorometil-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(5-fluoro-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(4-ciano-benzoil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluoro-benzoil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(5-trifluorometil-pirazín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(6-ciano-piridín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-(1-acetil-piperidín-4-carbonil)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(1-metanosulfonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-(1-acetil-piperidín-4-carbonil)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[5'-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
2-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(3-metil-oxetán-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
2-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-ciano-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
2-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-trifluorometil-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(3-metil-oxetán-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(3-fluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(3,3-difluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(3-metoxi-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(2-ciano-acetil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-ciano-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-

carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(2,2-difluoro-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(tetrahidro-pirán-4-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
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}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metoximetil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-trifluorometil-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-fluoro-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(6-oxo-piperidín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-isopropil-6-oxo-piperidín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(-isopropil-6-oxo-piperidín-3-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-difluoro-fenil)-1-[1-((S)-4-oxo-azetidín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-difluoro-fenil)-1-[1-(6-oxo-piperidín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[5'-(1-hidroxi-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-carbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil 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]-etil-carbámico,
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]-etil-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-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
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]-etil-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-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-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-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-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']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-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']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-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']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-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-cloro-4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-((S)-4-oxo-azetidín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-[5'-(2-dietilamino-acetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico o
4-{(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-[etil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il éster de ácido acético.

Una realización especial de la invención son los compuestos:
4-fluoro-fenil éster de ácido *rac*-{(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,

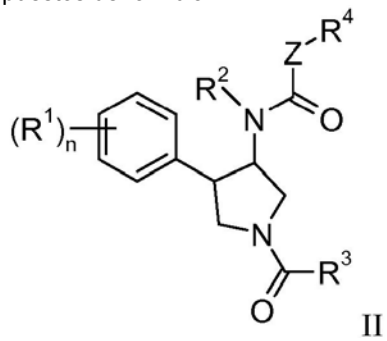
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil 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]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil 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]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirazín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(6-ciano-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
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]-etil-carbámico,
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]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido etil-[(3S,4R)-4-(4-fluoro-fenil)-1-(5'-metanosulfonil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-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-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
terc-butil éster de ácido 4-{(3R,4S)-3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-[etil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidíne-1-carbonil}-piperidín-1-carboxilic ácido
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']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(4'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-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']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-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-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-(6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carbonil)-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-[1-(6-ciano-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-4-(3,4-difluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-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-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-[1-(5-ciano-pirazín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-4-(3,4-difluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(5'-metanosulfonil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(3-metil-oxetán-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(3,3-difluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(3-fluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-

pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(2,2-difluoro-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(1-ciano-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(2,2-dimetil-tetrahidro-pirán-4-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(5-fluoro-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluoro-benzoil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(5-trifluorometil-pirazín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(6-ciano-piridín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-(1-acetil-piperidín-4-carbonil)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-(1-acetil-piperidín-4-carbonil)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[5'-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(3-metil-oxetán-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(3-fluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(3,3-difluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(3-metoxi-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(2-ciano-acetil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-ciano-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(2,2-difluoro-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(2,2-dimetil-tetrahidro-piran-4-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metoximetil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-fluoro-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[5'-(1-hidroxi-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-carbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil 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]-etil-carbámico,
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]-etil-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-diclorofenil)-

pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
[(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]-etil-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-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-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-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-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']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-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']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-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']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-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-cloro-4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico ácido o

4-{(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-[etil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il éster de ácido acético.

Una realización de la invención son compuestos de fórmula:



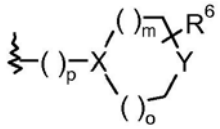
II

en la que:

R^1 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, R^1 puede ser diferente,

R^2 es alquilo C_{2-7} o cicloalquilo C_{3-6},

R^3 es un grupo heterocíclico no aromático:



en la que:

X es CH,

Y es $-N(R^{7'})-$,

R^6 es hidrógeno,

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

p es 0 ó 1,

$R^{7'}$ es hidrógeno, -C(O)-alquilo inferior, -C(O)O-alquilo inferior, $-S(O)_2$-alquilo inferior, $-C(O)CH_2O$-alquilo inferior o es cicloalquilo, $-CH_2$-cicloalquilo o –C(O)-cicloalquilo, en los que los grupos cicloalquilo se sustituyen opcionlamente con alquilo inferior, CF_3, halógeno o ciano, o es –C(O)-heterocicloalquilo o heterocicloalquilo o heteroarilo o -C(O)-heteroarilo o es -C(O)-arilo o arilo, en donde los grupos heterocicloalquilo, heteroarilo o arilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, C(O)NH-alquilo inferior, $C(O)NH_2$, C(O)-alquilo inferior, $S(O)_2$-alquilo inferior o ciano,

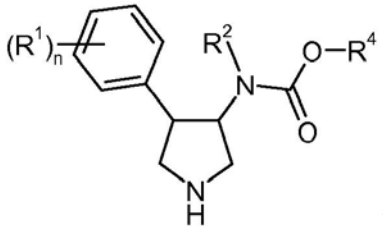
Z es -O-,

R^4 es $(CH_2)_q$-arilo o es $(CH_2)_q$-heteroarilo, en los que los anillos arilo o heteroarilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, hidroxi, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, $S(O)_2$-alquilo inferior, ciano o con alcoxi inferior; q es 0 o 1,

o a una sal farmacéuticamente activa de los mismos.

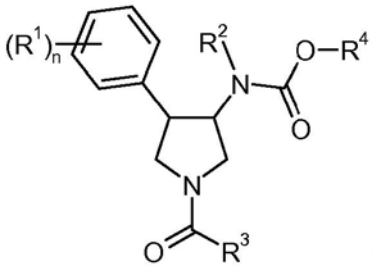
Los presentes compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse mediante los procedimientos descritos posteriormente, comprendiendo:

a) acoplar un compuesto de fórmula II:



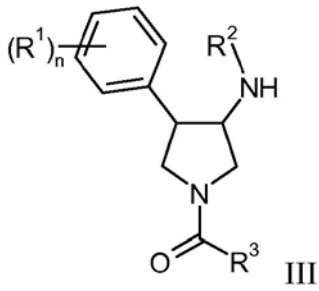
II

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



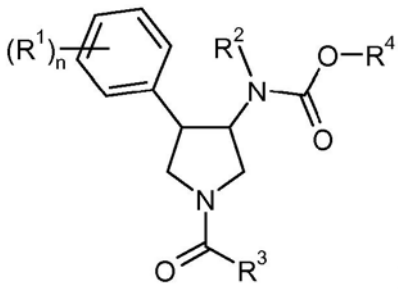
I

en la que los sustituyentes R^1, R^2, R^3 y R^4 son tal como se ha definido anteriormente y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o b) acoplar un compuesto de fórmula III:



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:

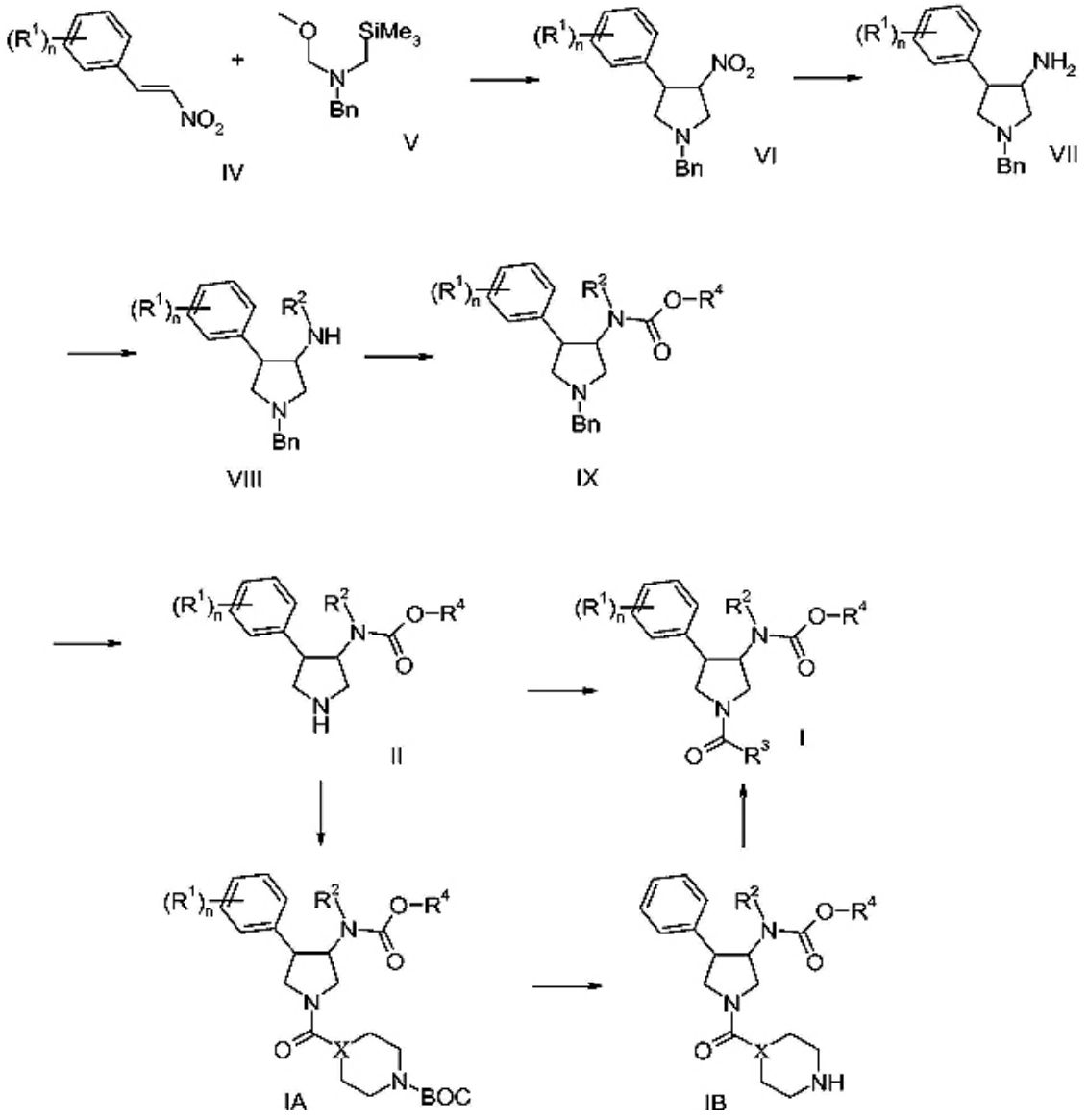


I

en la que los sustituyentes R^1, R^2, R^3 y R^4 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

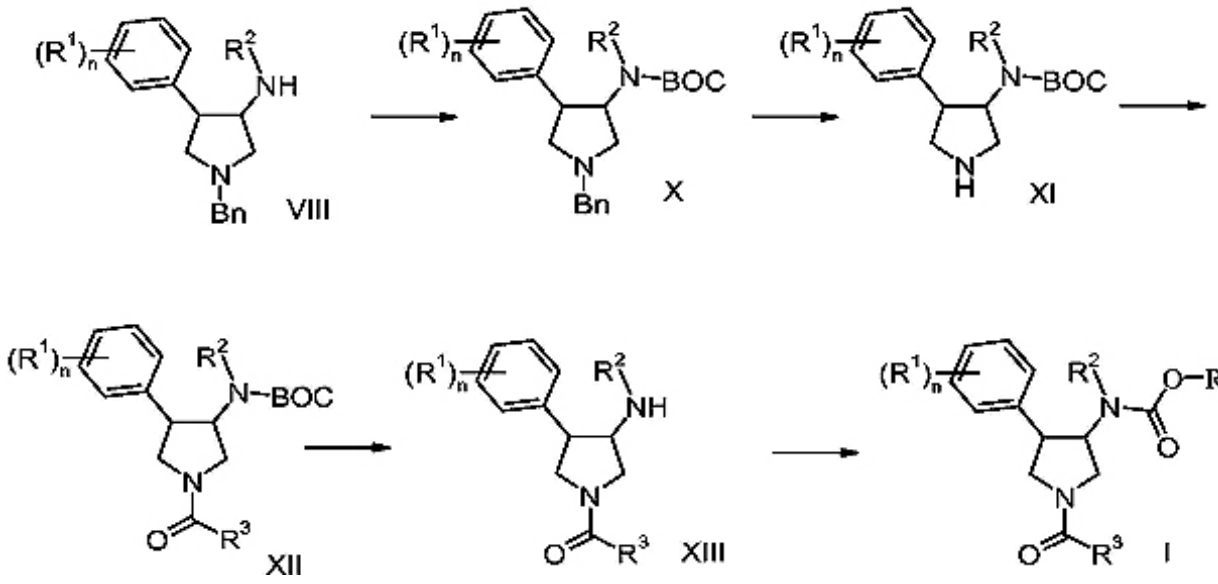


en el que los sustituyentes R^1, R^2, R^3 y R^4 son tal como se ha definido anteriormente.

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 azometínilida 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 $SnCl_2 \cdot H_2O$, 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 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

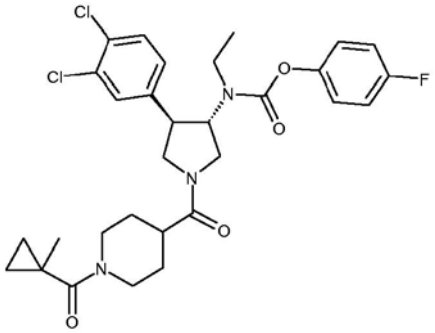


en la que los sustituyentes R^1, R^2, R^3 y R^4 son tal como se ha definido anteriormente.

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, cloroformato o una mezcla de trifosgeno y un alcohol o una amina en presencia de una base proporciona derivados de fórmula **I**.

Ejemplo 1

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



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 0ºC. Se retiró el baño de hielo y la solución se agitó a 25ºC durante 48 h adicionales. A continuación, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2, EtOAc/H 1:6), proporcionando 25,0 g (79%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. EM m/e: 351,0 ($M+H^+$).

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-EP m/e: 321,2 ($M+H^+$).

c) *terc*-butil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)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, 0,01 moles). La mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (24,98 g, 0,114 moles). Tras agitar durante 2 h a 0ºC y a temperatura ambiente durante 18 h, se concentró. La purificación mediante cromatografía flash (SiO_2, EtOAc/heptano 1:3) proporcionó 5,82 g (14%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. EM-EP m/e: 421,1 ($M+H^+$).

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

A una solución de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-(3S,4R)-[1-bencil-4-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico (5,59 g, 0,013 moles) y N,N-diisopropilamina (6,81 ml, 0,017 moles) en tolueno (60 ml) se añadió a temperatura ambiente formato de 1-cloroetilo (1,88 ml, 0,017 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h. Se concentró y el residuo resultante se diluyó en metanol (60 ml) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La concentración proporcionó el compuesto del título en bruto (6,59 g, pureza: 67%) en forma de un sólido marrón pálido que se utilizó directamente sin purificación adicional.

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

A una solución de ácido 1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carboxílico (4,48 g, 0,02 moles) en DMF (40 ml) se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (9,54 g, 0,03 moles). Tras agitar durante 10 min a temperatura ambiente se añadió N,N-diisopropiletilamina (19,82 ml, 0,116 moles) y una solución de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-(3S,4R)-[4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico (6,39 g, pureza: 67%, 0,013 moles) en DMF (45 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 19 h a dicha temperatura. Se diluyó con acetato de etilo (80 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (80 ml), carbonato sódico acuoso (1 M, 40 M) y solución hipersalina (40 ml). Las capas acuosas se extrajeron con acetato de etilo (160 ml) y las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación mediante cromatografía flash (SiO_2, EtOAc/metanol 100:0 a 80:20) proporcionó 5,84 g (87%) del compuesto del título en forma de una espuma amarillo pálido. EM-EP m/e: 524,1 ($M+H^+$).

f) *rac*-(3S,4R)-[3-amino-4-(3,4-Diclorofenil)-pirrolidín-1-il]-[1-(1-etil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona

A una solución de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-(3S,4R)-{4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-carbámico (5,747 g, 0,011 moles) en diclorometano (55 ml) se añadió ácido trifluoroacético (8,39 ml, 0,110 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se basificó mediante la adición de solución acuosa de carbonato sódico (1 M, 10 ml). Se lavaron las capas orgánicas con agua (8 ml) y las capas acuosas se extrajeron con diclorometano (10 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y la concentración proporcionó 4,30 g (92%) del compuesto del título en forma de una espuma marrón pálido. EM-EP m/e: 524,2 ($M+H^+$).

g) *rac*-[(3R,4S)-3-(3,4-Diclorofenil)-4-etilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona

A una solución de *rac*-(3S,4R)-[3-amino-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona (50 mg, 0,12 mmoles) en etanol (0,3 ml) se añadió acetaldehído (10 µl, 0,18 mmoles) y cianoborohidruro sódico (15 mg, 0,24 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró y el residuo se separó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, diclorometano:metanol=100:0 a 95:5) proporcionó el compuesto del título (30 mg, 56%) en forma de un aceite amarillo pálido. EM m/e: 452,3 $[M]^+$.

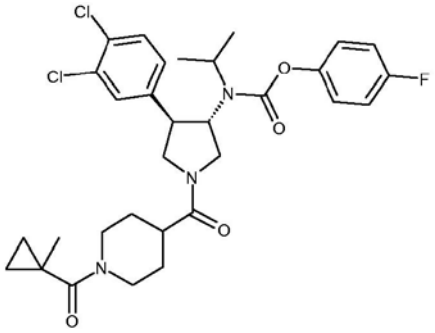
h) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-

carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico

A una solución de *rac*-[(3R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-4-etilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarboil)-piperidín-4-il]-metanona (25 mg, 0,06 mmoles) en diclorometano (ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (10 µl, 0,06 mmoles). Se enfrió a 0ºC y se añadió cloroformato de 4-fluorofenilo (8 µl, 0,06 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a dicha temperatura y después durante 2 h a temperatura ambiente. La concentración y la purificación mediante cromatografía (SiO_2, acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (17 mg, 52%) en forma de una espuma incolora. EM m/e: 590,4 $[M]^+$.

