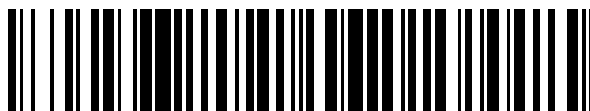


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 439**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 207/16</b>	(2006.01)	<b>C07D 409/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/06</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 405/06</b>	(2006.01)		
<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 409/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.02.2011 PCT/EP2011/051619**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.08.2011 WO11098398**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2011 E 11702449 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017 EP 2534132**

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

30 Prioridad:

**09.02.2010 US 702402**

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

**09.08.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BARTKOVITZ, DAVID JOSEPH;  
CHU, XIN-JIE;  
DING, QINGJIE;  
JIANG, NAN;  
LIU, JIN-JUN;  
ROSS, TINA MORGAN;  
ZHANG, JING y  
ZHANG, ZHUMING**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 629 439 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Pirrolidina-2-carboxamidas sustituidas

5 **Antecedentes de la invención**

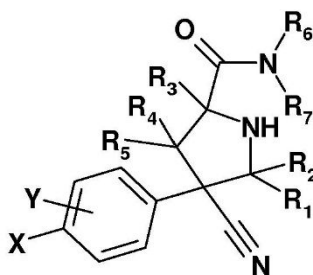
La p53 es una proteína supresora tumoral que desempeña un papel fundamental en la protección contra el desarrollo del cáncer. Preserva la integridad celular y previene la propagación de clones dañados de forma irreparable de las células mediante la inducción de la detención del crecimiento o la apoptosis.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

La proporción entre MDM2 y p53 (E2F) está regulada incorrectamente en muchos cánceres. Se ha puesto de manifiesto que los defectos moleculares que aparecen a menudo en el locus p16INK4/p19ARF, por ejemplo, afectan a la degradación de la proteína MDM2. La inhibición de la interacción MDM2-p53 en las células tumorales con la p53 natural debería dar lugar a la acumulación de p53, la detención del ciclo celular y/o la apoptosis. Por lo tanto, los antagonistas de la MDM2 pueden ofrecer un enfoque novedoso para el tratamiento del cáncer en forma de agentes individuales o en combinación con un amplio espectro de otros tratamientos antitumorales. La viabilidad de esta estrategia se ha puesto de manifiesto mediante el uso de diferentes herramientas macromoleculares para la inhibición de la interacción MDM2-p53 (por ejemplo, anticuerpos, oligonucleótidos antisentido, péptidos). La MDM2 fija además el E2F a través de una región de fijación conservada en forma de p53 y activa la transcripción dependiente de E2F de la ciclina A, lo que sugiere que los antagonistas de MDM2 podrían tener efectos en las células mutantes de p53.

Los documentos WO 2006/091646 y EP 2 340 021 divulgan diferentes compuestos como inhibidores de la interacción MDM2-p53. El documento EP 2 340 021 se presenta antes (pero se publica después) de la fecha de prioridad reivindicada por la presente solicitud y, por tanto, no es relevante para la evaluación de la etapa inventiva.

35 **Descripción detallada de la invención**

Se divulgan compuestos de la fórmula



I

40 en la que

X está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, ciano, nitro, etinilo, ciclopropilo, metilo, etilo, isopropilo, vinilo y metoxi,

45 Y es de uno a cuatro grupo(s) independientemente seleccionado(s) del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, nitro, alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxi inferior, alqueno inferior, cicloalqueno inferior, alquino inferior, arilo, heteroarilo, heterociclo, COOR', OCOR', CONR'R'', NR'COR'', NR''SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>NR'R'', y NR'R'' en la que

50 R' y R'' están independientemente seleccionados de H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo inferior, cicloalquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alqueno inferior sustituido, cicloalqueno inferior, cicloalqueno inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido.

y en el caso de R' y R'' pueden unirse independientemente para formar una estructura cíclica seleccionada de

cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heterociclo sustituido o no sustituido,

5 uno de  $R_1$  y  $R_2$  está seleccionado del grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alqueno inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido, y el otro es hidrógeno o alquilo inferior,

10  $R_3$  es H o alquilo inferior,

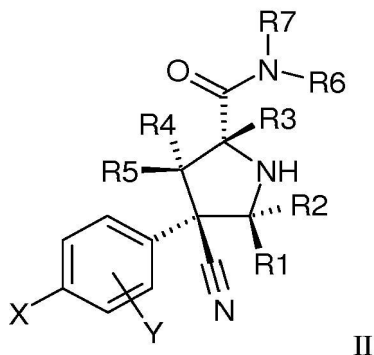
uno de  $R_4$  y  $R_5$  está seleccionado del grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alqueno inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido, y el otro es hidrógeno,

15  $R_6$  y  $R_7$  están seleccionados del grupo que consiste en  $(CH_2)_n-R'$ ,  $(CH_2)_n-NR'R''$ ,  $(CH_2)_n-NR'COR''$ ,  $(CH_2)_n-NR'SO_2R''$ ,  $(CH_2)_n-COOH$ ,  $(CH_2)_n-COOR'$ ,  $(CH_2)_n-CONR'R''$ ,  $(CH_2)_n-OR'$ ,  $(CH_2)_n-SR'$ ,  $(CH_2)_n-SOR'$ ,  $(CH_2)_n-SO_2R'$ ,  $(CH_2)_n-COR'$ ,  $(CH_2)_n-SO_3H$ ,  $(CH_2)_n-SONR'R''$ ,  $(CH_2)_n-SO_2NR'R''$ ,  $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-R'$ ,  $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$ ,  $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OR'$ ,  $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'R''$ ,  $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'COR''$ ,  $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'SO_2R''$ ,  $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COOH$ ,  $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COOR'$ ,  $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-CONR'R''$ ,  $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SO_2R'$ ,  $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COR'$ ,  $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SONR'R''$ ,  $(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SO_2NR'R''$ ,  $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-R'$ ,  $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OH$ ,  $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-OR'$ ,  $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'R''$ ,  $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'COR''$ ,  $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-NR'SO_2R''$ ,  $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COOH$ ,  $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COOR'$ ,  $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-CONR'R''$ ,  $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SO_2R'$ ,  $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-COR'$ ,  $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SONR'R''$ ,  $(CH_2)_p-(CH_2CH_2O)_m-(CH_2)_n-SO_2NR'R''$ ,  $-COR'$ ,  $-SOR'$  y  $SO_2R'$  en la que  $R'$  y  $R''$  son como anteriormente,

$m$ ,  $n$  y  $p$  son independientemente 0 a 6

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 También se divulgan compuestos de fórmula I que tienen una estructura estereoquímica como se muestra en la fórmula II



II

35 en la que

X está seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, ciano, nitro, etinilo, ciclopropilo, metilo, etilo, isopropilo, vinilo y metoxi,

40 Y es de uno a cuatro grupo(s) independientemente seleccionado(s) del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, nitro, alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxi inferior, alqueno inferior, cicloalqueno, alqueno inferior, arilo, heteroarilo, heterociclo, COOR', OCOR', CONR'R'', NR'COR'', NR''SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>NR'R'' y NR'R'', en la que

45  $R'$  y  $R''$  están independientemente seleccionados de H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo inferior, cicloalquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alqueno inferior sustituido, cicloalqueno inferior, cicloalqueno inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido,

y en la que  $R'$  y  $R''$  pueden unirse independientemente para formar una estructura cíclica seleccionada de cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heterociclo sustituido o no sustituido,

$R_1$  está seleccionado del grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alqueno inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido,

cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido,

R<sub>2</sub> es hidrógeno o alquilo inferior,

5 R<sub>3</sub> es H o alquilo inferior,

R<sub>5</sub> está seleccionado del grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alqueno inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido,

10

R<sub>4</sub> es hidrógeno,

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> están seleccionados del grupo que consiste en (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'COR'', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'SO<sub>2</sub>R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR'R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SR', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SOR', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COR', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>3</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SONR'R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NR'R'', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'R'', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'COR'', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'SO<sub>2</sub>R'', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR'R'', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COR', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SONR'R'', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NR'R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'COR'', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'SO<sub>2</sub>R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR'R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COR', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SONR'R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NR'R'', -COR', -SOR' y SO<sub>2</sub>R'

20

25 en la que R' y R'' son como anteriormente,

m, N y p son independientemente 0 a 6

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30

También se divulgan compuestos de fórmula II en la que

X es F, Cl o Br,

35 Y es de uno a dos grupo(s) independientemente seleccionado(s) del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CN, OH, nitro, alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxi inferior, alqueno inferior, cicloalqueno inferior y alquino inferior,

R<sub>1</sub> está seleccionado del grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alqueno inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido,

40

R<sub>2</sub> es hidrógeno,

R<sub>3</sub> es H,

45

R<sub>5</sub> está seleccionado del grupo que consiste en arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido,

R<sub>4</sub> es hidrógeno,

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> están seleccionados del grupo que consiste en (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'COR'', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'SO<sub>2</sub>R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR'R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SR', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SOR', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COR', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>3</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SONR'R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NR'R'', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'R'', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'COR'', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'SO<sub>2</sub>R'', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR'R'', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COR', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SONR'R'', (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NR'R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'COR'', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'SO<sub>2</sub>R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR'R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COR', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SONR'R'', (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NR'R'', -COR', -SOR' y SO<sub>2</sub>R', en la que

60

R' y R'' están independientemente seleccionados de H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo inferior, cicloalquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alqueno inferior sustituido, cicloalqueno inferior, cicloalqueno inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, y en la que R' y R'' también se pueden unir independientemente para formar una estructura cíclica seleccionada de cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido

65

o no sustituido, o heterociclo sustituido o no sustituido,

m, n y p son independientemente 0 a 6

5 y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se divulgan además en el presente documento compuestos de fórmula II en la que:

X es F, Cl o Br,

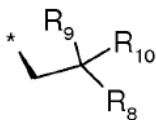
10

Y es un grupo monosustituyente seleccionado de H o F y

R<sub>1</sub> está seleccionado del grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alqueno inferior sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido.

15

Como se divulga en el presente documento, R<sub>1</sub> puede ser un alquilo inferior sustituido seleccionado de:



20

en la que R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> son ambos metilo, o están unidos para formar un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o aciclohexilo,

R<sub>10</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>11</sub>,

25

m es 0, 1 o 2,

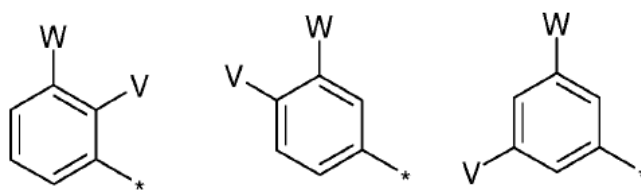
R<sub>11</sub> está seleccionado de hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido,

30

R<sub>2</sub> es H,

R<sub>3</sub> es H,

35 R<sub>5</sub> es un fenilo sustituido seleccionado de:



40

W es F, Cl o Br,

V es H o F,

R<sub>4</sub> es hidrógeno,

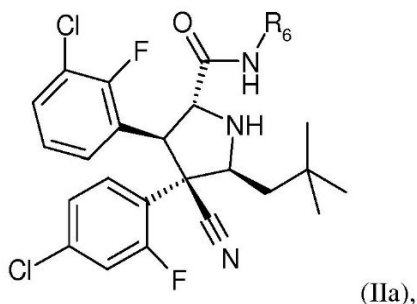
45 uno de R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> es hidrógeno y el otro es (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R',

n es 0 o 1 y

R' está seleccionado de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido.

50

También se divulgan compuestos de la fórmula **IIa**



en la que  $R_6$  y todas las variables y sustituyentes mencionados en las definiciones para  $R_6$  tienen los mismos significados dados para la fórmula II anterior.

5

Entre los compuestos de fórmula IIa, se divulgan compuestos en los que  $R_6$  es  $-(CH_2)_n-R'$ , y

$R'$  es ciclohexilo, o

10 un hidrocarburo aromático mono o bicíclico de 5 a 10 miembros en el que 1 o 2 átomos de carbono pueden estar reemplazados por N, S u O, y en el que cualquier hidrocarburo aromático o ciclohexilo mencionado anteriormente puede estar sustituido una vez o dos veces con un grupo independientemente seleccionado de alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, dioxo-alquileo inferior (formando, por ejemplo, un grupo benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, CN,  $CF_3$ ,  $NH_2$ , N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, aminocarbonilo, carboxilo,  $NO_2$ , alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilsufonilo inferior, aminosulfonilo, alquilcarbonilo inferior, alquilcarbonilo inferior, alcoxicarbonilo inferior, alquilo inferior-carbonil-NH, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonil-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoil-alcoxi inferior, hidroxil-alcoxi inferior,  $NH_2$ -alcoxi inferior, N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, N(alquilo inferior)<sub>2</sub>-alcoxi inferior, alquilo inferior-1-oxirani-alcoxi inferior-alquilo inferior, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, (1,1-dioxo)-2-isotiazolidina, 3-alquilo inferior-sulfonilo, un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, un anillo arilo sustituido o no sustituido, un anillo heteroarilo sustituido o no sustituido, trifluoro-alquilo inferior-sulfonilamino-arilo, alquilo inferior-sulfonilaminocarbonilo, alquilo inferior-sulfonilaminocarbonil-arilo, hidroxicarbamoil-fenilo, benciloxi-alcoxi inferior, (amino sustituido con mono- o di-alquilo inferior)-sulfonilo y alquilo inferior, que puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo,  $NH_2$ , N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)<sub>2</sub>; y

25

$n$  es 0 o 1.

Además, entre los compuestos de fórmula IIa, se divulgan compuestos en los que

30

$R_6$  es  $-(CH_2)_n-R'$ , y

$R'$  es fenilo, piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo que puede estar cada uno no sustituido o una vez o dos veces sustituido con un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, alcoxi C1-6, alquilo C1-6, hidroxicarbonilo, carboxilo, carboxi-alcoxi C1-6, oxo y CN; y

35

$n$  es 0.

Los siguientes compuestos específicos de fórmula IIa se divulgan en el presente documento:

40

éster metílico del ácido rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-ciclohexanocarboxílico,

45

ácido rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-ciclohexanocarboxílico,

éster metílico del ácido rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-2-metoxi-benzoico,

50

ácido rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-2-metoxi-benzoico,

éster metílico del ácido rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-2-fluoro-benzoico,

55

- ácido rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-2-fluoro-benzoico,
- 5 éster metílico del ácido 5-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-piridin-2-carboxílico quiral,
- ácido 5-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-piridin-2-carboxílico quiral,
- 10 éster etílico del ácido 6-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-nicotínico quiral,
- 15 ácido 6-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-nicotínico quiral,
- ácido rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-2-etoxi-benzoico,
- 20 (4-hidrazinocarbonil-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral,
- éster *terc*-butílico del ácido [2-(4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil)-etil]-carbámico quiral,
- 25 [4-(2-amino-etil)-fenil]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral,
- ácido 5-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-pirazin-2-carboxílico quiral,
- 30 ácido 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)metil)-2-metoxi-benzoico quiral,
- ácido 4-(((2S,3R,4S,5R)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-2-metoxi-benzoico quiral,
- 35 3-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)fenil)propanoato de metilo quiral,
- 40 ácido 3-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)fenil)propanoico quiral,
- ácido 4-(((2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)metil)-2-fluorobenzoico quiral,
- 45 ácido 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)metil)-2-fluorobenzoico quiral,
- 50 (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-N-(2-morfolinopirimidin-5-il)-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida quiral,
- (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentil-N-(pirimidin-5-il)pirrolidin-2-carboxamida quiral,
- 55 (4-dimetilaminometil-fenil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral,
- (4-dimetilaminometil-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico,
- 60 5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxilato de metilo quiral,
- 65 ácido 5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxílico quiral,