Ejemplo 2

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



a) *rac*-[(3R,4S)-3-(3,4-Diclorofenil)-4-isopropilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona

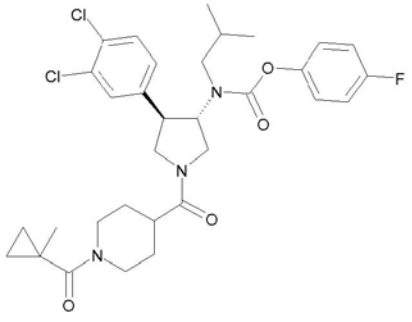
A una solución de *rac*-(3S,4R)-[3-amino-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona (120 mg, 0,28 mmoles) en diclorometano (1 ml) se añadió acetona (21 µl, 0,28 mmoles) y triacetoxiborohidruro sódico (72 mg, 0,34 mmoles) y ácido acético (16 µl, 0,28 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó con diclorometano y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró, proporcionando el compuesto del título (95 mg, 72%) en forma de una espuma amarillo pálido. EM m/e: 466,3 $[M]^+$.

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

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa h), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-{(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-isopropilcarbámico a partir de *rac*-{4-[(3R,4S)-3-(3,4-diclorofenil)-4-isopropilamino-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]-piperidín1-il}-(1-metil-ciclopropil)-metanona utilizando cloroformato de 4-fluorofenilo y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 604,3 $[M]^+$.

Ejemplo 3

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



a) *rac*-[(3R,4S)-3-(3,4-Diclorofenil)-4-isobutilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona

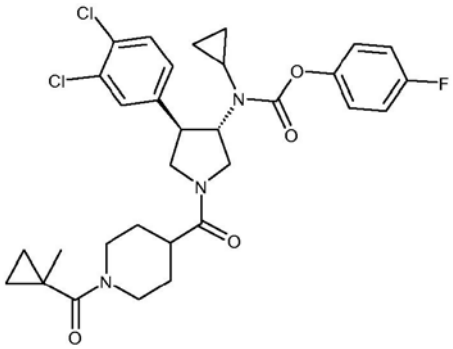
A una solución de *rac*-(3S,4R)-[3-amino-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona (150 mg, 0,35 mmoles) en diclorometano (1 ml) se añadió isobutilaldehído (39 µl, 0,42 mmoles) y cianoborohidruro sódico (27 mg, 0,42 mmoles) y ácido acético (51 µl, 0,88 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó con diclorometano y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró, proporcionando el compuesto del título (140 mg, 82%) en forma de un aceite amarillo pálido. EM m/e: 480,3 $[M]^+$.

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

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa h), se preparó el compuesto ácido *rac*-{(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-isobutil-carbámico a partir de *rac*-[(3R,4S)-3-(3,4-dicloro-fenil)-4-isobutilamino-pirrolidín-1-il]-[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 cloroformato de 4-fluorofenilo y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 618,5 $[M]^+$.

Ejemplo 4

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



a) *rac*-[(3R,4S)-3-(3,4-Diclorofenil)-4-ciclopropilamino-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona

A una solución de *rac*-(3S,4R)-[3-amino-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona (150 mg, 0,35 mmoles) en diclorometano (1 ml) se añadió ((1-etoxiciclopropil)oxi)trimetilsilano (62 µl, 0,35 mmoles) y triacetoxiborohidruro sódico (90 mg, 0,42 mmoles) y ácido acético (20 µl, 0,35 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se diluyó con diclorometano y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso (1 M). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La purificación mediante cromatografía (SiO_2, diclorometano:metanol=100:0 a 95:5) proporcionó el compuesto del título (30 mg, 18%) en forma de un aceite amarillo pálido. EM m/e: 464,3 $[M]^+$.

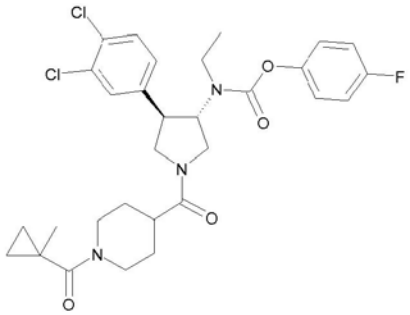
b) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac* -{(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-ciclopropil-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 (etapa h), se preparó el compuesto del título, 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-{(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-ciclopropilcarbámico a partir de *rac*-{4-[(3R,4S)-3-(3,4-diclorofenil)-4-ciclopropilamino-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 cloroformato de 4-fluorofenilo y se obtuvo en forma de una espuma incolora. EM m/e: 602,3 $[M]^+$.

Ejemplo 5

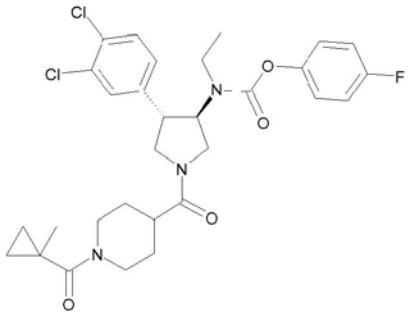
4-Fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-

carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico



Ejemplo 6

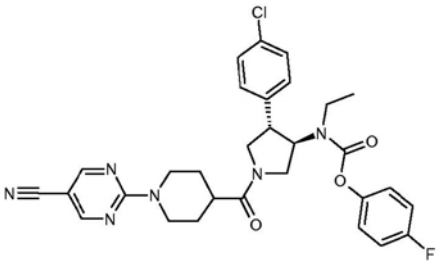
4-Fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico



Se sometió 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-{(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil}-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico a cromatografía de columna en fase quiral, rindiendo 4-fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico (EM (m/e): 590,3 $[M]^+$) en forma de una espuma incolora: 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico (EM (m/e): 590,3 $[M]^+$) en forma de una espuma incolora.

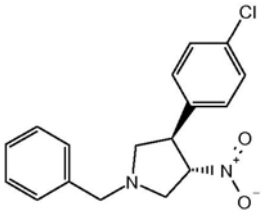
Ejemplo 7

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



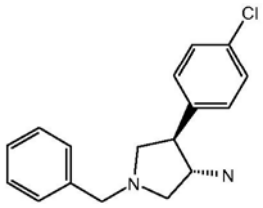
Quiral

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



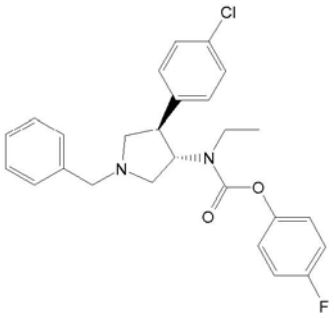
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis *rac*-(3R,4S)-1-bencil-3-(3,4-diclorofenil)-4-nitropirrolidina (Ejemplo 1, etapa a), se preparó el compuesto del título a partir de (E)-1-cloro-4-(2-nitrovinil)-benceno y N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina en forma de un aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 317,1 $[M+H]^+$.

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



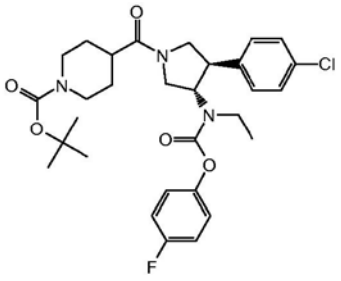
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *rac*-(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-ilamina (Ejemplo 1, etapa b), se preparó el compuesto del título a partir de *rac*-(3R,4S)-1-bencil-3-(4-clorofenil)-4-nitropirrolidina mediante reducción con $SnCl_2$ en forma de aceite marrón. EM m/e: 287,1 $[M+H]^+$.

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



Una mezcla de 2,14 g (7,09 mmoles) de *rac*-(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-amina, 540 µl (9,5 mmoles) de acetaldehído, 609 µl (10,6 mmoles) de ácido acético y 2,25 g (10,6 mmoles) de triacetoxiborohidruro sódico se agitó a 20ºC durante la noche. Se añadió agua y Na_2CO_3 aq. y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron a sequedad. El residuo se introdujo en 60 ml de DCM. Se añadieron 1,15 g de DIPEA (8,86 mmoles) y 43,3 mg de DMAP (354 mmoles). La solución parduzca se enfrió con un baño de hielo. Una solución de 1,48 g (8,51 mmoles) de cloroformato de 4-fluorofenilo en 15 ml de DCM se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a una temperatura de entre 0ºC y 5ºC durante 1 h. Se añadió Na_2CO_3 aq. y la mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna de sílice, eluyendo con un gradiente de TBDME y heptano, rindiendo tras la evaporación de las fracciones que contenían producto, 1,62 g (50%) del compuesto del título en forma de aceite amarillo. EM m/e: 453,3 $[M+H]^+$.

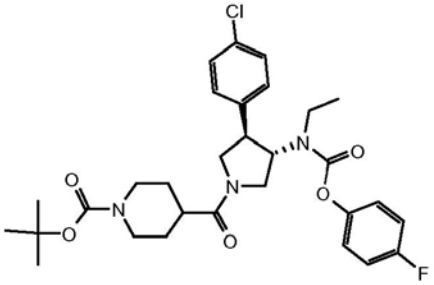
d) *terc*-Butil-éster de ácido *rac*-4-{(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-[etil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico



Una mezcla de 1,62 g (3,58 mmoles) de (3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)pirrolidín-3-il(etil)carbamato de *rac*-4-fluorofenilo y 624 mg (4,83 mmoles) de DIPEA en 25 ml de tolueno se enfrió hasta una temperatura de entre 0ºC y 5ºC. Se añadieron 690 mg (4,83 mmoles) de cloroformato de 1-cloroetilo y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. Se secó el residuo bajo alto vacío a una temperatura de entre 60ºC

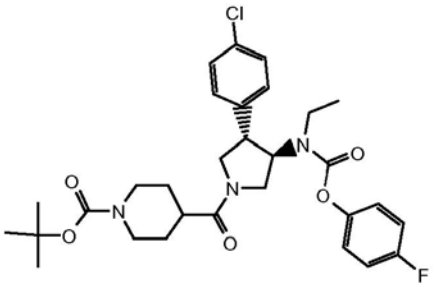
y 70ºC, rindiendo 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico. El residuo se disolvió en 25 ml de metanol, se agitó durante 90 min y se evaporó a sequedad. El residuo se introdujo en 25 ml de DMF y se añadieron 2,5 g (19,3 mmoles) de DIPEA. Se añadió una solución de 738 mg (3,22 mmoles) de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidín-4-carboxílico y 1,35 g (3,54 mmoles) de HATU en 25 ml de DMF y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se evaporó bajo alto vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso al 10% y solución hipersalina. Las capas acuosas se extrajeron con acetato de etilo y las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4, se separaron mediante filtración y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó mediante 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, 1,8 g (97%) del compuesto del título en forma de espuma marrón pálido. EM m/e: 574,2 $[M+H]^+$.

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



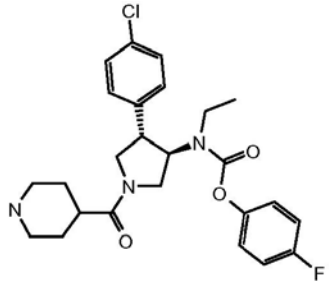
Se sometió *terc*-butil-éster de ácido *rac*-4-{(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-[etil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico a separación mediante HPLC quiral, eluyendo con i-propanol/heptano. Tras la evaporación de las fracciones que contienen producto, se obtuvo el compuesto del título en forma de aceite viscoso amarillo. EM m/e: 474,3 [M-Boc].

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



Se sometió *terc*-butil-éster de ácido *rac*-4-{(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-[etil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico a separación mediante HPLC quiral, eluyendo con i-propanol/heptano. Tras la evaporación de las fracciones que contienen producto, se obtuvo el compuesto del título en forma de aceite viscoso amarillo. EM m/e: 474,3 [M-Boc].

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



Una mezcla de 804 mg (1,4 mmoles) de *terc*-butil-éster de ácido 4-{(3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-[etil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico y 1,6 g (14 mmoles) de TFA en 25 ml de DCM se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Se añadió agua y NaOH aq. 2 N y la mezcla se extrajo con DCM. Las

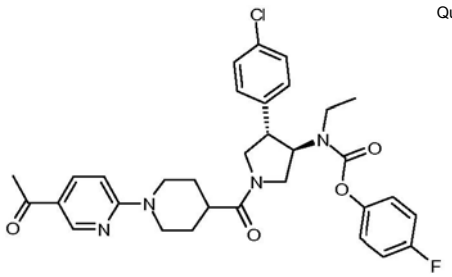
capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4, se separaron mediante filtración y se evaporaron, rindiendo 577 mg (87%) del compuesto del título en forma de espuma amarilla. EM m/e: 474,3 $[M+H]^+$.

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

Una mezcla de 94,7 mg (0,2 mmoles) de 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico, 83,7 mg (0,3 mmoles) de 2-cloropirimidín-5-carbonitrilo y 129 mg (1 mmol) de DIPEA en 2,5 ml de DMF se agitó durante 22 h a 65ºC. La mezcla se sometió a purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente formado de acetonitrilo, agua y NEt_3. Se evaporó la fracción que contenía producto, rindiendo 58 mg (51%) del compuesto del título en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 577,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8

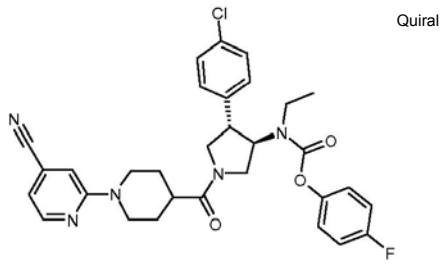
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3R,4S)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico, se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y 1-(6-bromopiridín-3-il)etanona en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 593,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9

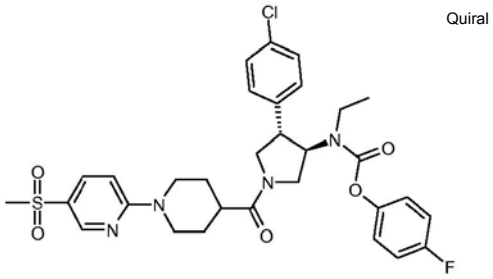
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(4'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-etil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico, se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y 2-bromoisonicotinonitrilo en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 576,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10

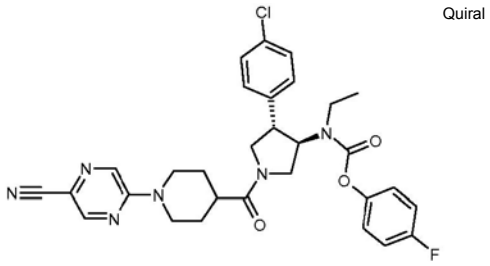
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-metanosulfonil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-metil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico, se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y 2-bromo-5-(metilsulfonil)piridina en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 629,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11

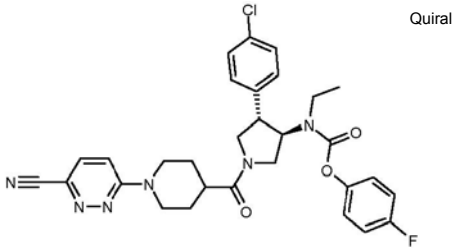
4-Fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirazín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico, se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y 5-bromopirazín-2-carbonitrilo en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 577,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12

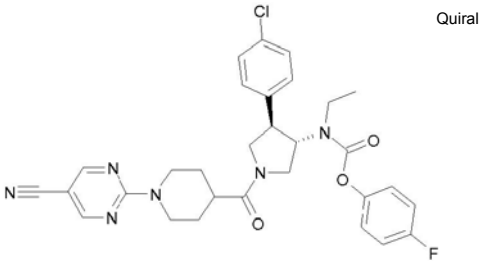
4-Fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-ciano-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico



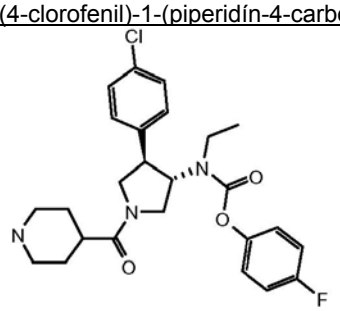
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico, se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y 6-bromopiridazín-3-carbonitrilo en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 577,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13

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



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



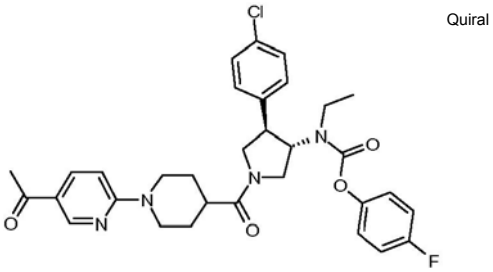
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico, se preparó el compuesto del título a partir de *terc*-butil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-4-[etil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico mediante el corte del grupo protector con TFA. El compuesto del título se obtuvo en forma de espuma amarilla. EM m/e: 474,3 $[M+H]^+$.