- 5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)benzofuran-2-carboxilato de metilo quiral,
- 5 ácido 5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)benzofuran-2-carboxílico quiral,
- 4-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)fenil)butanoato de metilo quiral,
- 10 ácido 4-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)fenil)butanoico quiral,
- 5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)benzo[d]oxazol-2-carboxilato de metilo quiral,
- 15 ácido 5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)benzo[d]oxazol-2-carboxílico quiral,
- (2R,3S,4R,5S)-N-(benzo[d]oxazol-5-il)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida quiral,
- 20 éster *terc*-butílico del ácido rac-(4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-bencil)-carbámico,
- 25 (4-aminometil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico,
- [4-(metanosulfonilamino-metil)-fenil]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico,
- 30 éster etílico del ácido 1-(4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil)-piperidin-4-carboxílico,
- 35 ácido 1-(4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil)-piperidin-4-carboxílico,
- (4-dimetilaminometil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico,
- 40 ácido rac-5-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-2-pirrolidin-1-il-benzoico,
- 45 éster *terc*-butílico del ácido rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-4-metil-piperidin-1-carboxílico,
- (4-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico,
- 50 (1-metanosulfonil-4-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico,
- 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)fenil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo,
- 55 ácido 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)fenil)pirrolidin-2-carboxílico,
- ácido 5-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-1H-pirrol-2-carboxílico quiral,
- 60 éster etílico del ácido 5-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-1H-pirrol-2-carboxílico quiral,
- ácido (*R*)-2-(4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil)-butírico quiral,
- 65



- ácido (S)-2-(4-[[*(2R,3S,4R,5S)*-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-fenil)-butírico quiral,
- 5 éster metílico del ácido (S)-2-[[*(2R,3S,4R,5S)*-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-tiazol-4-il-propiónico quiral,
- éster metílico del ácido (S)-2-[[*(2S,3R,4S,5R)*-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-tiazol-4-il-propiónico quiral,
- 10 ácido (S)-2-[[*(2R,3S,4R,5S)*-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-tiazol-4-il-propiónico quiral,
- ácido (S)-2-[[*(2S,3R,4S,5R)*-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-tiazol-4-il-propiónico quiral,
- 15 ácido 4-[[*(2R,3S,4R,5S)*-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-1H-indol-2-carboxílico quiral,
- (5-yodo-piridin-2-il)-amida del ácido rac-(*2R,3S,4R,5S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico,
- 20 ácido 2-cloro-4-[[*(2R,3S,4R,5S)*-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico,
- 25 ácido 6-[[*(2R,3S,4R,5S)*-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-nicotínico,
- piridin-2-ilamida del ácido (*2R,3S,4R,5S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico,
- 30 piridin-4-ilamida del ácido (*2R,3S,4R,5S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico,
- 35 ácido 5-[[*(2R,3S,4R,5S)*-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-piridin-2-carboxílico,
- piridin-3-ilamida del ácido (*2R,3S,4R,5S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico,
- 40 (4-yodo-3,5-dimetil-fenil)-amida del ácido (*2R,3S,4R,5S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico,
- éster *terc*-butílico del ácido 4-[[*(2R,3S,4R,5S)*-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-fluoro-benzoico,
- 45 ácido 4-[[*(2R,3S,4R,5S)*-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-fluoro-benzoico,
- 50 ácido 4-[[*(2R,3S,4R,5S)*-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-fluoro-benzoico,
- ácido 4-[[*(2R,3S,4R,5S)*-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-trifluorometil-benzoico,
- 55 (4-yodo-2-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (*2R,3S,4R,5S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico,
- éster metílico del ácido 4-[[*(2R,3S,4R,5S)*-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-trifluorometoxi-benzoico,
- 60 ácido 4-[[*(2R,3S,4R,5S)*-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-trifluorometoxi-benzoico,
- 65 ácido 6-[[*(2R,3S,4R,5S)*-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-nicotínico,

- éster metílico del ácido 6-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-nicotínico,
- 5 (6-yodo-piridin-3-il)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico,
- éster metílico del ácido 5-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-piridin-2-carboxílico,
- 10 éster metílico del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico,
- ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico,
- 15 (6-carbamoil-naftalen-2-il)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico,
- (4-carbamoil-3-cloro-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico,
- 20 (4-carbamoil-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico,
- 25 ácido 5-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-piridin-2-carboxílico,
- éster metílico del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-fluoro-benzoico,
- 30 éster metílico del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-cloro-benzoico,
- 35 ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-cloro-benzoico,
- (4-carbamoil-2-fluoro-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico,
- 40 (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico,
- éster metílico del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2,5-difluoro-benzoico,
- 45 ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2,5-difluoro-benzoico,
- (3,5-difluoro-4-yodo-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico,
- 50 ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2,6-difluoro-benzoico,
- 55 ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-hidroxi-benzoico,
- (4-carbamoil-3-metoxi-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico,
- 60 (4-carbamoil-3-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico,
- (4-carbamoil-3-fluoro-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico,
- 65

- (4-carbamoil-2-cloro-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico,
- 5 éster metílico del ácido 4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-2-fluoro-5-metoxi-benzoico,
- ácido 4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-2-fluoro-5-metoxi-benzoico,
- 10 ácido 2-(4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil)-4-metil-pentanoico,
- éster metílico del ácido 2-(4-[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil)-2-metil-propiónico quiral,
- 15 ácido 2-(4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil)-2-metil-propiónico quiral,
- [4-(1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-fenil]-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral,
- 20 {4-[1-(3-hidroxi-propilcarbamoil)-1-metil-etil]-fenil}amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral, y
- 25 [4-(1-carbamoil-1-metil-etil)-fenil]-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral.
- De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto seleccionado de
- 30 éster *terc*-butílico del ácido [2-(4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil]-etil]-carbámico quiral,
- éster *terc*-butílico del ácido rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-bencil]-carbámico,
- 35 éster etílico del ácido 1-(4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil)-piperidin-4-carboxílico,
- 40 ácido 1-(4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil)-piperidin-4-carboxílico,
- éster *terc*-butílico del ácido rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-4-metil-piperidin-1-carboxílico,
- 45 éster metílico del ácido 4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-3-trifluorometoxi-benzoico
- ácido 4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-3-trifluorometoxi-benzoico,
- 50 éster metílico del ácido 4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoico,
- éster metílico del ácido 4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-3-fluoro-benzoico,
- 55 éster metílico del ácido 4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-3-cloro-benzoico,
- 60 ácido 4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-3-cloro-benzoico,
- éster metílico del ácido 4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-2,5-difluoro-benzoico,
- 65 ácido 4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-

carbonil]-amino)-2,5-difluoro-benzoico,

ácido 4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-2,6-difluoro-benzoico,

ácido 4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-3-hidroxi-benzoico,

éster metílico del ácido 4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-2-fluoro-5-metoxi-benzoico,

ácido 4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-2-fluoro-5-metoxi-benzoico,

ácido rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-2-etoxi-benzoico,

ácido 5-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-pirazin-2-carboxílico,

ácido 4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoico, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En la memoria descriptiva, cuando se indique, los diversos grupos pueden estar sustituidos por 1-5 o, preferentemente, 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, dioxo-alqueno inferior (formando, por ejemplo, un grupo benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, CN, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, aminocarbonilo, carboxi, NO<sub>2</sub>, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilsulfonilo inferior, aminosulfonilo, alquilcarbonilo inferior, alquilcarbonilo inferior, alcoxycarbonilo inferior, alquilo inferior-carbonil-NH, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonil-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoilo-alcoxi inferior, hidroxilo-alcoxi inferior, NH<sub>2</sub>-alcoxi inferior, N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, N(alquilo inferior)<sub>2</sub>-alcoxi inferior, alquilo inferior-1-oxiranil-alcoxi inferior-alquilo inferior, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, (1,1-dioxo)-2-isotiazolidina, 3-alquilo inferior-sulfonilo, un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, un anillo arilo sustituido o no sustituido, un anillo heteroarilo sustituido o no sustituido, trifluoro-alquilo inferior-sulfonilamino-arilo, alquilo inferior-sulfonilaminocarbonilo, alquilo inferior-sulfonilaminocarbonil-arilo, hidroxycarbamoilo-fenilo, benciloxi-alcoxi inferior, (amino sustituido con mono- o di-alquilo inferior)-sulfonilo y alquilo inferior que puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)<sub>2</sub>. Los sustituyentes preferentes para los anillos cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclo son halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior, hidroxycarbonilo, carboxi, carboxi-alcoxi inferior, oxo y CN. Los sustituyentes preferentes para alquilo son alcoxi y N(alquilo inferior)<sub>2</sub>.

El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, incluyendo grupos que tienen de 1 a aproximadamente 7 átomos de carbono. En ciertos modos de realización, los sustituyentes alquilo pueden ser sustituyentes alquilo inferior. El término "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, y en ciertos modos de realización de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, y s-pentilo.

Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" pretende referirse a cualquier sistema monocíclico o policíclico estable que consiste en átomos de carbono únicamente, estando cualquier anillo de estos saturado, y el término "cicloalqueno" pretende referirse a cualquier sistema monocíclico o policíclico estable que consiste en átomos de carbono únicamente, estando al menos un anillo de los mismos parcialmente no saturado. Ejemplos de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, bicicloalquilos, incluyendo biciclooctanos tales como [2.2.2]biciclooctano o [3.3.0]biciclooctano, biciclononanos tales como [4.3.0]biciclononano, y biciclodecanos tales como [4.4.0]biciclodecano (decalina), o compuestos espiro. Ejemplos de cicloalquenos incluyen, pero no se limitan a, ciclopentenilo o ciclohexenilo.

El término "alqueno" como se usa en el presente documento quiere decir un grupo hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada no saturado que contiene un doble enlace y que tiene de 2 a 6, preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de dicho "grupo alqueno" son vinilo etenilo, alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo y 5-hexenilo.

El término "alquino" como se usa en el presente documento quiere decir un grupo hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada no saturado que contiene un triple enlace y que tiene de 2 a 6, preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de dicho "grupo alquino" son etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.

El término “halógeno” como se usa en las definiciones quiere decir flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor y cloro.

5 “Ariilo” quiere decir un radical hidrocarburo carbocíclico aromático, monocíclico o bicíclico, monovalente, preferentemente un sistema de anillos aromáticos de 6-10 miembros. Grupos ariilo preferentes incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, tolilo y xililo. Cuando el grupo ariilo es bicíclico un grupo preferente es grupo 1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-ilo.

10 “Heteroarilo” quiere decir un sistema de anillos heterocíclico aromático que contiene hasta dos anillos. Grupos heteroarilo preferentes incluyen, pero no se limitan a, tienilo, furilo, indolilo, pirrolilo, piridinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiaxolilo, quinolinilo, pirimidinilo, imidazol, triazolilo sustituido o no sustituido y tetrazolilo sustituido o no sustituido.

15 En el caso de que ariilo o heteroarilo sean bicíclicos se debe entender que un anillo puede ser ariilo mientras que el otro es heteroarilo y que ambos están sustituidos o no sustituidos.

20 “Heterociclo” o “anillo heterocíclico” quiere decir un hidrocarburo no aromático, mono o bicíclico, de 5 a 8 miembros, sustituido o no sustituido, en el que de 1 a 3 átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo seleccionado de átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos incluyen pirrolidin-2-ilo; pirrolidin-3-ilo; piperidinilo; morfolin-4-ilo y similares que a su vez pueden estar sustituidos. “Heteroátomo” quiere decir un átomo seleccionado de N, O y S.

25 “Alcoxi, alcoxilo o alcoxi inferior” se refiere a cualquiera de los grupos alquilo inferior anteriores unidos a un átomo de oxígeno. Grupos alcoxi inferior típicos incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi o propoxi, butiloxi y similares. Adicionalmente incluidos dentro del significado de alcoxi están múltiples cadenas laterales alcoxi, por ejemplo, etoxi-etoxi, metoxi-etoxi, metoxi-etoxi-etoxi y similares y cadenas laterales alcoxi sustituidas, por ejemplo, dimetilamino-etoxi, dietilamino-etoxi, dimetoxi-fosforil-metoxi y similares.

30 “Farmacéuticamente aceptable”, tal como vehículo, excipiente, etc., farmacéuticamente aceptable, quiere decir farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto al que se le administra el compuesto particular.

35 “Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales de adición de ácido o sales de adición de base convencionales que mantienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de la presente invención y están formadas de ácidos orgánicos o inorgánicos o bases orgánicas o inorgánicas no tóxicos adecuados. Sales de adición de ácido de muestra incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y las derivadas de ácidos orgánicos tales como ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético y similares. Sales de adición de base de muestra incluyen las derivadas de hidróxidos de amonio, potasio, sodio y amonio cuaternario, tales como, por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, un fármaco) en una sal es una técnica bien conocida para los farmacéuticos para obtener una mejora en la estabilidad física y química, higroscopicidad, fluidez y solubilidad de los compuestos. Véase, por ejemplo, Ansel *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6.<sup>a</sup> ed. 1995) en las pp. 196 y 1456-1457.

45 Los compuestos de la fórmula I y II (o IIa) así como sus sales que tienen al menos un átomo de carbono asimétrico pueden estar presentes como mezclas racémicas o estereoisómeros diferentes. Los diversos isómeros se pueden aislar por métodos de separación conocidos, por ejemplo, cromatografía.

50 Los compuestos divulgados en el presente documento y cubiertos por la fórmula I y II (o IIa) anterior pueden presentar tautomerismo o isomerismo estructural. Se pretende que la invención englobe cualquier forma tautómera o isómera estructural de estos compuestos, o mezclas de dichas formas, y no se limita a una forma tautómera o isómera estructural cualquiera representada en las fórmulas anteriores.

55 Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o control de trastornos proliferativos celulares, en particular trastornos oncológicos. Estos compuestos y formulaciones que contienen dichos compuestos pueden ser particularmente útiles en el tratamiento o control de tumores sólidos, tales como, por ejemplo, tumores de mama, colon, pulmón y próstata. En consecuencia, en un modo adicional de realización de la presente invención se proporcionan los compuestos de la presente invención para su uso como medicamento, en particular para su uso como medicamento para el tratamiento de cáncer, más en particular tumores sólidos tales como tumores de mama, colon, pulmón y próstata. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

65 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención quiere decir una cantidad de compuesto que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro

del alcance de la técnica.

La dosificación o cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención puede variar dentro de límites amplios y se puede determinar de una manera conocida en la técnica. Dicha dosificación se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular, incluyendo el/los compuesto(s) específico(s) que se administra(n), la vía de administración, la afección que se está tratando, así como el paciente que se está tratando. En general, en el caso de administración oral o parenteral a humanos adultos que pesan aproximadamente 70 kg, debería ser apropiada una dosificación diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 10 000 mg, preferentemente de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg, aunque el límite superior se puede exceder cuando se indique. La dosificación diaria se puede administrar como una dosis individual o en dosis divididas, o para administración parenteral; se puede administrar como infusión continua.

Las formulaciones de la presente invención incluyen las adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo oral y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica de farmacia. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material de vehículo para producir una forma farmacéutica individual variará dependiendo del huésped que se está tratando, así como el modo de administración particular. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material de vehículo para producir una forma farmacéutica individual será, en general, la cantidad de un compuesto de fórmula I que produzca un efecto terapéutico. En general, aparte del cien por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente un 1 por ciento a aproximadamente un noventa y nueve por ciento del principio activo, preferentemente de aproximadamente un 5 por ciento a aproximadamente un 70 por ciento, lo más preferentemente de aproximadamente un 10 por ciento a aproximadamente 30 por ciento.