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

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico, 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]-etil-carbámico y 6-cloropiridazín-3-carbonitrilo en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 577,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14

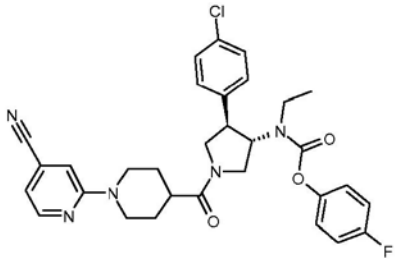
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico, se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3R,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y 1-(6-bromopiridín-3-il)etanona en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 593,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15

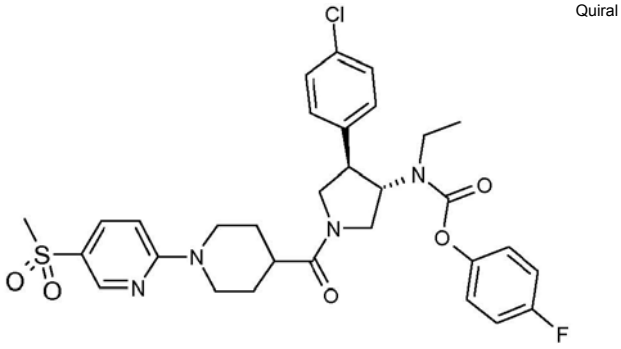
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(4'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-etil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico, 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]-etil-carbámico y 2-bromoisonicotinonitrilo en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 576,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 16

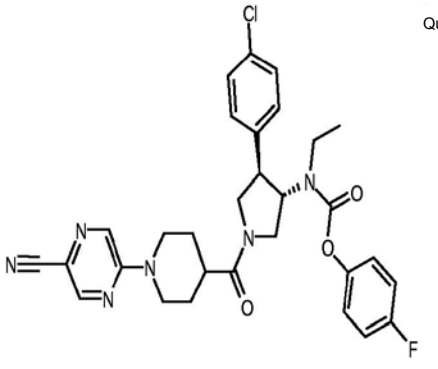
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-metanosulfonil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-etil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico, 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]-etil-carbámico y 2-bromo-5-(metilsulfonil)piridina en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 629,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17

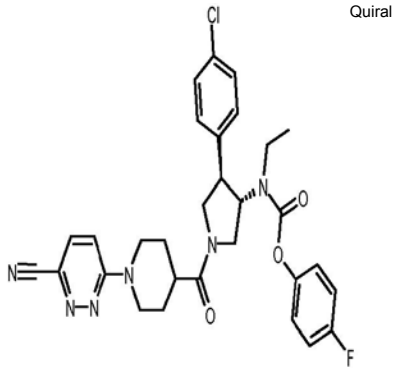
4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirazín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico, 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]-etil-carbámico y 5-bromopirazín-2-carbonitrilo en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 577,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 18

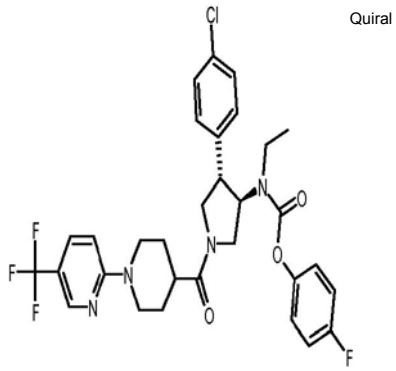
4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-ciano-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico, 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]-etil-carbámico y 6-cloropiridazín-3-carbonitrilo en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 577,3 $[M+H]^+$.

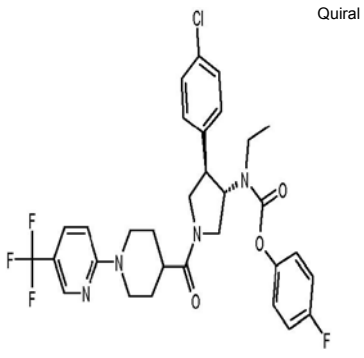
Ejemplo 19

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



Ejemplo 20

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]-etil-carbámico



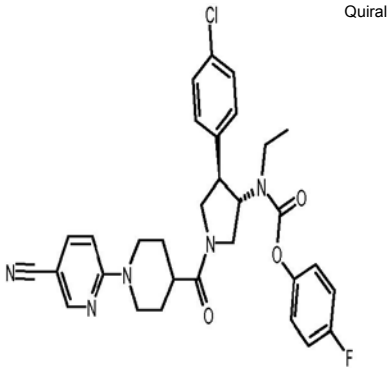
a) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-etil-carbámico

Una mezcla de 125 mg (0,456 mmoles) de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico, 198 mg (0,547 mmoles) de ácido 1-(5-(trifluorometil)piridín-2-il)piperidín-4-carboxílico, 208 mg (0,547 mmoles) de HATU y 353 mg (2,73 mmoles) de DIPEA en 10 ml de DMF y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se añadió DMF y DIPEA y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente formado de acetonitrilo, agua y NEt_3. Se evaporaron las fracciones que contenían producto, rindiendo 187 mg (66%) del compuesto del título en forma de aceite viscoso marrón pálido. EM m/e: 619,4 $[M+H]^+$.

El material racémico se sometió a separación en CHIRALPAK AD, eluyendo con i-propanol/heptano. Se obtuvo 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-etil-carbámico en forma de sólido amarillo pálido. EM m/e: 619,4 $[M+H]^+$ y se obtuvo 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]-etil-carbámico en forma de sólido amarillo pálido. EM m/e: 619,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 21

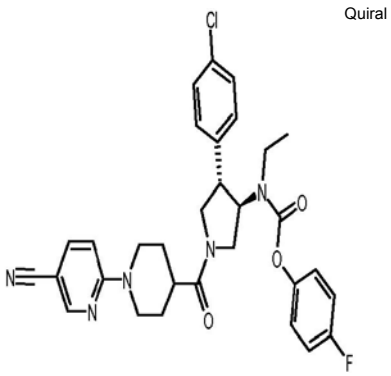
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(5-clorofenil)-1-(4'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-etil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-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]-etil-carbámico, se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(5-cianopiridín-2-il)-piperidín-4-carboxílico con la posterior separación mediante cromatografía quiral en Chiralpak AD en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 576,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 22

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

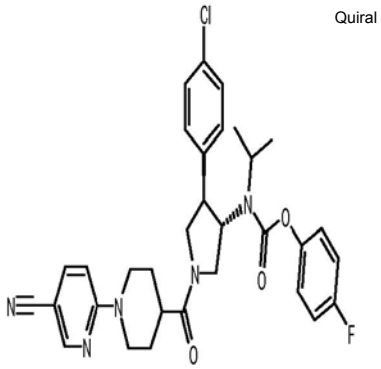


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico, se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(5-cianopiridín-2-il)-piperidín-4-carboxílico con posterior separación mediante cromatografía quiral en Chiralpak AD en

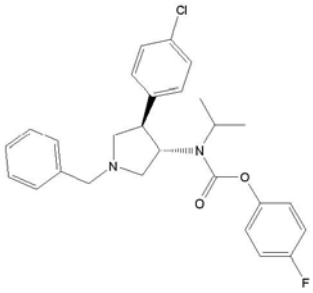
forma de sólido blanquecino. EM m/e: 576,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 23

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]-isopropil-carbámico

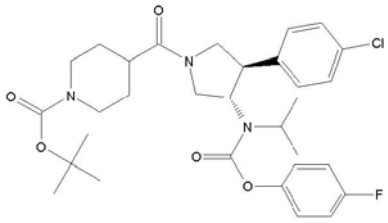


a) 4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-isopropil-carbámico

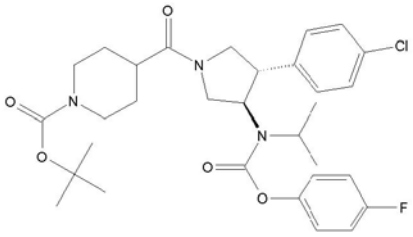


Una mezcla de 3,1 g (10,8 mmoles) de *rac*-(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)pirrolidín-3-amina, 785 mg (13,5 mmoles) de acetona, 974 mg (16,2 mmoles) de ácido acético y 3,44 g (16,2 mmoles) de triacetoxiborohidruro sódico en 50 ml de THF se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se añadió agua y Na_2CO_3 aq. y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó con Na_2SO_4, se separó mediante filtración y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 50 ml de DCM y se añadieron 1,75 g (13,5 mmoles) de DIPEA y 13,2 mg (0,1 mmoles) de DMAP. La mezcla se enfrió a una temperatura de entre 0ºC y 5ºC y se añadieron 2,08 g (11,9 mmoles) de cloroformato de 4-fluorofenilo en 20 ml de DCM. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna en sílice, eluyendo con un gradiente formado de TBME y heptano. Se evaporaron las fracciones que contenían producto, rindiendo 3,1 g (61 %) del compuesto del título en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 467,2 $[M+H]^+$.

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

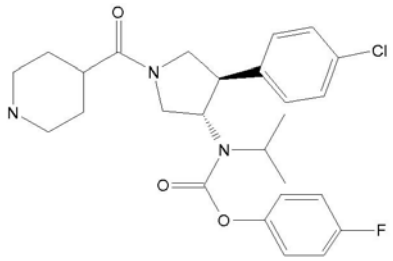


terc-Butil-éster de ácido 4-{(3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-[(4-fluoro-fenoxicarbonil)-isopropil-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-3-(4-*clorofenil)-4-[etil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico, se prepararon los compuestos del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-isopropil-carbámico mediante escisión del grupo bencilo y posterior acoplamiento con ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidín-4-carboxílico. Se sometió *terc*- butil-éster de ácido *ra c*-4-{(3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-[(4-fluoro-fenoxicarbonil)-isopropilamino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico a separación mediante HPLC quiral en CHIRALPAK AD, eluyendo con i-propanol/heptano. Tras la evaporación de las fracciones que contenían producto, se obtuvo *terc*-butil-éster de ácido 4-{(3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-[(4-fluoro-fenoxicarbonil)-isopropil-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico en forma de aceite viscoso amarillo. EM m/e: 588,3 $[M+H]^+$. Se obtuvo *terc*-butil-éster de ácido 4-{(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-[(4-fluoro-fenoxicarbonil)-isopropil-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico en forma de aceite viscoso amarillo. EM m/e: 588,3 $[M+H]^+$.

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



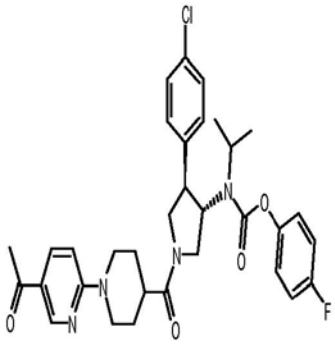
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico, se preparó el compuesto del título a partir de *terc*-butil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-4-[(4-fluoro-fenoxicarbonil)-isopropil-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico mediante el corte del grupo protector con TFA. Se obtuvo el compuesto del título en forma de espuma blanquecina. EM m/e: 488,3 $[M+H]^+$.

d) 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]-isopropil-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico, 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]-isopropil-carbámico y 6-bromonicotinonitrilo en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 590,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 24

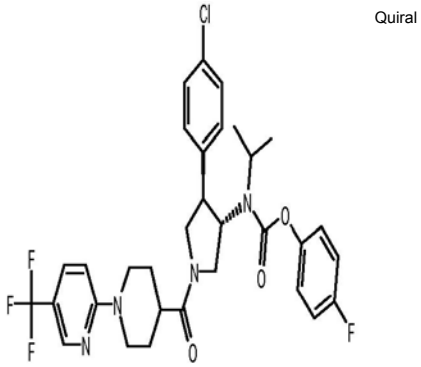
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-isopropil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico, 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]-isopropil-carbámico y 1-(6-bromopiridín-3-il)etanona en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 607,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 25

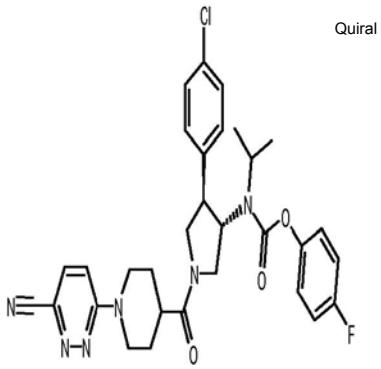
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-isopropil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico, 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]-isopropil-carbámico y 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 633,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 26

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

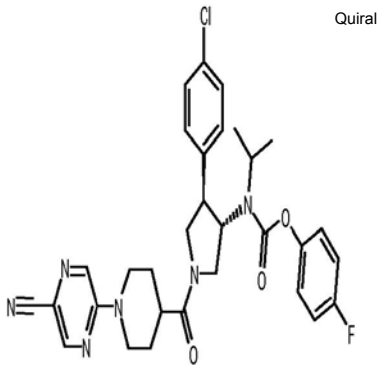


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico, se preparó el compuesto del título a partir

de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-isopropil-carbámico y 6-cloropiridazín-3-carbonitrilo en forma de sólido marrón pálido. EM m/e: 591,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 27

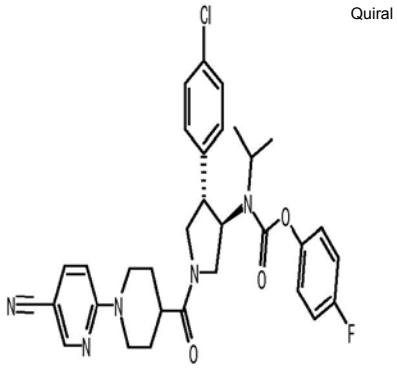
4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirazín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-isopropil-carbámico



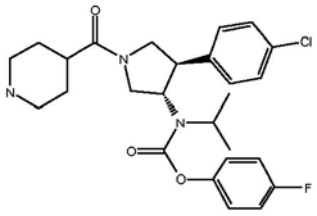
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico, se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-isopropil-carbámico y 5-cloropiridazín-2-carbonitrilo en forma de sólido marrón pálido. EM m/e: 591,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 28

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]-isopropil-carbámico



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



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico, se preparó el compuesto del título a partir de *terc*-butil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-4-[(4-fluoro-fenoxicarbonil)-isopropil-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico mediante el corte del grupo protector con TFA. Se obtuvo el compuesto del título en forma de espuma blanquecina. EM m/e: 488,3 $[M+H]^+$.

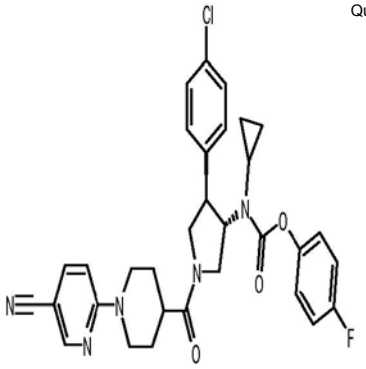
b) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-isopropil-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico, se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-isopropil-carbámico y 6-bromonicotinonitrilo en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 590,2 $[M+H]^+$.

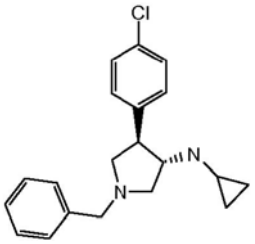
Ejemplo 29

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]-ciclopropil-carbámico

Quiral

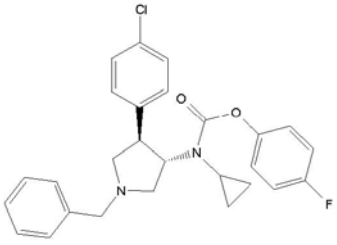


a) *rac*-[(3S,4R)-1-Bencil-4-(4-cloro-fenil)-pirrolidín-3-il]-ciclopropilamina



Una mezcla de 3,75 g (13,1 mmoles) de *rac*-(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)pirrolidín-3-amina, 3,14 g (52 mmoles) de ácido acético y 2,62 g (15 mmoles) de (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano en 15 ml de metanol se agitó durate 1 h a temperatura ambiente y durante 3 h bajo reflujo y se evaporó a sequedad. Se introdujo el residuo en 35 ml de THF y se añadió a una mezcla formada de 989 mg (26 mmoles) de borohidruro sódico en 15 ml de THF, que se trató a una temperatura de entre 0ºC y 5ºC con 3,7 g (26 mmoles) de eterato de trifluoruro de boro y se agitó durante 1 h. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se añadió agua y NaOH aq. 4 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó con Na_2SO_4, se separó mediante filtración y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna en sílice, eluyendo con un gradiente formado de DCM, metanol y NEt_3. Se evaporaron las fracciones que contenían producto, rindiendo 2,27 g (53%) del compuesto del título en forma de aceite marrón pálido. EM m/e: 327,1 $[M+H]^+$.

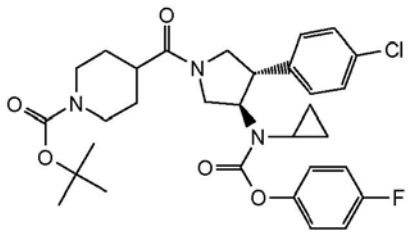
b) 4-Fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-ciclopropil-carbámico



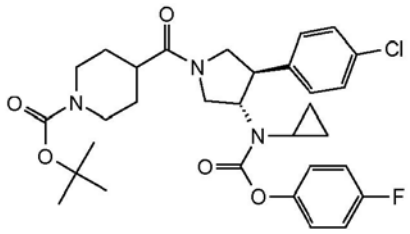
Una mezcla de 2,27 g (6,94 mmoles) de *rac*-[(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-ciclopropil-amina, 987 mg (7,64 mmoles) de DIPEA, 8,48 mg (0,07 mmoles) de DMAP y 1,27 g (7,29 mmoles) de cloroformato de 4-fluorofenilo

en 40 ml de DCM a 0ºC se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de sílice eluyendo con un gradiente formado de TBME y heptano. Se evaporaron las fracciones que contenían producto, rindiendo 1,64 g (51%) del compuesto del título en forma de aceite viscoso incoloro. EM m/e: 465,1 $[M+H]^+$.