Los procedimientos de preparación de estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en contacto un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más componentes secundarios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en contacto de forma uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos, o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y a continuación, si es necesario, conformar el producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, sellos, sobres, pastillas, comprimidos, pastillas para chupar (usando una base saborizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga) y/o como colutorios y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como principio activo. Un compuesto de la presente invención también se puede administrar como bolo, electuario o pasta.

“Cantidad eficaz” quiere decir una cantidad que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando.

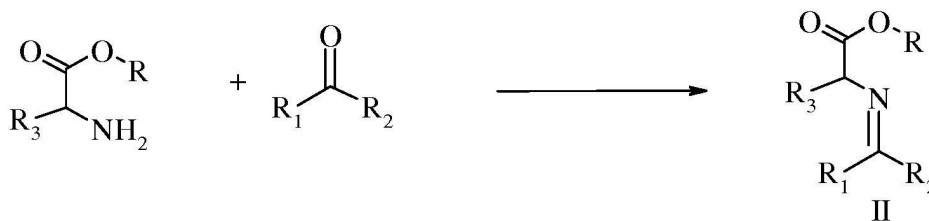
“CI50” se refiere a la concentración de un compuesto particular requerida para inhibir el 50 % de una actividad medida específica. La  $CI_{50}$  se puede medir, entre otros, como se describe posteriormente.

#### 45 **Procedimientos sintéticos**

La presente invención proporciona procedimientos para la síntesis de pirrolidin-2-carboxamida. Los compuestos de la invención se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica. Los procedimientos adecuados para sintetizar estos compuestos se proporcionan en los ejemplos.

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los siguientes esquemas generales. La transformación clave es una cicloadición convergente [2+3] de imina II y olefina activada III para generar compuestos de pirrolidin-3-carbonitrilo IV de manera estereoselectiva y eficaz.

Los materiales de partida están comercialmente disponibles o bien se pueden sintetizar por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Las preparaciones de los intermedios II y III se ilustran en el **esquema 1** y **2**. En general, un aldehído o cetona apropiadamente seleccionado se puede hacer reaccionar con éster *terc*-butílico de glicina o éster metílico de glicina para generar imina II y se usaron como producto bruto (**esquema 1**).



Reactivos y condiciones: R es *tert*-butilo o metilo

(1) Si R1 o R2 es H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente, durante la noche;

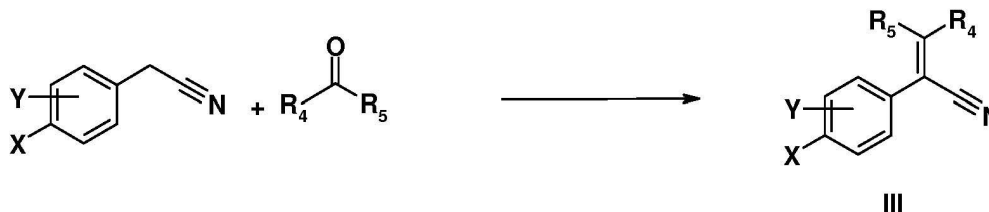
(2) Si ni R1 ni R2 son H, etanol, 100 °C, 48 h;

5

### Esquema 1

Un intermedio de fórmula **III** se puede preparar a partir de una reacción de condensación catalizada por base de fenilacetnitrilo sustituido seleccionado apropiadamente y aldehído. La reacción avanza de manera altamente estereoselectiva, con el isómero Z como el producto principal o exclusivo.

10



Reactivos y condiciones:

Si R<sub>5</sub> es H, NaOH ac., iPrOH, temperatura ambiente, 5 min o NaOMe, MeOH, 50 °C, 3 h

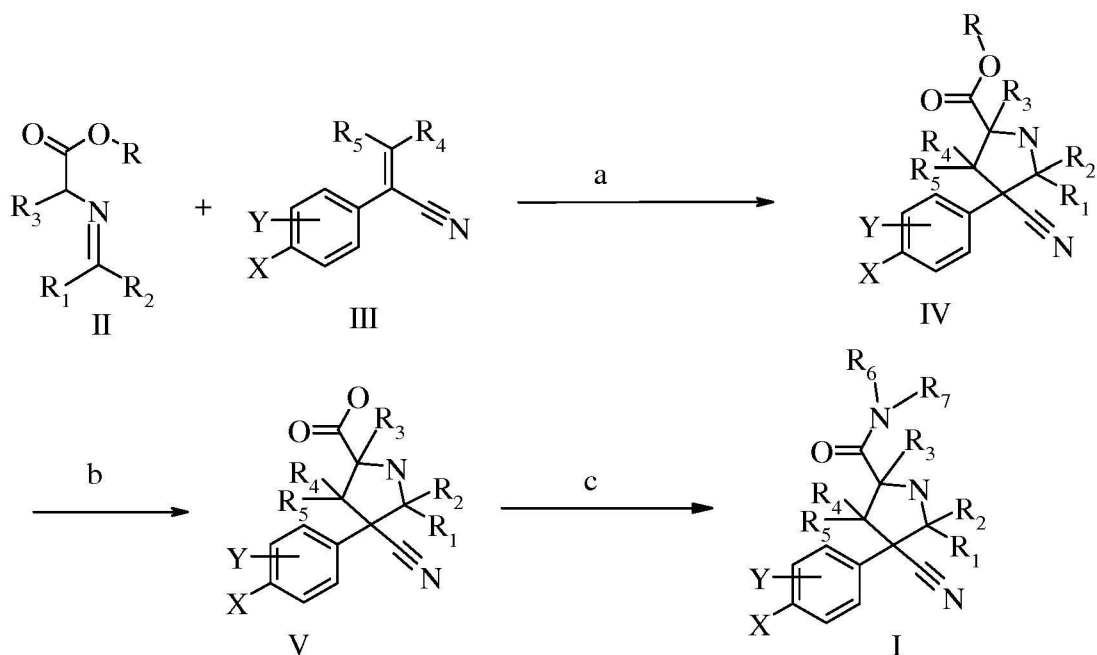
15

### Esquema 2

Como se ilustra en el **esquema 3**, la pirrolidina de fórmula **IV** se puede preparar a partir de los intermedios **II** y **III** por una reacción de cicloadición convergente 1,3-dipolar mediada por ácido de Lewis AgF y trietilamina. Las reacciones de cicloadición [2+3] de iluros de azometina 1,3-dipolares con dipolarófilos olefinicos para formar la formación de anillo de pirrolidina se han descrito en procedimientos publicados, incluyendo Jorgensen, K. A. *et al* (*Org. Lett.* **2005**, vol 7, n.º 21, 4569-4572), Grigg, R. *et al* (*Tetrahedron*, **1992**, vol 48, n.º 47, 10431-10442; *Tetrahedron*, **2002**, vol 58, 1719-1737), Schreiber, S. L. *et al* (*J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 10174-10175), y Carretero, J. C. *et al* (*Tetrahedron*, **2007**, 63, 6587-6602). El compuesto **IV** se convierte posteriormente en ácido **V** seguido de la formación de amida con diversas aminas usando HATU como reactivo de acoplamiento para dar los compuestos de la fórmula **I**. La formación de amida a partir de **V** a **I** también se puede lograr en otras condiciones usando EDCI y HOBT o cloruro de oxalilo como reactivo de acoplamiento para activar el ácido **V**.