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

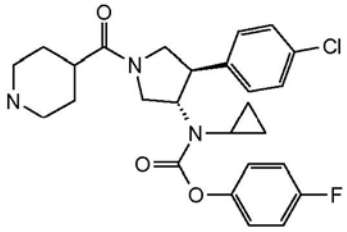


terc-Butil-éster de ácido 4-{(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-[ciclopropil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-{(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-[etil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico, se prepararon los compuestos del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-ciclopropil-carbámico mediante escisión del grupo bencilo y posterior acoplamiento con ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidín-4-carboxílico. Se sometió el *terc*- butil-éster de ácido *rac* -4-{(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-[ciclopropil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico resultante a separación mediante HPLC quiral en CHIRALPAK AD, eluyendo con i-propanol/heptano. Tras la evaporación de las fracciones que contenían producto, se obtuvo *terc*-butil-éster de ácido 4-{(3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-[(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico en forma de espuma marrón pálido. EM m/e: 586,3 $[M+H]^+$. Se obtuvo *terc*-butil-éster de ácido 4-{(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-[ciclopropil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico en forma de aceite viscoso amarillo. EM m/e: 586,3 $[M+H]^+$.

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



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico, se preparó el compuesto del título a partir de *terc*-butil-éster de ácido {(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-[ciclopropil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico mediante escisión del grupo protector con TFA. El compuesto del título se obtuvo en forma de espuma amarillo pálido. EM m/e: 486,4 $[M+H]^+$.

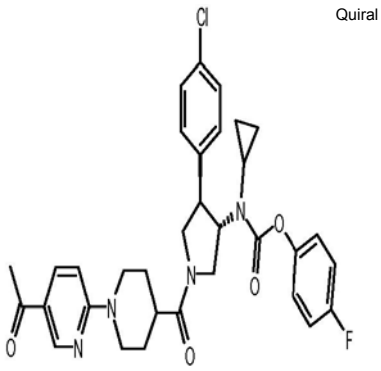
e) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-ciclopropil-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-

(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico, 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]-ciclopropil-carbámico y 6-bromonicotinonitrilo en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 588,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30

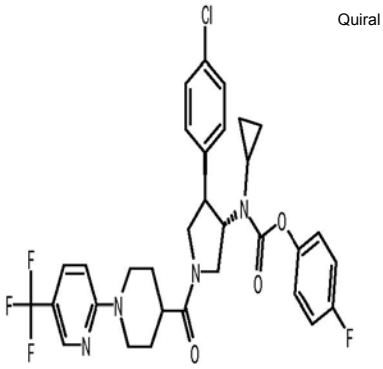
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-ciclopropil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico, 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]-ciclopropil-carbámico y 1-(6-bromopiridín-3-il)etanona en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 605,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31

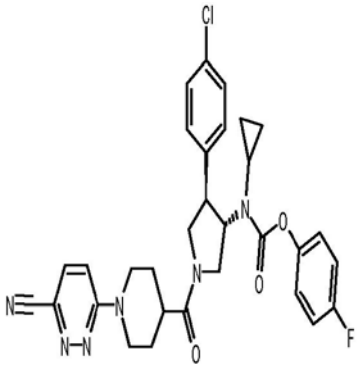
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-ciclopropil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico, 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]-ciclopropil-carbámico y 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 631,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32

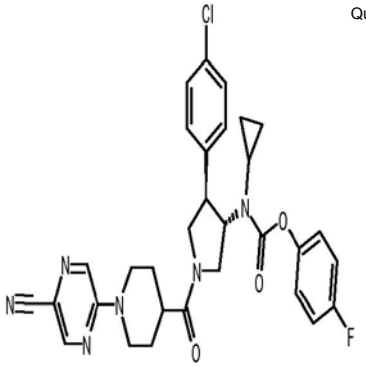
4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-ciano-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-ciclopropil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico, 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]-ciclopropil-carbámico y 6-cloropiridazín-3-carbonitrilo en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 589,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 33

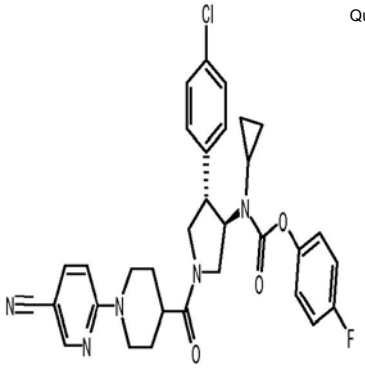
4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirazín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-ciclopropil-carbámico



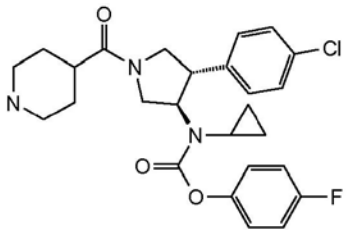
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico, se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-ciclopropil-carbámico y 5-cloropirazín-2-carbonitrilo en forma de sólido rosa. EM m/e: 589,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 34

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]-ciclopropil-carbámico



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



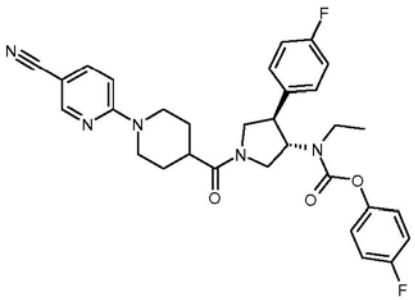
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico, se preparó el compuesto del título a partir de *terc*-butil-éster de ácido 4-{(3S,4R)-3-(4-clorofenil)-4-[ciclopropil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico mediante escisión del grupo protector con TFA. El compuesto del título se obtuvo en forma de espuma amarillo pálido. EM m/e: 486,4 $[M+H]^+$.

b) 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]-ciclopropil-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico, se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-ciclopropil-carbámico y 6-bromonicotinonitrilo en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 588,2 $[M+H]^+$.

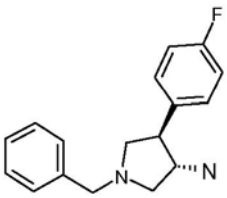
Ejemplo 35

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]-etil-carbámico



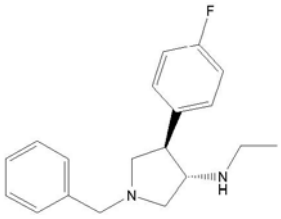
Quiral

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



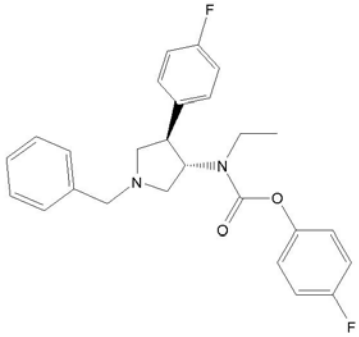
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *rac*-(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-ilamina (Ejemplo 1, etapas a y b), se preparó el compuesto del título a partir de N-(metoximetil)-N-(fenilmetil)-N-(trimetilsilil)metilamina y 1-fluoro-4-((E)-2-nitrovinil)-benceno, con reducción posterior de la función NO_2 con cloruro de estaño. EM m/e: 271,4 $[M+H]^+$.

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



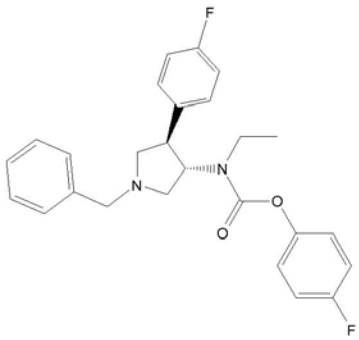
Una mezcla de 38 g (141 mmoles) de *rac*-(3S,4R)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)pirrolidín-3-ilamina, 7,12 g (162 mmoles) de acetaldehído, 12,1 ml de ácido acético y 44,7 g (211 mmoles) de triacetoxiborohidruro sódico en 400 ml de THF se agitó durante 3 h a 0ºC y después se calentó hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua, Na_2CO_3 aq. y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con un gradiente formado de acetato de etilo, heptano y NEt_3. Se evaporaron las fracciones que contenían producto, rindiendo 18,5 g (44%) del compuesto del título en forma de aceite marrón. EM m/e: 299,4 $[M+H]^+$.

c) 4-Fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico

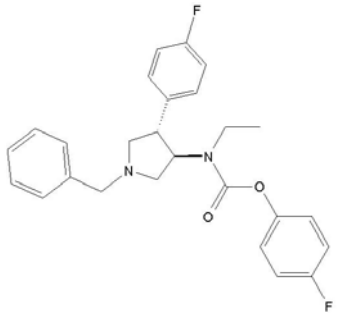


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-{(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico (Ejemplo 1, etapa h), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y cloroformato de 4-fluorofenilo en forma de aceite viscoso marrón pálido. EM m/e: 437,3 $[M+H]^+$.

d) 4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico

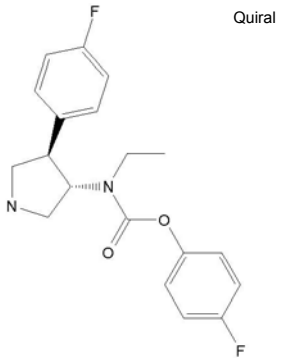


Se sometió 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico a separación mediante cromatografía de columna en Chiralpak AD, eluyendo con hexano e i-propanol. Se evaporaron las fracciones que contenían producto, rindiendo el compuesto del título en forma de aceite viscoso marrón pálido. EM m/e: 437,3 $[M+H]^+$ y 4-fluorofenil-éster de ácido [(3R,4S)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico



Se sometió 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico a separación mediante cromatografía de columna en Chiralpak AD, eluyendo con hexano e i-propanol. Se evaporaron las fracciones que contenían producto, rindiendo el compuesto del título en forma de aceite viscoso marrón pálido. EM m/e: 437,3 $[M+H]^+$.

e) 4-Fluorofenil-éster de ácido etil-[(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico



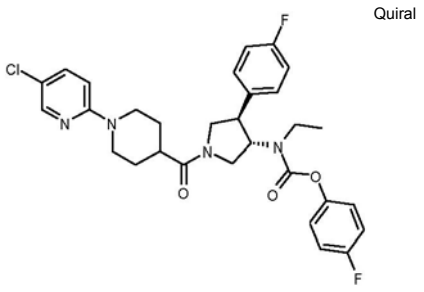
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-(3S,4R)-[4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico (Ejemplo 1, etapa d), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico mediante escisión del grupo protector bencilo en forma de espuma marrón. EM m/e: 347,1 $[M+H]^+$.

f) 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]-etil-carbámico

Una mezcla de 125 mg (0,36 mmoles) de 4-fluorofenil-éster de ácido etil-[(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico, 137 mg (0,36 mmoles) de HATU, 63 µl (0,36 mmoles) de DIPEA y 69,4 mg (0,3 mmoles) de ácido 5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico en 4 ml de DMF se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente formado de acetonitrilo, agua y NEt_3. Se evaporaron las fracciones que contenían producto, rindiendo 106 mg (63 %) del compuesto del título en forma de aceite blanquecino. EM m/e: 560,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36

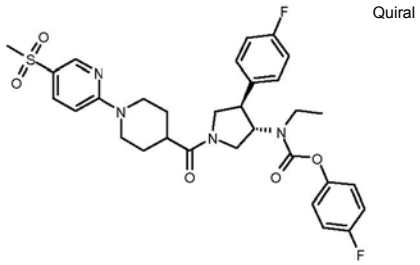
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico



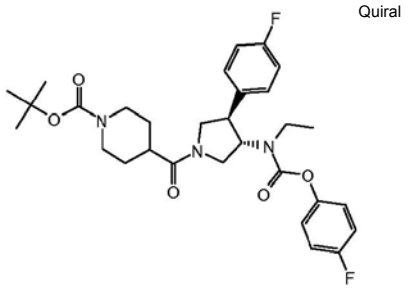
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido etil-[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-metil-carbámico y ácido 1-(5-cloropiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 569,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 37

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

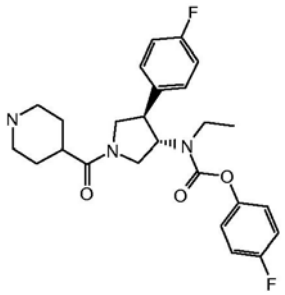


a) *terc*-Butil-éster de ácido 4-[(3S,4R)-3-[etil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-carboxílico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido etil-[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico y ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 558,4 $[M+H]^+$.

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



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 7, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de *terc*-butil-éster de ácido 4-[(3S,4R)-3-[etil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-1-carbonil]-piperidín-1-carboxílico mediante escisión del grupo protector con TFA. EM m/e: 458,4 $[M+H]^+$.

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

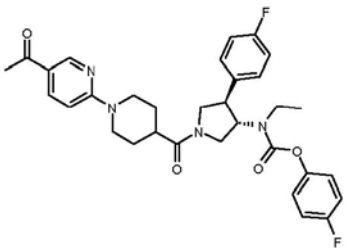
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-

(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico (Ejemplo 7, etapa g), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido etil-[(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-carbámico y 2-bromo-5-(metilsulfonil)piridina. EM m/e: 613,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 38

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

Quiral

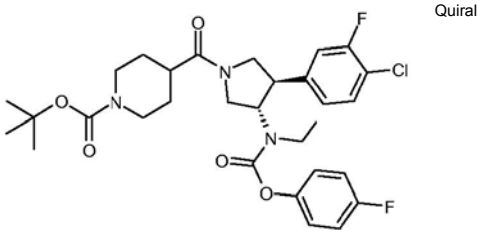


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico (Ejemplo 7, etapa g), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido etil-[(3S,4R)-4-(4-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-carbámico y 1-(6-bromopiridín-3-il)etanona. EM m/e: 577,3 $[M+H]^+$.

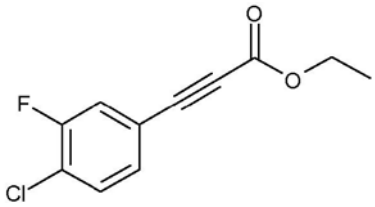
Ejemplo 39

***terc*-Butil-éster de ácido 4-{(3R,4S)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-[etil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico**

Quiral

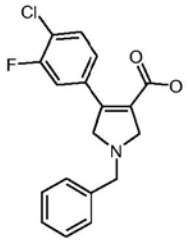


a) Etil-éster de ácido (4-cloro-3-fluorofenil)-propinoico



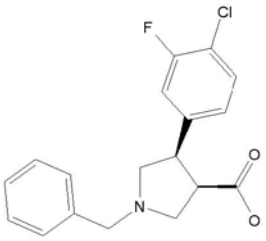
A una mezcla de 4-cloro-3-fluoroyodobenceno (74,27 g, 284 mmoles) y carbonato de cesio (185,0 g, 568 mmoles) en tetrahidrofurano (730 ml) se añadió bajo una atmósfera de argón, yoduro cuproso (2,16 g, 11,4 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (3,98 g, 5,7 mmoles). Se añadió gota a gota propiolato de etilo (57,0 g, 575 mmoles) durante un periodo de 20 min. La suspensión marrón oscuro resultante se agitó durante 38 h a 35ºC, después se filtró sobre Hyflo® y el residuo se lavó con tetrahidrofurano (285 ml). Se evaporó el filtrado y la purificación del residuo mediante cromatografía (SiO_2, heptano: acetato de etilo=90:10) proporcionó el compuesto del título (57,1 g, 89%) en forma de un líquido amarillo. EM m/e: 226,0 $[M]^+$.

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



A una solución de etil-éster de ácido (4-cloro-3-fluorofenil)-propinoico (57,08 g, 252 mmoles) en diclorometano (240 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,9 ml, 25,2 mmoles). La mezcla de reacción se enfrió con un baño de agua a temperatura ambiente y se añadió gota a gota una solución de N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)bencilamina (93,43 g, 378 mmoles) en diclorometano (185 ml) durante un periodo de 3 h. Tras agitar durante 20 h a temperatura ambiente, se añadió N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)bencilamina adicional (15,6 g, 63,0 mmoles) en diclorometano (30 ml) y se continuó la agitación durante 4 h adicionales. Se eliminó el solvente y el residuo se disolvió en dioxano (540 ml). Tras la adición de agua (270 ml) e hidróxido sódico acuoso (al 32%, 64,8 ml, 700 mmoles), se agitó durante 44 h a temperatura ambiente. Tras la concentración, el residuo resultante se diluyó con agua (225 ml) y se extrajo con éter *terc*-butilmetílico (225 ml). Se lavó la capa orgánica con agua (225 ml) y la capa acuosa se enfrió a 5ºC y se fijó el pH a 1,5 con ácido clorhídrico acuoso (al 25%, 112 ml). Tras agitar durante 1 h a 5ºC, el sólido resultante se filtró y se lavó con agua (795 ml) y etanol (225 ml). El secado proporcionó un sólido amarillo pálido que se agitó con etanol (4 l) durante 1 h a 85ºC. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró. La trituración con éter *terc*-butilmetílico (2) proporcionó el compuesto del título (62,34 g, 67%) en forma de un sólido blanquecino. EM m/e: 330,1 [M-H].

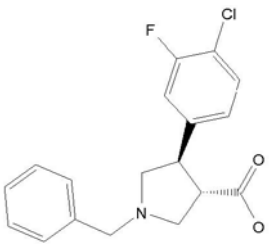
c) Ácido (3R,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico



Quiral

Se cargó un autoclave bajo argón en una caja de guantes (contenido de O_2<2 ppm) con ácido 1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxílico (1,00 g, 3,01 mmoles), [$Ru(OAc)_2$((*S*)-2-furil-MeOBIPHEP)] (9,18 mg, 0,012 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 30ºC bajo 40 bar de hidrógeno. Tras liberar la presión, se evaporó la suspensión gris a sequedad, rindiendo el compuesto del título en bruto. EM m/e: 332,1 [M-H].

d) Ácido (3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico

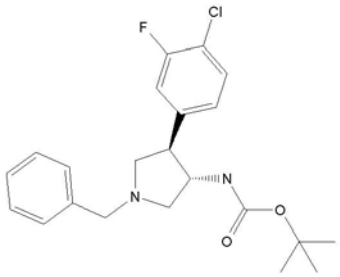


Quiral

Una mezcla de 48,8 g (146 mmoles) de ácido (3R,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico y 15,6 ml de ácido sulfúrico en 400 ml de metanol se calentó bajo reflujo durante 21 h y se evaporó. El residuo se diluyó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con acetato de etilo y heptano. El intermediario se disolvió en 500 ml de metanol y se añadieron 4,06 ml de metóxido sódico (5,4 N en metanol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 31,3 ml adicionales de metóxido sódico (5,4 N en metanol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Tras la evaporación del metanol, se añadió agua y se ajustó el pH a 6-7 con ácido acético. El producto precipitó y se decantó la mezcla. La capa orgánica de la extracción con THF y acetato de etilo se lavó con solución hipersalina, se

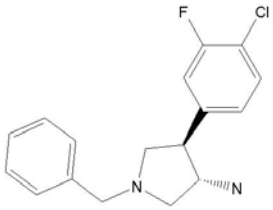
secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se lavó con hexano y éter dietílico y se filtró, rindiendo, tras el secado, 44 g (49%) del compuesto del título en forma de sólido incoloro. EM m/e: 334,3 $[M+H]^+$.

e) *terc*-Butil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico



Una mezcla de 44 g (132 mmoles) de ácido (3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico, 25,3 ml (145 mmoles) de DIPEA y 45,3 g (165 mmoles) de difenilfosforil-azida en 600 ml de *terc*-butanol se calentó bajo reflujo durante 16 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se adsorbió sobre Isolute HM-N y se purificó mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con un gradiente formado de heptano y acetato de etilo. Se evaporó la fracción que contenía producto, rindiendo 25 g (47%) del compuesto del título en forma de sólido marrón pálido. EM m/e: 405,4 $[M+H]^+$.

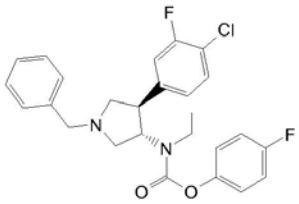
f) (3S,4R)-1-Bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-ilamina



Quiral

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *rac*-(3S,4R)-[3-amino-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona (Ejemplo 1, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de *terc*-butil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico mediante escisión del grupo Boc con TFA. EM m/e: 305,2 $[M+H]^+$.

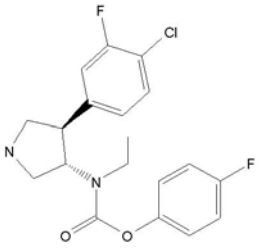
g) 4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico



Quiral

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-{(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico (Ejemplo 1, etapas g y h), se preparó el compuesto del título a partir de (3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-ilamina mediante aminación reductora con acetaldehído, seguido de la reacción con cloroformato de 4-fluorofenilo, rindiendo el compuesto del título en forma de aceite marrón pálido. EM m/e: 471,2 $[M+H]^+$.

h) 4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico



Quiral

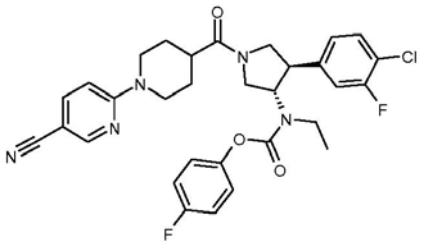
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-(3S,4R)-[4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico (Ejemplo 1, etapa d), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico mediante escisión del grupo bencilo en forma de espuma marrón, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM m/e: 381,3 $[M+H]^+$.

i) terc- Butil-éster de ácido 4-{(3R,4S)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-[etil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 592,4 $[M+H]^+$.

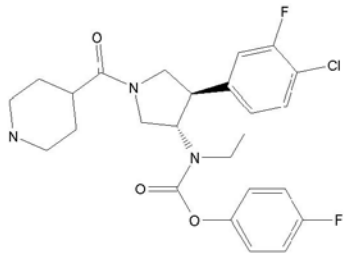
Ejemplo 40

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



Quiral

a) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico



Quiral

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 7, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de *terc*-butil-éster de ácido 4-[(3R,4S)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-[etil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico mediante escisión del grupo Boc con TFA. EM m/e: 492,2 $[M+H]^+$.

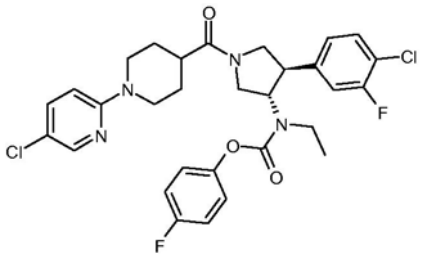
b) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-etil-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico (Ejemplo 7, etapa g), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(5-cianopiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 594,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 41

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

Quiral

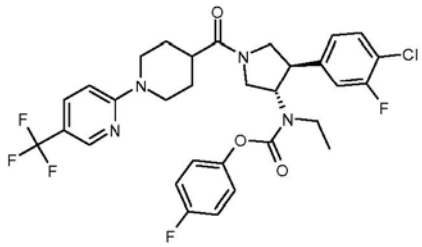


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido etil-[(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(5-cloropiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 603,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 42

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

Quiral

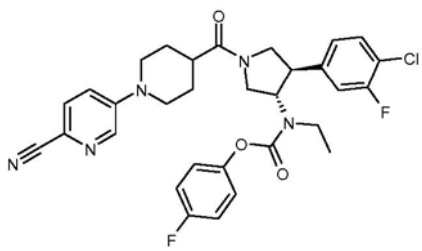


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido etil-[(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(5-(triflurometil)piridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 637,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 43

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

Quiral

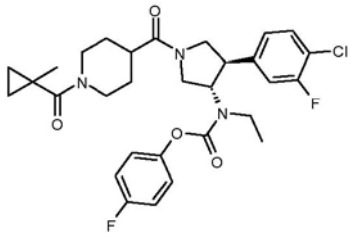


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido etil-[(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(5-(trifluorometil)piridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 594,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 44

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

Quiral

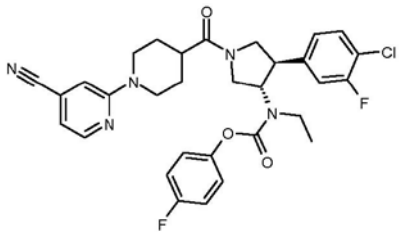


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido etil-[(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(1-metilciclopropanocarbonil)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 574,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 45

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

Quiral

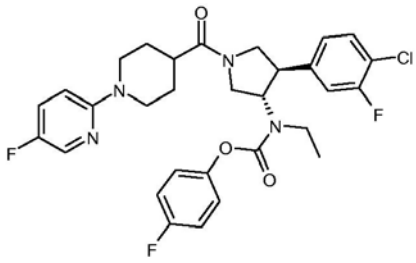


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(4-cianopiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 594,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 46

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

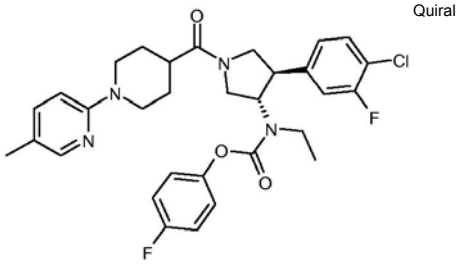
Quiral



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido etil-[(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(5-fluoropiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 587,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 47

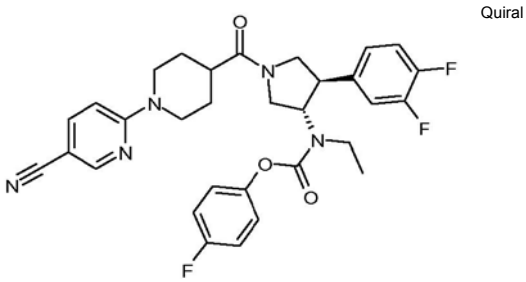
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-etil-carbámico



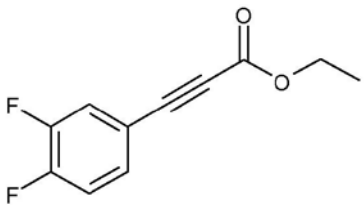
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(5-metilpiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 583,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 48

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

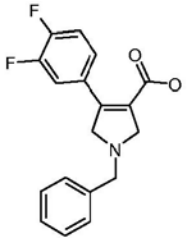


a) Etil-éster de ácido (3,4-difluorofenil)-propinoico



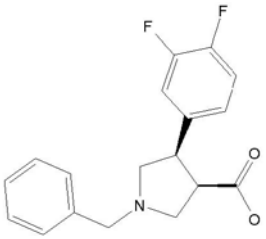
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de etil-éster de ácido (4-cloro-3-fluorofenil)-propiónico (Ejemplo 39, etapa a), se preparó el compuesto del título a partir de 3,4-difluoroyodobenceno y propionato de etilo en forma de líquido amarillo. EM m/e: 210 $[M+H]^+$.

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



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de ácido 1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxílico (Ejemplo 39, etapa b), se preparó el compuesto del título a partir de etil-éster de ácido (3,4-difluorofenil)-propionico y N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)bencilamina. EM m/e: 314,1 [M-H].

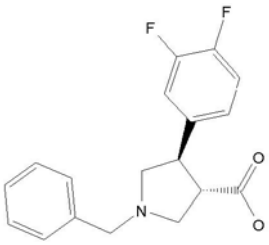
c) Ácido (3R,4R)-1-bencil-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico



Quiral

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de ácido (3R,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico (Ejemplo 39, etapa c), se preparó el compuesto del título a partir de ácido 1-bencil-4-(3,4-difluorofenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxílico mediante hidrogenación asimétrica.

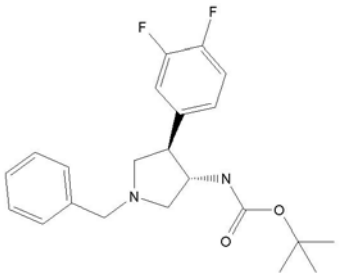
d) Ácido (3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico



Quiral

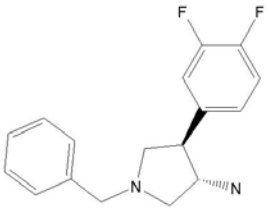
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de ácido (3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico (Ejemplo 39, etapa d), se preparó el compuesto del título a partir de ácido (3R,4R)-1-bencil-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico en forma de sólido blanco. EM m/e: 318,1 $[M+H]^+$.

e) *terc*-Butil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico (Ejemplo 39, etapa e), se preparó el compuesto del título a partir de ácido (3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-carboxílico en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 389,3 $[M+H]^+$.

f) (3S,4R)-1-Bencil-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-ilamina

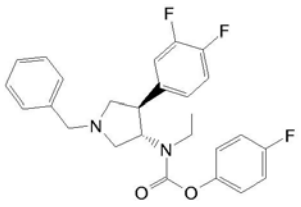


Quiral

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de ácido (3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-ilamina (Ejemplo 39, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de *terc*-butil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico en forma de aceite marrón. EM m/e: 289,2 $[M+H]^+$.

g) 4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico

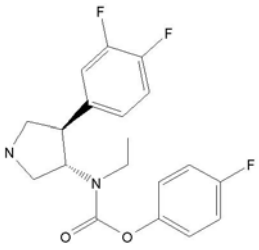
Quiral



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 39, etapa g), se preparó el compuesto del título a partir de *terc*-butil-éster de ácido (3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-ilamina en forma de aceite amarillo pálido. EM m/e: 455,3 $[M+H]^+$.

h) 4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico

Quiral



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 39, etapa h), se preparó el compuesto del título a partir de *terc*-butil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico en forma de espuma marrón. EM m/e: 365,3 $[M+H]^+$.

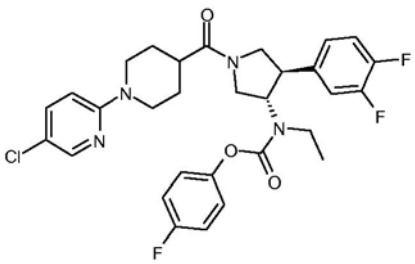
i) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(5-cianopiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 578,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 49

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-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico

Quiral

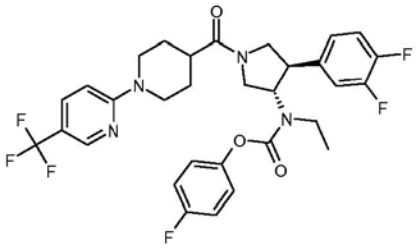


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(5-cloropiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 587,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 50

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

Quiral

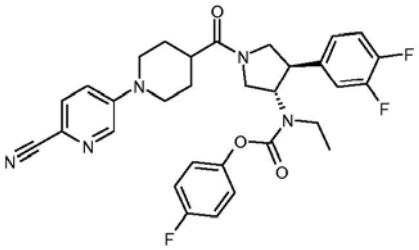


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(5-(trifluorometil)piridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 612,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 51

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

Quiral

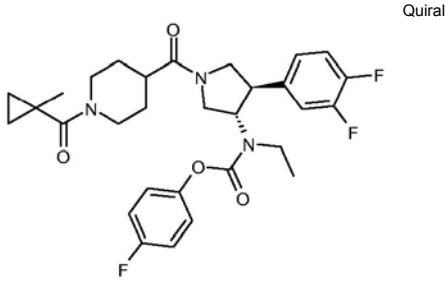


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(6-cianopiridín-3-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 578,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 52

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

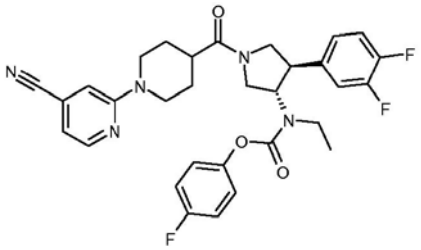
Quiral



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(1-metilciclopropanocarbonil)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 558,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 53

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



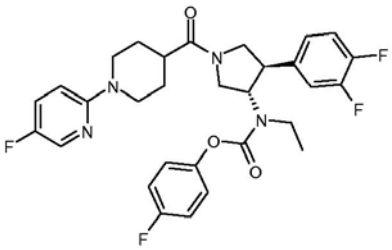
Quiral

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(4-cianopiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 578,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 54

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]-etil-carbámico

[0233]

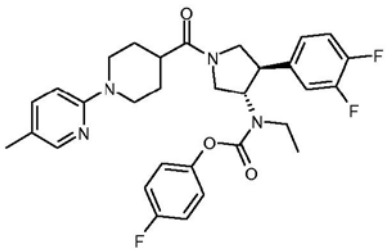


Quiral

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(5-fluoropiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 571,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 55

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

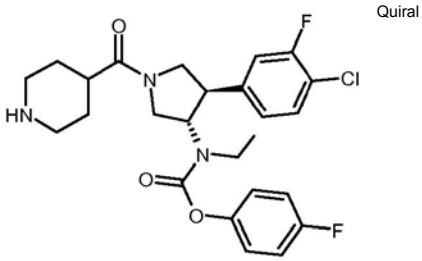


Quiral

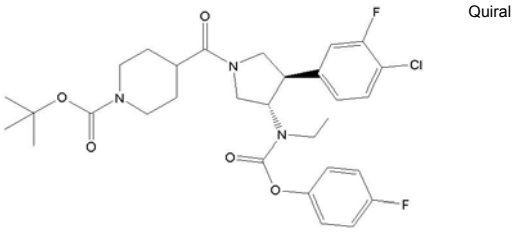
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(5-metilpiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 567,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 56

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



a) *terc*- Butil-éster de ácido 4-{(3R,4S)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-[etil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico



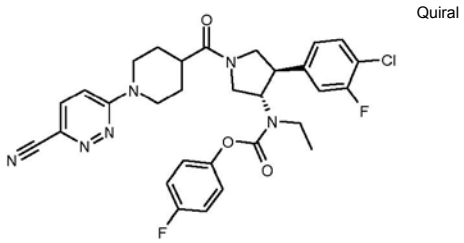
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(1-*terc*-butoxicarbonil)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 592,4 $[M+H]^+$.

b) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 7, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de *terc*-butil-éster de ácido 4-{(3R,4S)-3-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-[etil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico mediante escisión del grupo Boc con TFA. EM m/e: 492,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 57

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

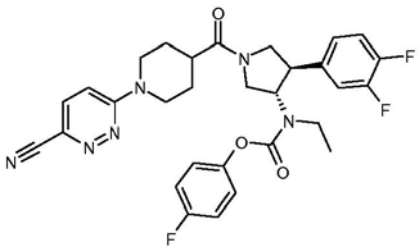


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico (Ejemplo 7, etapa g), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y 6-cloropiridazín-3-carbonitrilo en acetonitrilo en forma de sólido blanquecino tras la purificación sobre sílice. EM m/e: 595,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 58

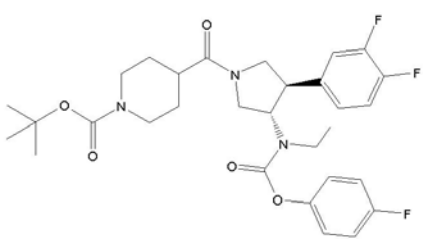
4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-1-[1-(6-ciano-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico

Quiral



a) *terc*-Butil-éster de ácido 4-{(3R,4S)-3-(3,4-difluorofenil)-4-[etil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico

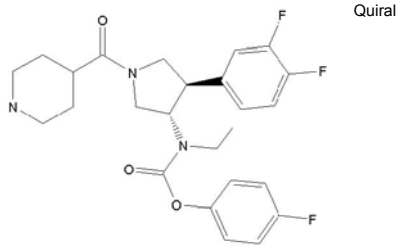
Quiral



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 576,3 $[M+H]^+$.