20

25



Reactivos y condiciones:

a. AgF,  $\text{Net}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ , t.a., 18 h;

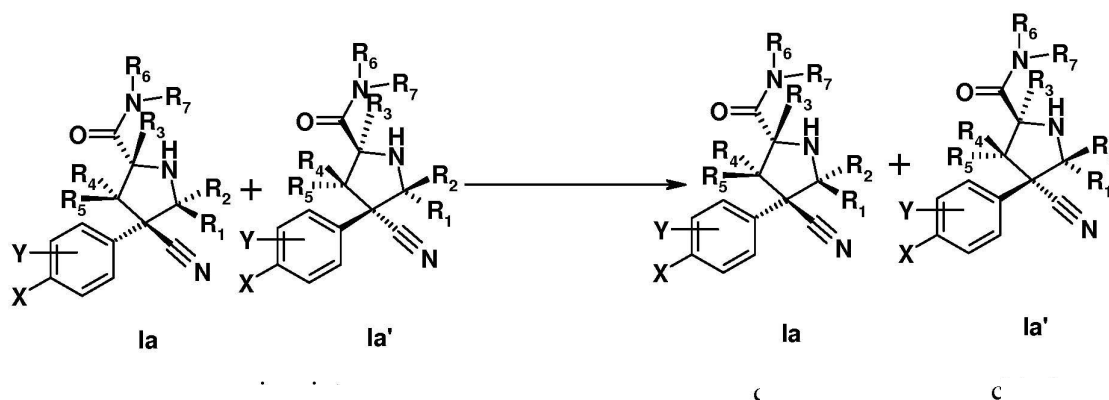
b. 1) Si R es *tert*-butilo,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc.; o TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a., 18 h;

o 2) Si R es metilo, NaOH o LiOH,  $\text{H}_2\text{O}$  y MeOH y THF, t.a., 18 h;

c.  $\text{HNR}_6\text{R}_7$ , HATU,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a., 18 h

### Esquema 3

Los compuestos de piperidina I, IV, V se preparan inicialmente como una mezcla racémica y se pueden separar quiralmente usando cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) quiral o HPLC quiral o cromatografía en columna quiral. Por ejemplo, la mezcla racémica de compuesto **la** y **la'** se puede resolver fácilmente en dos enantiómeros quirales ópticamente puros o enriquecidos por separación usando cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). (esquema 4).



### Esquema 4

En los siguientes ejemplos, los compuestos de los ejemplos n.º 389, 391, 393, 409, 412, 413, 416, 441, 442, 447, 448, 453, 454, 455, 458, 459, 461, 462, 467 y 468 son ejemplos de trabajo de acuerdo con la presente invención. Todos los ejemplos restantes se divulgan en el presente documento como ejemplos de referencia.

La unidad psi (o PSI) como se usa en algunos ejemplos se puede convertir a la unidad del SI [Pa] como sigue:  
1 kPa = 0,14504 psi.

### Ejemplos

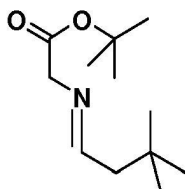


Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con técnicas conocidas. Los siguientes ejemplos y referencias se proporcionan para ayudar a comprender la presente invención, cuyo alcance se expone en las reivindicaciones adjuntas.

5

**Ejemplo 1a**

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido [3,3-dimetil-but-(E)-ilidenamino]-acético



10

P. M. 213,32 C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>

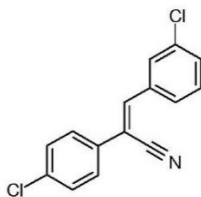
Una mezcla de éster *tert*-butílico de glicina (Alfa) (2,71 g, 20,0 mmol) y 3,3-dimetil-butiraldehído (Alfa) (2,21 g, 21,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó a vacío para dar éster *tert*-butílico del ácido [3,3-dimetil-but-(E)-ilidenamino]-acético (4,29 g, 100 %) como un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

**Ejemplo 1b**

20

Preparación del intermedio (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo



25

P. M. 274,2 C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N

**Procedimiento A** A una solución de cianuro de 4-clorobencilo (5,62 g, 4,00 mmol) y 3-cloro-benzaldehído (Aldrich) (6,06 g, 4,00 mmol) en iPrOH (250 ml) se le añadió NaOH 4 N (5 ml) gota a gota a t.a. y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 10 min para dar una suspensión blanca. El sólido se filtró y se lavó con agua e iPrOH y, a continuación, se secó durante la noche a vacío para dar (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (9,33 g, 85,1 %) como un polvo blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

**Procedimiento B** A una solución de cianuro de 4-clorobencilo (Aldrich) (4,5 g, 30 mmol) y 3-cloro-benzaldehído (Aldrich) (4 g, 29 mmol) en metanol (150 ml) se le añadió lentamente una solución metanólica (Aldrich, 25 % en peso) de metóxido de sodio (10 ml, 44 mmol). La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla se volvió turbia, y se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El precipitado blanco se lavó con agua, metanol frío, y a continuación se secó a vacío para dar el primer lote de producto deseado (5,5 g). El filtrado se concentró, se diluyó con agua, se neutralizó por solución acuosa de HCl hasta "pH" 7, a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:20, a continuación 1:10) para dar el segundo lote del producto deseado (1,6 g). Los dos lotes se combinaron para dar (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo como un polvo blanco (7,1 g, 88 %).

35

40

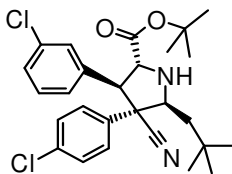
EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N [M<sup>+</sup>]: 273,0112, hallado: 273,0113.

45

**Ejemplo 1c**

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

50



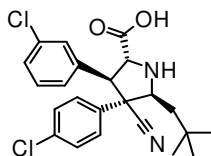
P. M. 487,5  $C_{27}H_{32}Cl_2N_2O_2$

5 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido [3,3-dimetil-but-(E)-ilidenamino]-acético (4,26 g, 20,00 mmol) y (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (5,48 g, 20,00 mmol) en  $ClCH_2CH_2Cl$  (100 ml) se le añadieron trietilamina (4,2 g, 40,00 mmol) y AgF (2,53 g, 20,00 mmol) en una parte. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se desactivó a continuación con  $NH_4Cl$  sat. y se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . La fase orgánica se separó, se filtró a través de Celite y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . La mezcla se separó a continuación y se concentró. El residuo se trituró con EtOAc y n-hexano, y los precipitados se recogieron por filtración y el líquido madre se concentró y se purificó adicionalmente por columna ultrarrápida ( $SiO_2$ , 1-20 % de EtOAc en hexanos) para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (6,65 g, 68,2 %; EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{27}H_{32}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ : 487,1914, hallado: 487,1910) y éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,86 g, 8,8 %).

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{27}H_{32}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ : 487,1914, hallado: 487,1910).

#### Ejemplo 1d

20 Preparación del intermedio ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



25

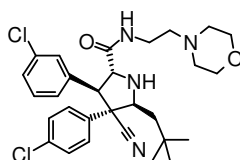
P. M. 431,4  $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2$

30 Una solución de éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (3,78 g, 7,75 mmol) en  $H_2SO_4$  conc. (20 ml) se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se vertió a continuación en hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , y se concentró. El residuo se trituró a continuación con EtOAc y n-hexano y los precipitados se recogieron por filtración y se lavó con éter para dar ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (3,60 g, 100 %) como un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ : 431,1288, hallado: 431,1287.

35

#### Ejemplo 1e

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



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

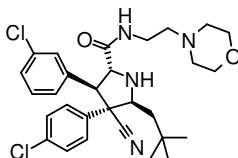
45 Una mezcla de ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (61,0 mg, 0,14 mmol), 2-morfolin-4-il-etilamina (36,0 mg, 0,28 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 106,0 mg, 0,28 mmol) e  $iPr_2NEt$  (38,8 mg, 0,30 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con  $CH_2Cl_2$  y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se filtró y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . La mezcla se concentró a continuación y se

purificó por columna ultrarrápida con SiO<sub>2</sub> (20-100 % de EtOAc en hexanos) para dar (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (60,5 mg, 86,4 %) como un sólido amorfo blanco.

5 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 543,2288, hallado: 523,2284.

### Ejemplo 1f

10 Preparación de (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



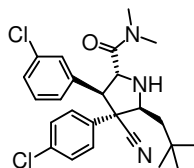
P. M. 543,5      C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

15 El producto racémico obtenido anteriormente (**ejemplo 1e**, 45 mg) se separó adicionalmente por columna quiral SFC para dar-(2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (13,1 mg, 29,1 %) y (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido (2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidin-2-carboxílico (14,6 mg, 32,4 %).