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

Quiral



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 7, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de *terc*-butil-éster de ácido 4-[(3R,4S)-3-(3,4-difluorofenil)-4-[etil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico mediante escisión del grupo Boc con TFA. EM m/e: 492,2 $[M+H]^+$.

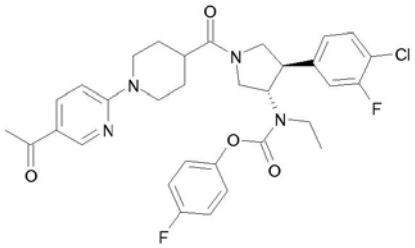
c) 4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-1-[1-(6-ciano-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico (Ejemplo 7, etapa g), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y 6-cloropiridazín-3-carbonitrilo en acetonitrilo en forma de sólido blanquecino tras la purificación sobre sílice. EM m/e: 579,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 59

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-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico

Quiral

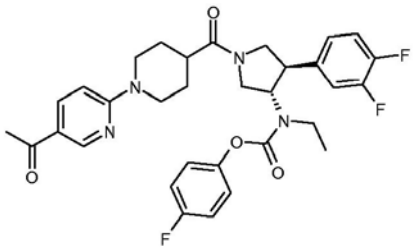


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico (Ejemplo 7, etapa g), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y 1-(6-bromopiridín-3-il)etanona en acetonitrilo en forma de sólido blanquecino tras la purificación sobre sílice. EM m/e: 611,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 60

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-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico

Quiral

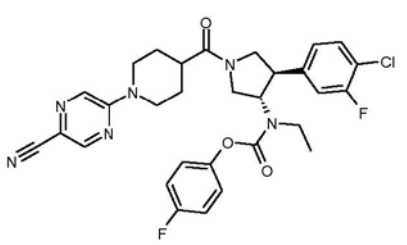


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico (Ejemplo 7, etapa g), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y 1-(6-bromopiridín-3-il)etanona en acetonitrilo en forma de sólido blanquecino tras la purificación sobre sílice. EM m/e: 595,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 61

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

Quiral

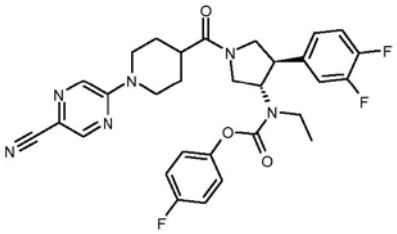


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico (Ejemplo 7, etapa g), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y 5-bromopirazín-2-carbonitrilo en acetonitrilo en forma de sólido marrón oscuro tras la purificación sobre sílice. EM m/e: 595,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 62

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

Quiral

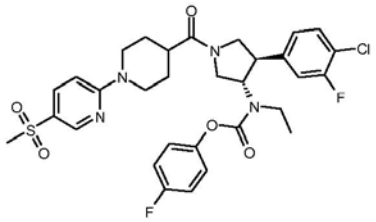


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico (Ejemplo 7, etapa g), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y 5-bromopirazín-2-carbonitrilo en acetonitrilo en forma de sólido marrón oscuro tras la purificación sobre sílice. EM m/e: 579,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 63

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

Quiral

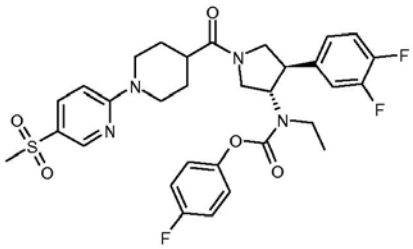


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico (Ejemplo 7, etapa g), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y 2-bromo-5-(metilsulfonil)piridina en acetonitrilo en forma de sólido blanquecino tras la purificación sobre sílice. EM m/e: 647,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 64

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

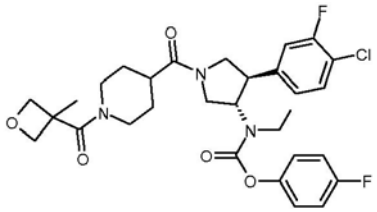
Quiral



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico (Ejemplo 7, etapa g), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y 2-bromo-5-(metilsulfonil)piridina en acetonitrilo en forma de sólido marrón oscuro tras la purificación sobre sílice. EM m/e: 631,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 654-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-[1-(3-metil-oxetán-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico

Quiral

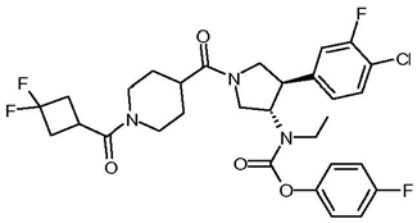


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 3-metiloxetán-3-carboxílico. EM m/e: 590,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 66

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

Quiral

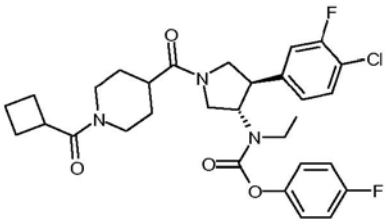


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico. EM m/e: 610,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 67

4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico

Quiral

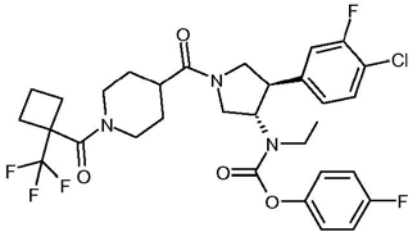


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido ciclobutanocarboxílico. EM m/e: 574,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 68

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

Quiral

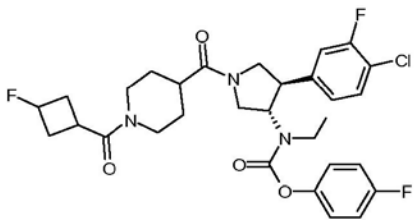


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxílico. EM m/e: 642,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 69

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

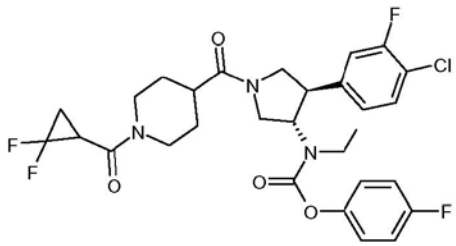
Quiral



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 3-fluorociclobutanocarboxílico. EM m/e: 592,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 70

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

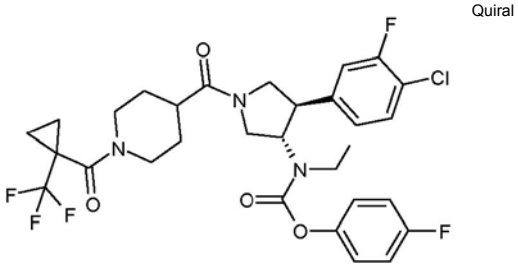


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 2,2-difluorociclopropanocarboxílico. EM m/e: 596,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 71

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

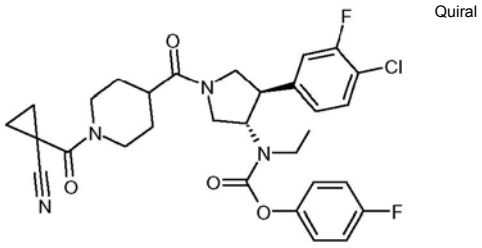
Quiral



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxílico. EM m/e: 628,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 72

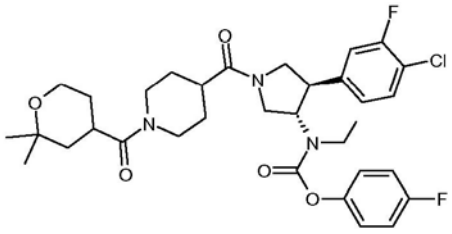
4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-[1-(1-ciano-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-cianociclopropanocarboxílico. EM m/e: 585,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 73

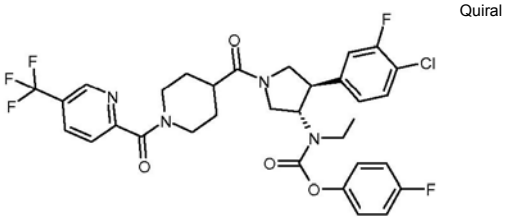
4-Fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-[1-(2,2-dimetil-tetrahidro-pirán-4-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 2,2-dimetiltetrahidro-2H-pirán-4-carboxílico. EM m/e: 632,5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 74

4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-[1-(5-trifluorometil-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico

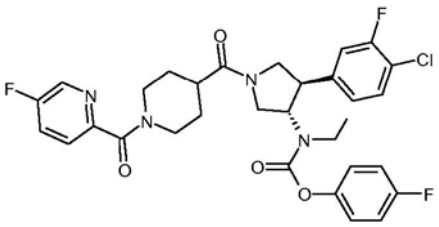


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 5-(trifluorometil)picolínico. EM m/e: 665,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 75

4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-[1-(5-fluoro-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico

Quiral

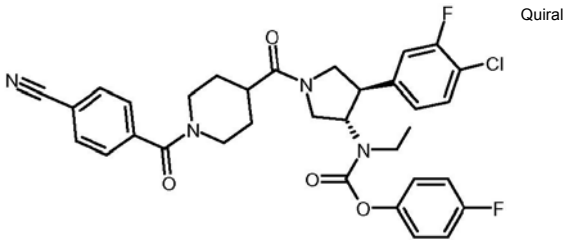


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 5-fluoropicolínico. EM m/e: 615,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 76

4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-[1-(1-ciano-benzoil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico

Quiral

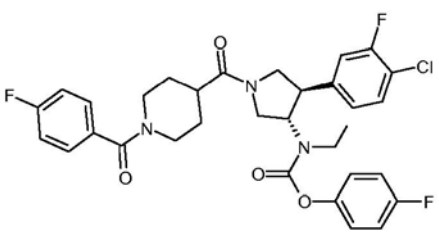


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 4-cianobenzoico. EM m/e: 621,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 77

4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-[1-(4-fluoro-benzoil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico

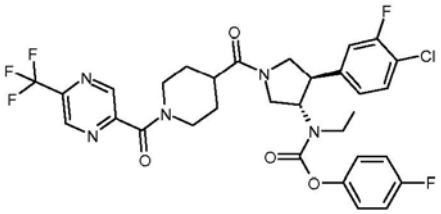
Quiral



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 4-fluorobenzoico. EM m/e: 614,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 78

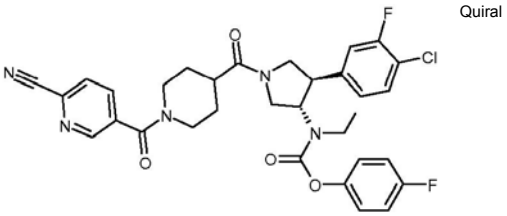
4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-[1-(5-trifluorometil-pirazín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 5-(trifluorometil)pirazín-2-carboxílico. EM m/e: 666,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 79

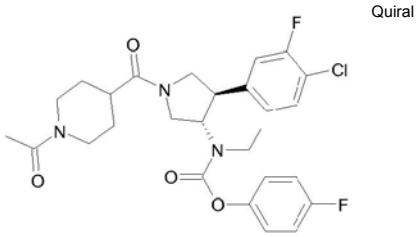
4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-[1-(6-ciano-piridín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 6-cianonicotínico. EM m/e: 622,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 80

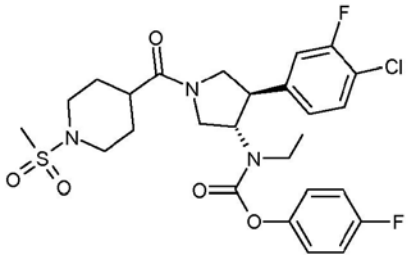
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(1-acetil-piperidín-4-carbonil)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido acético. EM m/e: 534,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 81

4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(1-metanosulfonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico



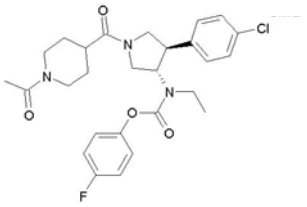
Quiral

Una mezcla de 32 mg (0,065 mmoles) de 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico, 57 µl (0,325 mmoles) de DIPEA y 11,2 mg (0,097 mmoles) de cloruro de mesilo en 1,5 ml de DMF se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente formado de acetonitrilo, agua y NEt_3. Se evaporaron las fracciones que contenían producto, rindiendo 16 mg (43 %) del compuesto del título en forma de aceite blanquecino. EM m/e: 570,4 $[M+H]^+$.

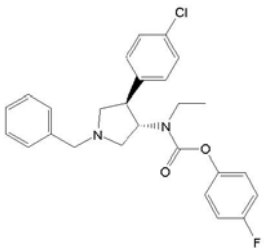
Ejemplo 82

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

Quiral

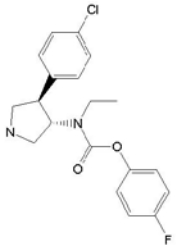


a) 4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico



El compuesto del título se preparó a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 7, c) mediante cromatografía de columna quiral en Chiralpak AD. EM m/e: 453,3 $[M+H]^+$.

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



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de d) *terc*-butil-éster de ácido *rac*-(3S,4R)-[4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico (Ejemplo 1, d), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico en forma de espuma marrón pálido, que se utilizó en bruto en la etapa siguiente. EM m/e: 363,2 $[M+H]^+$.

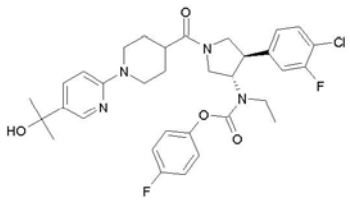
c) 4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(1-acetil-piperidín-4-carbonil)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-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]-etil-carbámico (Ejemplo 20), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-acetilpiperidín-4-carboxílico. EM m/e: 516,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 83

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

Quiral

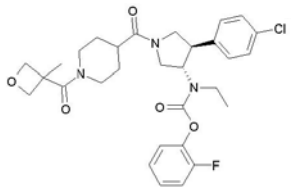


Una mezcla de 142 mg (0,23 mmoles) de 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 59) y 0,097 ml (0,29 mmoles) de yoduro de metilmagnesio (3 M) en 5 ml se agitó a una temperatura de entre 0ºC y 15ºC durante 90 min y se desactivó a 0ºC con NH_4Cl (aq.). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas agrupadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se sometió a HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente formado de acetonitrilo, agua y NEt_3. Se evaporaron las fracciones que contenían producto, rindiendo 19 mg (13%) del compuesto del título en forma de sólido blanco. EM m/e: 627,2 $[M+H]^+$.

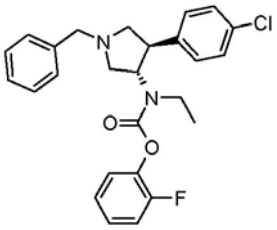
Ejemplo 84

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

Quiral

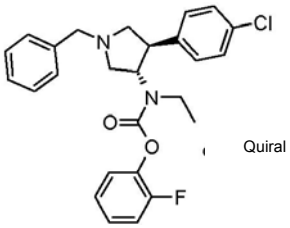


a) 2-Fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico



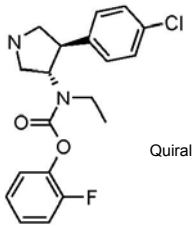
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de ácido *rac*-[(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 7, c), se preparó el compuesto del título a partir de *terc*-butil-éster de ácido *rac*-(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-ilamina mediante aminación reductora con acetaldehído y la posterior reacción con cloroformato de 2-fluorofenilo en forma de aceite amarillo pálido. EM m/e: 453,1 $[M+H]^+$.

b) 2-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico



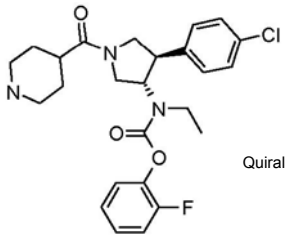
El compuesto del título se preparó a partir de 2-fluorofenil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico mediante cromatografía de columna quiral en Chiralpak AD. EM m/e: 453,1 $[M+H]^+$.

c) 2-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de d) *terc*-butil-éster de ácido *rac*-(3S,4R)-[4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico (Ejemplo 1, d), se preparó el compuesto del título a partir de 2-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico en forma de espuma marrón pálido, que se utilizó en bruto en la etapa siguiente. EM m/e: 363,3 $[M+H]^+$.

d) 2-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 7, f), se preparó el compuesto del título a partir de 2-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidín-4-carboxílico (acoplamiento según el Ejemplo 7, d) y la posterior escisión del grupo protector Boc (Ejemplo 7, e) en forma de espuma amarillo pálido. EM m/e: 474,2 $[M+H]^+$.

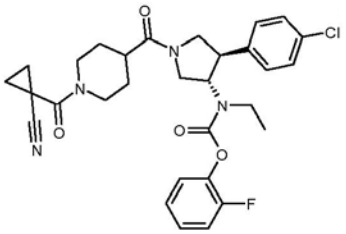
e) 2-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(3-metil-oxetán-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 2-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(1-metilciclopropanocarbonil)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 572,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 85

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

Quiral

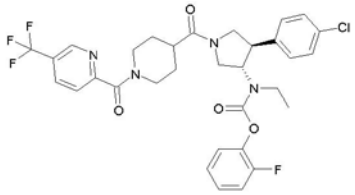


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 2-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-cianociclopropanocarboxílico. EM m/e: 567,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 86

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

Quiral

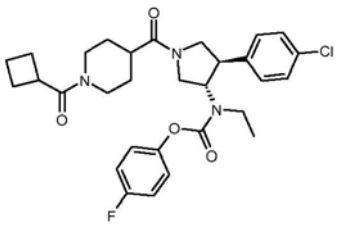


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 2-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 5-(trifluorometil)picolínico. EM m/e: 647,7 $[M+H]^+$.

Ejemplo 87

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

Quiral

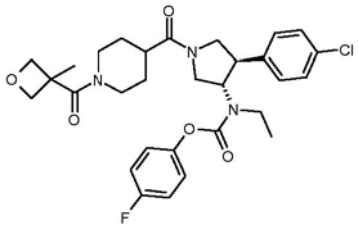


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido ciclobutanocarboxílico. EM m/e: 556,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 88

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

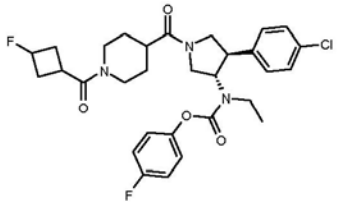
Quiral



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), 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]-etil-carbámico y ácido 3-metiloxetán-3-carboxílico. EM m/e: 572,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 894-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(3-fluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico

Quiral

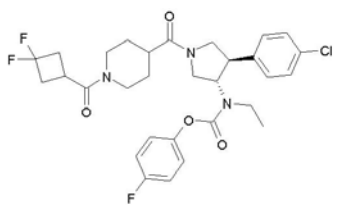


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 3-fluorociclobutanocarboxílico. EM m/e: 574,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 90

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

Quiral

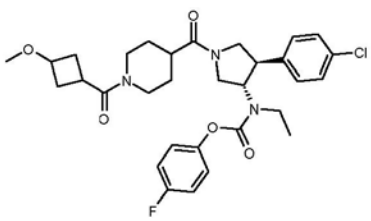


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico. EM m/e: 592,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 91

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

Quiral



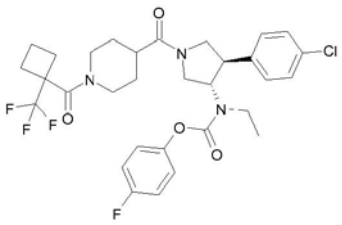
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-

tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), 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]-etil-carbámico y ácido 3-metoxiciclobutanocarboxílico. EM m/e: 586,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 92

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

Quiral

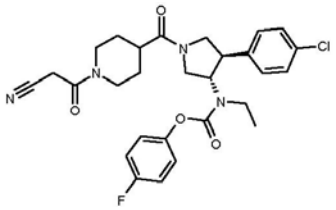


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxílico. EM m/e: 624,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 93

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

Quiral

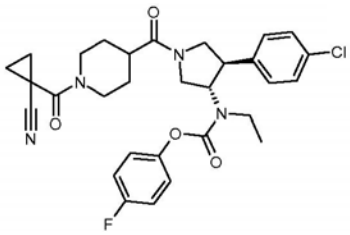


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 2-cianoacético. EM m/e: 541,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 94

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

Quiral

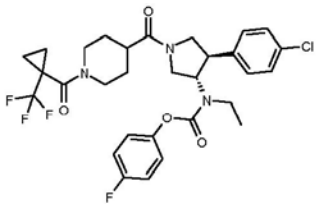


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-cicanociclopropanocarboxílico. EM m/e: 567,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 95

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

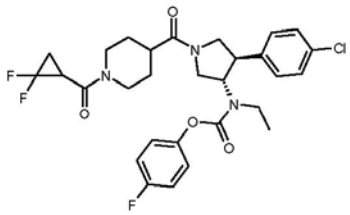
Quiral



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), 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]-etil-carbámico y ácido 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxílico. EM m/e: 610,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 96

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

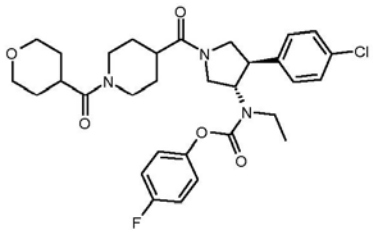


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 2,2-difluorociclopropanocarboxílico. EM m/e: 578,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 97

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

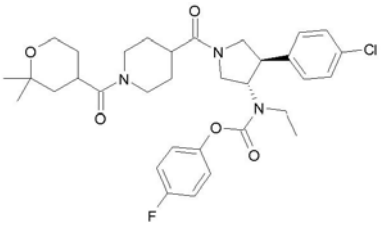
Quiral



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), 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]-etil-carbámico y ácido tetrahidro-2H-pirán-4-carboxílico. EM m/e: 586,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 98

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}-etil-carbámico

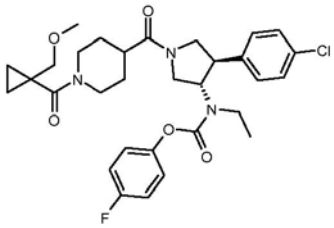


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 2,2-dimetiltetrahidro-2H-pirán-4-carboxílico. EM m/e: 614,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 99

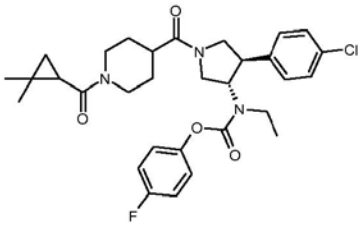
4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-metoximetil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico

Quiral



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), 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]-etil-carbámico y ácido 1-(metoximetil)ciclopropanocarboxílico. EM m/e: 586,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1004-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico

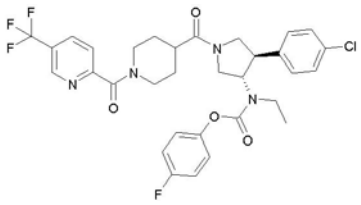


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 2,2-dimetilciclopropanocarboxílico. EM m/e: 570,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 101

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

Quiral

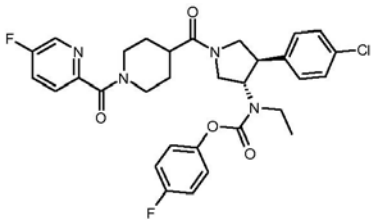


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 5-(trifluorometil)picolínico. EM m/e: 647,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 102

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

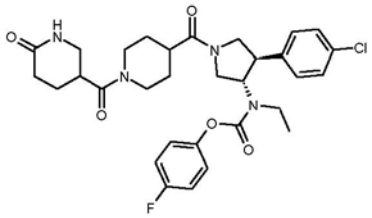
Quiral



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), 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]-etil-carbámico y ácido 5-fluoropicolínico. EM m/e: 597,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 103

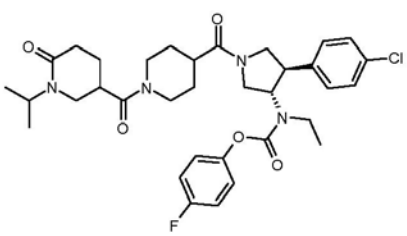
4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(6-oxo-piperidín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), 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]-etil-carbámico y ácido 6-oxopiperidín-3-carboxílico. EM m/e: 599,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 104

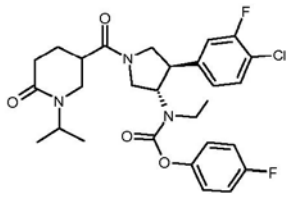
4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-fenil)-1-[1-(1-isopropil-6-oxo-piperidín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), 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]-etil-carbámico y ácido 1-isopropil-6-oxopiperidín-3-carboxílico. EM m/e: 641,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 105

4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(1-isopropil-6-oxo-piperidín-3-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico

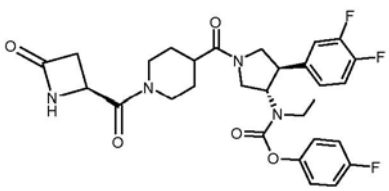


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 39, h) y ácido 1-isopropil-6-oxopiperidín-3-carboxílico. EM m/e: 548,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 106

4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-[1-((S)-4-oxo-azetidín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico

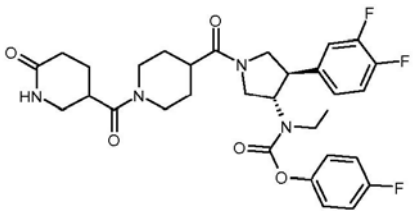
Quiral



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 3,4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 58, b) y ácido (S)-oxoazetidín-2-carboxílico. EM m/e: 573,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 107

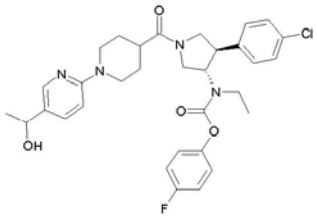
4-Fluorofenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-difluoro-fenil)-1-[1-(6-oxo-piperidín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 58, b) y ácido 6-oxopiperidín-3-carboxílico. EM m/e: 601,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 108

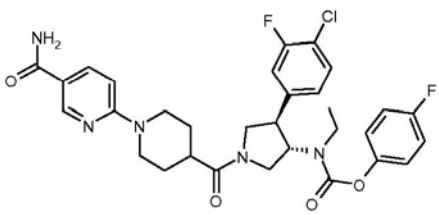
4-Fluoro-fenil-éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[5'-(1-hidroxi-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico



Una mezcla de 62 mg (0,15 mmoles) de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 14) y 3,95 mg (0,105 mmoles) de borohidruro sódico en 2 ml de THF/0,2 ml de MeOH se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a sequedad, rindiendo 58 mg (93%) del compuesto del título en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 595,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 109

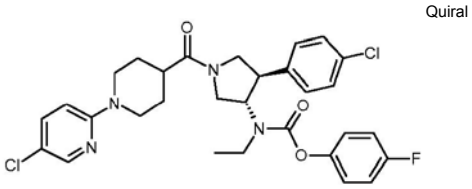
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-carbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico



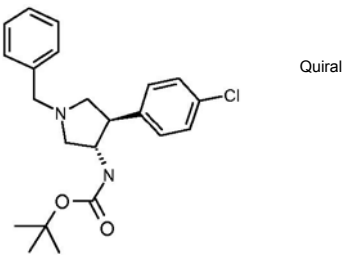
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 39, h) y ácido 1-[5-(aminocarbonil)piridín-2-il]piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 612,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 110

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



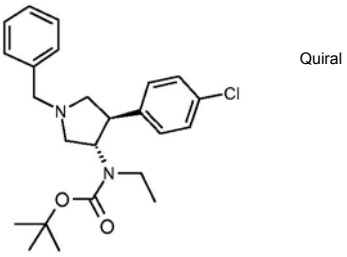
a) *terc*-Butil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico (Ejemplo 48, etapa e), se preparó el compuesto del título siguiendo la secuencia indicada en el Ejemplo

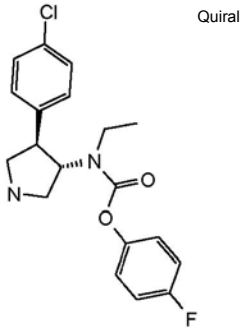
48, b a e, a partir de 3-(4-clorofenil)propiolato de etilo y N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)bencilamina en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 387,3 $[M+H]^+$.

b) *terc*-Butil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico



Una mezcla de 4,2 g (10,9 mmoles) de *terc*-butil-éster de ácido [(3S,4R)-1-bencil-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico, 521 mg (13 mmoles) de NaH (al 60%) y 2,54 g (16,3 mmoles) de yodoetano en 40 ml de DMF se agitó durante 1 h a 60ºC y se evaporó a sequedad. El residuo se introdujo en acetato de etilo y agua y se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante 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, 2,5 g (55%) del compuesto del título en forma de aceite viscoso amarillo pálido. EM m/e: 415,3 $[M+H]^+$.

c) 4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico



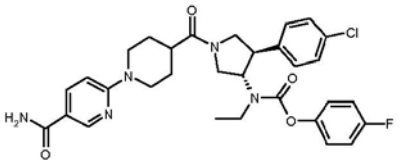
Análogamente al procedimiento descrito para *rac*-(3S,4R)-[3-amino-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-1-il]-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-il]-metanona (Ejemplo 1, f), se escindió el grupo protector Boc. La amina liberada se hizo reaccionar con el carbamato respectivo, análogamente al procedimiento indicado para la síntesis de 4-fluoro-fenil-éster de ácido *rac*-[(3S,4R)-4-(3,4-dicloro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico (Ejemplo 1, h). Se eliminó el grupo protector bencilo análogamente al procedimiento indicado para *terc*-butil-éster de ácido *rac*-(3S,4R)-[4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-carbámico (Ejemplo 1, d), rindiendo el compuesto del título en forma de espuma marrón en bruto amorfa. EM m/e: 363,3 $[M+H]^+$.

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

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido etil-[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(5-cloropiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 585,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 111

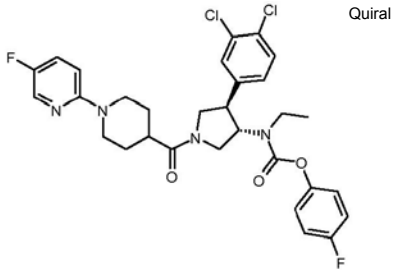
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-carbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico


Quiral

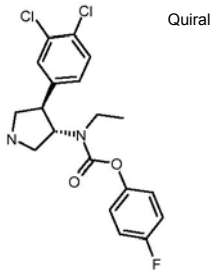
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido etil-[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-[5-(aminocarbonil)piridín-2-il]piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 594,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 112

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]-etil-carbámico


Quiral

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


Quiral

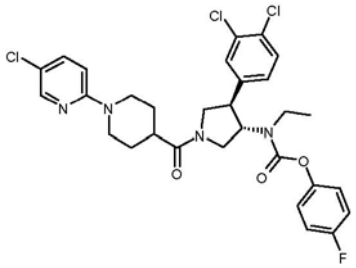
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 110, c), se preparó el compuesto del título siguiendo la misma secuencia de transformaciones ya indicada en el Ejemplo 110, a partir de 3-(3,4-diclorofenil)propiolato de etilo y N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)bencilamina en forma de espuma marrón en bruto amorfa.

b) 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]-etil-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(5-fluoropiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 603,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 113

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]-etil-carbámico

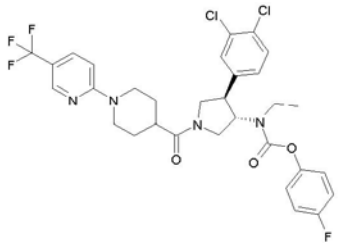


Quiral

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(5-cloropiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 619,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 114

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]-etil-carbámico

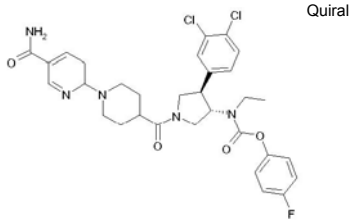


Quiral

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(5-(trifluorometil)piridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 653,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 115

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]-etil-carbámico

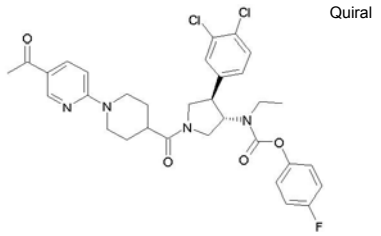


Quiral

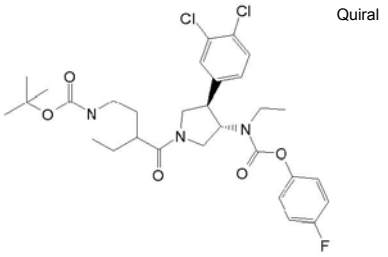
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(5-carbamoilpiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 628,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 116

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]-etil-carbámico



a) *terc*-Butil-éster de ácido 4-{(3R,4S)-3-(3,4-diclorofenil)-4-[etil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxílico



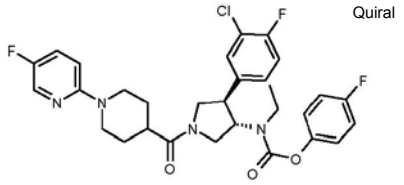
Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 608,0 $[M+H]^+$.

b) 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]-etil-carbámico

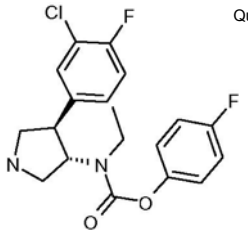
Tras la escisión del grupo protector Boc bajo condiciones ácidas, análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirimidín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico (Ejemplo 7, g), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y 5-acetil-2-bromopiridina en forma de espuma blanquecina. EM m/e: 627,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 117

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]-etil-carbámico



a) 4-Fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 110, c), se preparó el compuesto del título siguiendo la misma secuencia de transformaciones ya indicada en el Ejemplo 110, a partir de etil-éster de ácido (3-cloro-4-fluorofenil)-propinoico (preparado

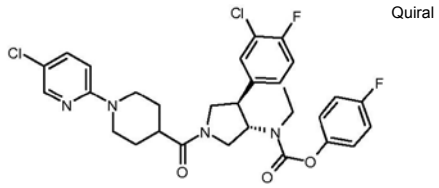
análogamente al etil-éster de ácido (4-cloro-3-fluorofenil)-propinoico (Ejemplo 39, etapa a)) y N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)bencilamina en forma de sólido marrón en bruto amorfo.