20 **Ejemplo 2**

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

25



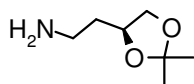
P. M. 458,4      C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

30 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (61,0 mg, 0,14 mmol) preparado en el **ejemplo 1d** se hizo reaccionar con dimetilamina (1,0 M en THF, 2 ml), HATU (106,0 mg, 0,28 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (38,8 mg, 0,30 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a t.a. durante la noche para dar dimetilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (57,8 mg, 90,0 %).

35 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 458,1761, hallado: 458,1757.

### Ejemplo 3a

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



P.M. 145,20      C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>

45 **EtapA A** A una solución de (4S)-(+)-4-(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (Aldrich) (21,1 g, 0,14 mol) y trietilamina (40 ml, 0,28 mol) en diclorometano (250 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (13,4 ml, 0,17 mol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h, a continuación se añadió agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró para dar éster 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etílico del ácido metanosulfónico como un aceite amarillo (31,7 g, 98 %).

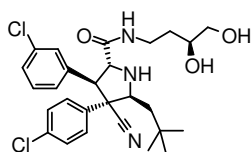
50

**Etapa B** A una solución de éster 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etílico del ácido metanosulfónico (31,7 g, 0,14 mol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se le añadió NaN<sub>3</sub> (46 g, 0,71 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 70 h. A continuación, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera varias veces, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró para dar (S)-4-(2-azido-etil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano como un aceite amarillo (21,3 g, 88 %).

**Etapa C** Una suspensión de (S)-4-(2-azido-etil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano como un aceite amarillo (18,7 g, 0,11 mol) y PtO<sub>2</sub> (2,5 g) en acetato de etilo (100 ml) se agitó con fuerza en un aparato Parr en atmósfera de H<sub>2</sub> (345 kPa, 50 psi) durante 18 h. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró para dar 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina como un aceite incoloro (14 g, 88 %).

### Ejemplo 3b

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



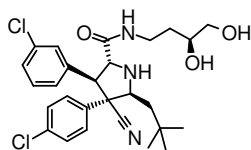
P. M. 518,5      C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Una mezcla de ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (431,4 mg, 1,00 mmol) preparado en el **ejemplo 1d**, 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (217,5 mg, 1,5 mmol), HATU (570,30 mg, 1,50 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (258,6 mg, 2,00 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) se agitó a t.a. durante 1 hora. La mezcla se diluyó a continuación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se filtró y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla se concentró a continuación y el residuo se trató con PPTS (cat) en MeOH (20 ml) a 120 °C durante 5 min con un reactor de microondas CEM. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se filtró y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por columna ultrarrápida con SiO<sub>2</sub> (5 % de MeOH en EtOAc) para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (450,0 mg, 86,7 %) como un sólido amorfo blanco.

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 518,1972, hallado: 518,1970.

### Ejemplo 3c

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

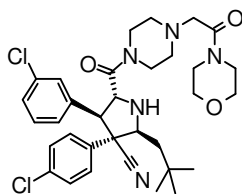


P. M. 518,5      C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

El producto racémico obtenido anteriormente (**ejemplo 3b**, 450,0 mg) se separó adicionalmente por columna quiral SFC para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (178,6 mg, 34,4 %) y ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (159,8 mg, 30,8 %).

### Ejemplo 4

Preparación de rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-carbonitrilo



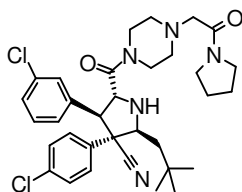
P. M. 626,6       $C_{35}H_{41}Cl_2N_5O_3$

5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (61,0 mg, 0,14 mmol) preparado en el **ejemplo 1d** se hizo reaccionar con 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (65,0 mg, 0,30 mmol), HATU (106,0 mg, 0,28 mmol) e  $iPr_2NEt$  (38,8 mg, 0,30 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) a t.a. durante la noche para dar rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-carbonitrilo (45,5 mg, 51,9 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{35}H_{41}Cl_2N_5O_3 + H [(M+H)^+]$ : 626,2659, hallado: 626,2654.

### Ejemplo 5

15 Preparación de rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-carbonitrilo



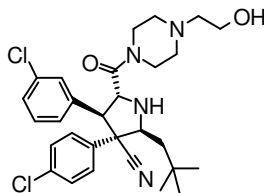
P. M. 610,6       $C_{33}H_{41}Cl_2N_5O_2$

20 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (61,0 mg, 0,14 mmol) preparado en el **ejemplo 1d** se hizo reaccionar con 2-piperazin-1-il-1-pirrolidin-1-il-etanona (65,0 mg, 0,33 mmol), HATU (106,0 mg, 0,28 mmol) e  $iPr_2NEt$  (38,8 mg, 0,30 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) a t.a. durante la noche para dar rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-carbonitrilo (60,5 mg, 70,8 %).

30 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{33}H_{41}Cl_2N_5O_2 + H [(M+H)^+]$ : 610,2710, hallado: 610,2708.

### Ejemplo 6

35 Preparación de rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-carbonitrilo



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

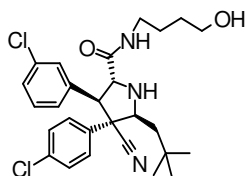
40 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (61,0 mg, 0,14 mmol) preparado en el **ejemplo 1d** se hizo reaccionar con 2-piperazin-1-il-etanol (65,0 mg, 0,50 mmol), HATU (106,0 mg, 0,28 mmol) e  $iPr_2NEt$  (38,8 mg, 0,30 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) a t.a. durante la noche para dar rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-carbonitrilo (48,3 mg, 63,5 %).

45

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 543,2288, hallado: 543,2284.

### Ejemplo 7

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

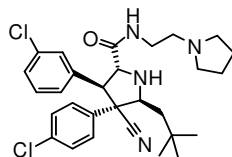


10 P. M. 502,4 C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

- De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (61,0 mg, 0,14 mmol) preparado en el **ejemplo 1d** se hizo reaccionar con 4-metilamino-butan-1-ol (44,5 mg, 0,50 mmol), HATU (106,0 mg, 0,28 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (38,8 mg, 0,30 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a t.a. durante la noche para dar (4-hidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (30,5 mg, 43,4 %). EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 502,2023, hallado: 502,2020.

### Ejemplo 8

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

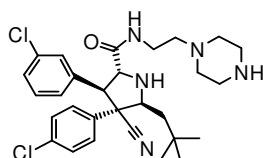


25 P. M. 527,5 C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O

- De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (82,2 mg, 0,20 mmol) preparado en el **ejemplo 1d** se hizo reaccionar con 2-pirrolidin-1-il-etilamina (34,2 mg, 0,30 mmol), HATU (76,0 mg, 0,20 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (38,8 mg, 0,30 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a t.a. durante la noche para dar (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (50,6 mg, 64,0 %). EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 527,2339, hallado: 527,2338.

### Ejemplo 9

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

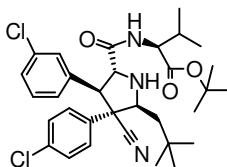


40 P. M. 542,6 C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O

- De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (82,2 mg, 0,20 mmol) preparado en el **ejemplo 1d** se hizo reaccionar con 2-piperazin-1-il-etilamina (38,7 mg, 0,30 mmol), HATU (76,0 mg, 0,20 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (38,8 mg, 0,30 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a t.a. durante la noche para dar (2-piperazin-1-il-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (45,9 mg, 58,0 %). EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 542,2448, hallado: 542,2445.

**Ejemplo 10a**

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metil-butírico

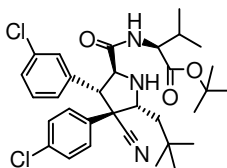


P. M. 586,6       $C_{32}H_{41}Cl_2N_3O_3$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (215,7 mg, 0,50 mmol) preparado en el **ejemplo 1d** se hizo reaccionar con éster *tert*-butílico del ácido (S)-2-amino-3-metil-butírico (125,4 mg, 0,60 mmol), HATU (210,1.0 mg, 0,60 mmol) e  $iPr_2NEt$  (129,3 mg, 1,00 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (5 ml) a t.a. durante la noche para dar éster *tert*-butílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metil-butírico (95,0 mg, 32,4 %) después de la separación en columna. EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{32}H_{41}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 586,2602, hallado: 586,2598.