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]-etil-carbámico

Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa 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]-etil-carbámico y ácido 1-(5-fluoropiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 587,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 118

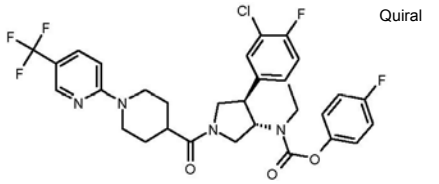
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa 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]-etil-carbámico y ácido 1-(5-cloropiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 603,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 119

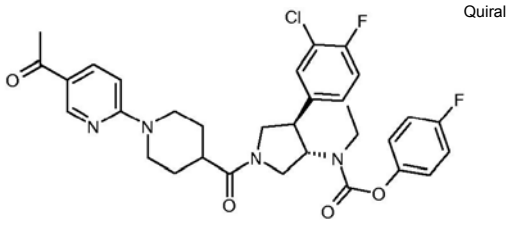
4-Fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)pirrolidín-3-il]-etil-carbámico



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa 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]-etil-carbámico y ácido 1-(5-(trifluorometil)piridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 637,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 120

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

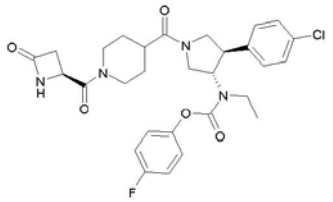


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(5-acetilpiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. EM m/e: 611,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 121

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

Quiral

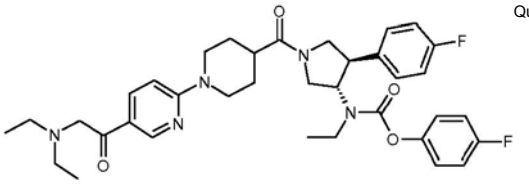


Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido (S)-4-oxoazetidín-2-carboxílico. EM m/e: 571,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 122

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

Quiral

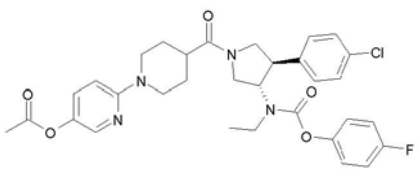


Una mezcla de 0,17 g (0,285 mmoles) de 4-fluoro-fenil-éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-acetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico (Ejemplo 38) y 84,3 mg (0,295 mmoles) de ácido 5,5-dibromobarbitúrico en 10 ml de dioxano se calentó a 85ºC durante 40 h. A temperatura ambiente se añadieron 0,216 g (2,95 mmoles) de dietilamina y se calentaron a 45ºC durante 2 h y se evaporaron. El residuo se introdujo en metanol y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente formado de acetonitrilo, agua y NEt_3. Se evaporaron las fracciones que contenían producto, rindiendo 49 mg (26%) del compuesto del título en forma de sólido marrón pálido. EM m/e: 648,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 123

4-{(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-[etil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il-éster de ácido acético

Quiral



Análogamente al procedimiento descrito para la síntesis de 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]-etil-carbámico (Ejemplo 35, etapa f), se preparó el intermediario a partir de 4-fluorofenil-éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico y ácido 1-(5-hidroxipiridín-2-il)piperidín-4-carboxílico. A continuación, se añadió cloruro de acetilo y se continuó la agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se sometió directamente a HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con un gradiente formado de acetonitrilo, agua y NEt_3. Se evaporaron las fracciones que contenían producto, rindiendo el compuesto del título en forma de sólido blanquecino. EM m/e: 608,2 $[M+H]^+$.

Procedimiento experimental

Los compuestos se investigaron de acuerdo con los ensayos proporcionado posteriormente en la presente memoria.

Ensayo de unión competitiva de [^{3}H]SR142801

Se llevó a cabo un experimento de unión de receptor NK3_h utilizando [^{3}H]SR142801 (nº de catálogo TRK1035, actividad específica: 74,0 Ci/mmol, Amersham, GE Healthcare UK Limited, Buckinghamshire, Reino Unido) y membrana aislada a partir de células HEK293 que expresaban transitoriamente el receptor NK3 humano recombinante. Tras descongelar, los homogenados de membranas se centrifugaron a 48.000xg durante 10 minutos a 4ºC; los pellets se resuspendieron en tampón de unión deTris-HCl 50 mM, $MnCl_2$ 4 mM, fosforamidon 1 mM, 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, las membranas se incubaron con [^{3}H]SR142801 a una concentración igual al valor de K_D de radioligando y 10 concentraciones del compuesto inhibidor (0,0003 a 10 mM) (en un volumen de reacción total de 500 ml) durante 75 minutos a temperatura ambiente (TA). Al final de la incubación, las membranas se filtraron sobre una unidad de filtración (microplaca blanca de 96 pocillos con filtro GF/C unido preincubado 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 de 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: $y = 100/(1+(x/IC_{50})^{nH})$, en la que n_H = factor de pendiente utilizando el software Excel-fit 4 (Microsoft). Los valores de IC_{50} se derivaron de la curva de inhibición y los valores de constante de afinidad (K_i) se calcularon utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff.

$= IC_{50}/(1+[L]/K_D)$, en la que [L] es la concentración de radioligando y K_D es su constante de disociación en el receptor, derivada de la isoterma de saturación. Todos los experimentos se llevaron a cabo por duplicado y se calculó la media ± error estándar (ESM) de los valores K individuales.

En la Tabla 1, a continuación, se muestran algunos resultados de todos los compuestos específicos con una afinidad para el receptor NK-3_h, en µM.

Tabla 1

Ejemplo	Datos Ki [µM]	Ejemplo	Datos Ki [µM]
1	0,001	63	0,0007
2	0,046	64	0,005
3	0,276	65	0,003
4	0,01	66	0,001
5	0,002	67	0,002
6	0,062	68	0,002
7	0,089	69	0,002
8	0,055	70	0,004
9	0,138	71	0,004
10	0,065	72	0,002
11	0,036	73	0,003
12	0,023	74	0,012
13	0,008	75	0,003
14	0,003	76	0,017
15	0,008	77	0,004
16	0,002	78	0,005
17	0,002	79	0,008
18	0,002	80	0,002
19	0,088	81	0,029
20	0,003	82	0,0082
21	0,002	83	0,0038
22	0,025	84	0,0298
23	0,021	85	0,0233
24	0,062	86	0,0707
25	0,112	87	0,0021
26	0,046	88	0,0056
27	0,047	89	0,0033
28	0,05	90	0,0024
29	0,012	91	0,0065
30	0,035	92	0,0066
31	0,057	93	0,0071
32	0,052	94	0,0078

33	0,048	95	0,0061
34	0,116	96	0,0034
35	0,004	97	0,0044
36	0,01	98	0,0047
37	0,008	99	0,0047
38	0,007	100	0,0036
39	0,004	101	0,0425
40	0,0007	102	0,0082
41	0,0006	103	0,0326
42	0,002	104	0,0176
43	0,0003	105	0,0312
44	0,002	106	0,066
45	0,003	107	0,1312
46	0,001	108	0,0047
47	0,002	109	0,0017
48	0,002	110	0,0048
49	0,005	111	0,0074
50	0,009	112	0,0008
51	0,002	113	0,0005
52	0,015	114	0,0016
53	0,016	115	0,0009
54	0,007	116	0,0005
55	0,009	117	0,0033
56	0,267	118	0,0018
57	0,0007	119	0,0037
58	0,005	120	0,0017
59	0,0005	121	0,0169
60	0,004	122	0,0696
61	0,0008	123	0,006
62	0,006		

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 por vía oral, 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.

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.

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.

Son excipientes adecuados para soluciones para inyección, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

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.

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

Se prepararon 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 tableta	100

Ejemplo B

Se prepararon cápsulas que presentaban la composición siguiente:

	mg/cápsula
Sustancia activa	10
Lactosa	155
Almidón de maíz	30
Talco	5
Peso de relleno de cápsula	200

La sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz en primer lugar se mezclaron 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

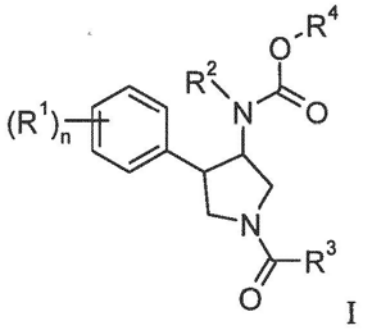
Se prepararon supositorios que presentaban la composición siguiente:

	mg/sup.
Sustancia activa	15
Masa de supositorio	1.285
Total	1.300

La masa de supositorio se fundió en un recipiente de vidrio o de acero, se mezcló uniformemente y se enfrió hasta 45ºC. 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):



I

en la que:
R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{2-4} o alquilo C_{1-5} 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 alquilo C_{2-7} o cicloalquilo C_{3-6},
R^3 es el grupo:

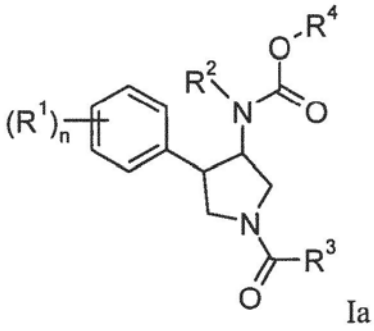
en el que:
X es CH o N,
R^5 es hidrógeno, -C(O)-alquilo C_{2-4}, -C(O)O-alquilo C_{2-4}, $S(O)_2$-alquilo C_{2-4}, -C(O)CH_2O-alquilo C_{2-4},-C(O)-CH_2-CN, o es -C(O)-cicloalquilo, cicloalquilo o -CH_2-cicloalquilo,
en el que los grupos cicloalquilo se sustituyen opcionalmente con alquilo C_{2-4}, -CH_2-O-alquilo C_{2-4}, alcoxi C_{2-4}, CF_3, halógeno o ciano, o es -C(O)-heterocicloalquilo o heterocicloalquilo, o es
-C(O)-heteroarilo o es heteroarilo o es
-C(O)-arilo o arilo, en los que los grupos heterocicloalquilo, heteroarilo o arilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, alquilo C_{2-4}, =O, alcoxi C_{2-4}, alquilo C_{1-5} sustituido con halógeno, alquilo C_{2-4} sustituido con hidroxi, -C(O)-CH_2-N(di-alquilo C_{2-4}), C(O)NH-alquilo C_{2-4}, $C(O)NH_2$, -O-C(O)-alquilo C_{2-4}, C(O)-alquilo C_{2-4}, $S(O)_2$-alquilo C_{2-4} o ciano,
R^4 es arilo, que se sustituye opcionalmente con halógeno, hidroxi, alquilo C_{2-4}, alquilo C_{1-5} sustituido con halógeno, $S(O)_2$-alquilo C_{2-4}, ciano o con alcoxi C_{2-4},

o una sal farmacéuticamente activa de los mismos.

2. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en el que R^4 es arilo sustituido con halógeno.

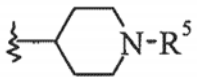
3. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 o 2, en el que arilo es fenilo.

4. Compuesto de fórmula Ia según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3,



Ia

en el que:
R^1 es halógeno,
n es 1, 2 o 3, en el caso de que n sea 2 o 3, el halógeno puede ser diferente,
R^2 es alquilo C_{2-7} o cicloalquilo C_{3-6},
R^3 es el grupo:



en el que:

R^5 es hidrógeno, -C(O)-alquilo C_{2-4}, -C(O)O-alquilo C_{2-4}, $S(O)_2$-alquilo C_{2-4}, $-C(O)CH_2$-CN o es -C(O)-cicloalquilo,

en el que los grupos cicloalquilo se sustituyen opcionalmente con alquilo C_{2-4}, $-CH_2$-O-alquilo C_{2-4}, alcoxi C_{2-4}, CF_3, halógeno o ciano, o es

-C(O)-heterocicloalquilo o es

-C(O)-heterocicloalquilo o heterocicloalquilo, o es

-C(O)-arilo,

sustituyendo opcionalmente los grupos heterocicloalquilo, heteroarilo o arilo con halógeno, alquilo C_{2-4}, =O, alquilo C_{1-5}

sustituido con halógeno, alquilo C_{2-4} sustituido con hidroxi, $-C(O)-CH_2-N$(dialquilo C_{2-4}), $C(O)NH_2$, -O-C(O)-alquilo C_{2-4}, C(O)-alquilo C_{2-4},

$S(O)_2$-alquilo C_{2-4} o ciano,

R^4 es arilo, que se sustituye opcionalmente con halógeno,

o una sal farmacéuticamente activa de los mismos.

5. Compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en el que los compuestos son:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-fluoro-fenil éster de ácido {(3R,4S)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(6-ciano-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,

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

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]-etil-carbámico,

4-fluoro-fenil 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]-etil-carbámico,

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

4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(6-ciano-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,

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

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]-etil-carbámico,

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]-etil-carbámico,

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]-etil-carbámico,
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]-iso-propil-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-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-isopro-pil-carbámico,
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]-isopropil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido{(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(6-ciano-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-isopropil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirazín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-isopropil-carbámico,
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]-iso-propil-carbámico,
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]-ciclo-propil-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-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-ciclopropil-carbámico,
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]-ciclopropil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(6-ciano-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-ciclopropil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-ciano-pirazín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-ciclopropil-carbámico,
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]-ciclo-propil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido etil-[(3S,4R)-4-(4-fluoro-fenil)-1-(5'-metanosulfonil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirro-lidin-3-il]-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-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
terc-butil éster de ácido 4-{(3R,4S)-3-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-[etil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-piperidín-1-carboxilic ácido
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-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]-etil-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']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(4'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-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']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(3,4-difluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-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-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(5'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-(6'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-4-carbonil)-4-(3,4-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-difluoro-fenil)-1-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-(4'-ciano-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(3,4-

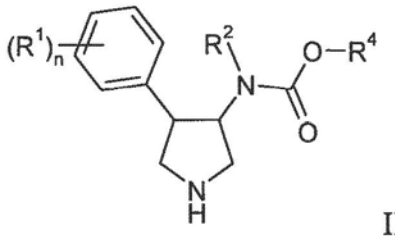
difluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(5'-fluoro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(5'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico, 4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(6-ciano-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-[1-(6-ciano-piridazín-3-il)-piperidín-4-carbonil]-4-(3,4-difluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-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-3-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-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-difluorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(5-ciano-pirazín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-[1-(5-ciano-pirazín-2-il)-piperidín-4-carbonil]-4-(3,4-difluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(5'-metanosulfonil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbon-il)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(3,4-difluoro-fenil)-1-(5'-metanosulfonil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolid-in-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(3-metil-oxetán-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(3,3-difluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(3-fluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(2,2-difluoro-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido{(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(1-ciano-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(2,2-dimetil-tetrahidropirán-4-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(5-trifluorometil-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(5-fluoro-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(4-ciano-benzoil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(4-fluoro-benzoil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(5-trifluorometil-pirazín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[1-(6-ciano-piridín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-(1-acetil-piperidín-4-carbonil)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(1-metanosulfonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-(1-acetil-piperidín-4-carbonil)-4-(4-clorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-[5'-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
2-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(3-metil-oxetán-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
2-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-ciano-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-

carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
2-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-trifluorometil-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-ciclobutanocarbonil-piperidín-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(3-metil-oxetán-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(3-fluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(3,3-difluoro-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(3-metoxi-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclobutanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(2-ciano-acetil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-ciano-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(2,2-difluoro-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(tetrahidro-pirán-4-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
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}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-metoximetil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-trifluorometil-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(5-fluoro-piridín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(6-oxo-piperidín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-(1-isopropil-6-oxo-piperidín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-1-(-isopropil-6-oxo-piperidín-3-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-difluoro-fenil)-1-[1-((S)-4-oxo-azetidín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(3,4-difluoro-fenil)-1-[1-(6-oxo-piperidín-3-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[5'-(1-hidroxi-etil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-(5'-carbamoil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(5'-cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil 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]-etil-carbámico,
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]-etil-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-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
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]-etil-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-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-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-diclorofenil)-pirrolidín-3-il]-etil-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']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-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']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-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']bipiridinil-4-carbonil)-pirrolidín-3-il]-etil-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-cloro-4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido {(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-[1-((S)-4-oxo-azetidín-2-carbonil)-piperidín-4-carbonil]-pirrolidín-3-il}-etil-carbámico,
4-fluoro-fenil éster de ácido [(3S,4R)-1-[5'-(2-dietilamino-acetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil]-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidín-3-il]-etil-carbámico o
4-{(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-[etil-(4-fluoro-fenoxicarbonil)-amino]-pirrolidín-1-carbonil}-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-il éster de ácido acético.

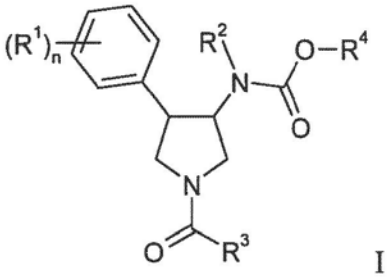
6. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo el procedimiento:

a) acoplar un compuesto de fórmula II:



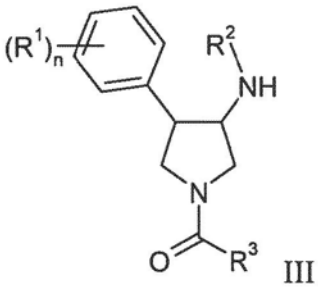
II

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



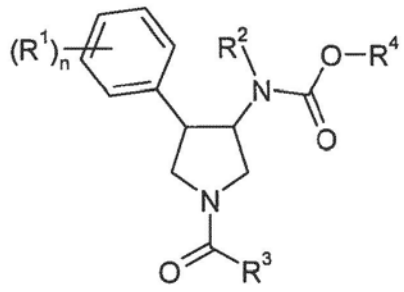
I

en la que los sustituyentes R^1, R^2, R^3 y R^4 son según 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:



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:



I

en la que los sustituyentes R^1, R^2, R^3 y R^4 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.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la utilización como sustancia terapéuticamente activa.

8. Medicamento que contiene uno o más compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

9. Medicamento según la reivindicación 8 para el tratamiento de la depresión, el dolor, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

10. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 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).