**Ejemplo 10b**

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metil-butírico



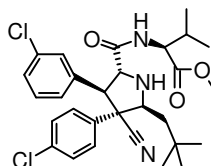
P. M. 586,6       $C_{32}H_{41}Cl_2N_3O_3$

La separación en columna del ejemplo anterior (**ejemplo 10a**) dio éster *tert*-butílico del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metil-butírico (98,0 mg, 33,4 %).

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{32}H_{41}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 586,2601, hallado: 586,2598.

**Ejemplo 10c**

Preparación de éster metílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metil-butírico



P. M. 544,5       $C_{29}H_{35}Cl_2N_3O_3$

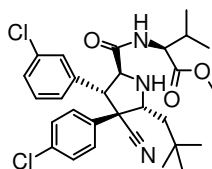
La separación en columna del ejemplo anterior (**ejemplo 10a**) dio una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metil-butírico y éster *tert*-butílico del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metil-butírico (45,8 mg, 15,6 %). La mezcla se trató con  $H_2SO_4$  2 N (catalítico) en MeOH (1 ml) a 120 °C durante 10 min usando un reactor de microondas CEM para dar después de purificación por PR-HPLC: éster metílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-

propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-3-metil-butírico (15,5 mg, 36,5 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 544,2128, hallado: 544,2127.

## 5 Ejemplo 10d

Preparación de éster metílico del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-3-metil-butírico



10

P. M. 544,5      C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

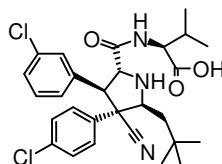
15 La separación en columna del ejemplo anterior (**ejemplo 10a**) dio una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido (S)-2-  
 20 {[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-3-metil-  
 butírico y éster *tert*-butílico del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-  
 propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-3-metil-butírico (45,8 mg, 15,6 %). La mezcla se trató con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 N (catalítico)  
 en MeOH (1 ml) a 120 °C durante 10 min usando un reactor de microondas CEM para dar después de purificación  
 por cromatografía de fase inversa (20-95 % de MeCN/agua): éster metílico del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-  
 31,8 %).

20

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 544,2128, hallado: 544,2126.

## 25 Ejemplo 11

Preparación de ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-  
 carbonil]-amino}-3-metil-butírico



30

P. M. 530,5      C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

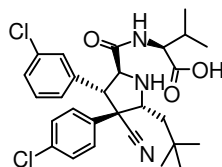
35 Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-  
 dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-3-metil-butírico (86,0 mg, 0,15 mmol) preparado en el **ejemplo 10a** y  
 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 N (0,5 ml) en MeCN (1 ml) se calentó hasta 120 °C durante 10 min con un reactor de microondas CEM. La  
 mezcla se concentró a continuación y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de  
 MECN/agua) para dar: ácido (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-  
 40 pirrolidin-2-carbonil]-amino}-3-metil-butírico (45,1 mg, 58,0 %).

40

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 530,1972, hallado: 530,1971.

## Ejemplo 12

45 Preparación de ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-  
 carbonil]-amino}-3-metil-butírico





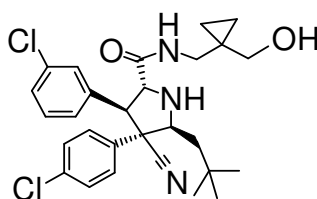
P. M. 530,5       $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_3$ 

Una mezcla de éster *terc*-butilico del ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metil-butírico (90 mg, 0,15 mmol) preparado en el **ejemplo 10b** y  $H_2SO_4$  2 N (0,5 ml) en MeCN (1 ml) se calentó hasta 120 °C durante 10 min con un reactor de microondas CEM. La mezcla se concentró a continuación y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de MeCN/agua) para dar: ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metil-butírico (45,8 mg, 56,3 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 530,1972, hallado: 530,1971.

**Ejemplo 13**

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

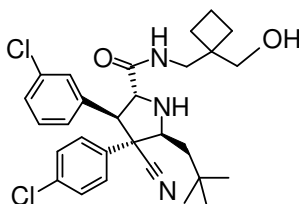
P. M. 514,50       $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_2$ 

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmol) preparado en el **ejemplo 1d**, (1-aminometil-ciclopropil)-metanol (30,3 mg, 0,3 mmol), HATU (76,0 mg, 0,2 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,1 ml, 0,55 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con  $CH_2Cl_2$  y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se filtró y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de MeCN/agua) para dar (1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (23,9 mg, 24,7 %) como un polvo blanco.

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$ : 514,2023, hallado: 514,2024.

**Ejemplo 14**

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

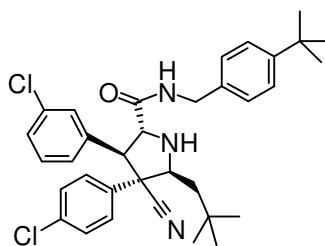
P. M. 528,53       $C_{29}H_{35}Cl_2N_3O_2$ 

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmol) preparado en el **ejemplo 1d** se hizo reaccionar con (1-aminometil-ciclobutil)-metanol (34,5 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,1 ml, 0,55 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) a t.a. durante la noche para dar (1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (11,2 mg, 10,6 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{29}H_{35}Cl_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$ : 528,2179, hallado: 528,2179.

**Ejemplo 15**

Preparación de 4-*terc*-butilbencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



5

P. M. 576,62  $C_{34}H_{39}Cl_2N_3O$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmol) preparado en el **ejemplo 1d** se hizo reaccionar con 4-*terc*-butilbencilamina (48,98 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,1 ml, 0,55 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) a t.a. durante la noche para dar 4-*terc*-butil-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (41,8 mg, 36,25 %).

10

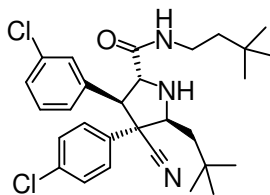
15

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{34}H_{39}Cl_2N_3O + H [(M+H)^+]$ : 576,2543, hallado: 576,2541.

### Ejemplo 16

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

20



P. M. 514,54  $C_{29}H_{37}Cl_2N_3O$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmol) preparado en el **ejemplo 1d** se hizo reaccionar con 3,3-dimetilbutilamina (30,36 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,1 ml, 0,55 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) a t.a. durante la noche para dar (3,3-dimetil-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (30,4 mg, 29,5 %).

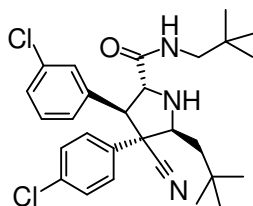
30

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{29}H_{37}Cl_2N_3O + H [(M+H)^+]$ : 514,2387, hallado: 514,2384.

### Ejemplo 17

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

35



40

P. M. 500,52  $C_{28}H_{35}Cl_2N_3O$

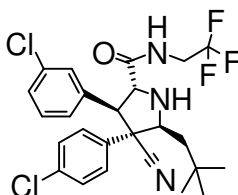
De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmol) preparado en el **ejemplo 1d** se

hizo reaccionar con 2,2-dimetil-propilamina (34,2 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,1 ml, 0,55 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) a t.a. durante la noche para dar (2,2-dimetil-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (24,6 mg, 24,6 %).

5 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{28}H_{35}Cl_2N_3O + H [(M+H)^+]$ : 500,2230, hallado: 500,2229.

### Ejemplo 18

10 Preparación de (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



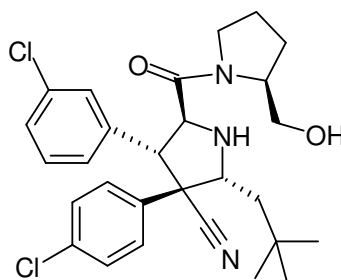
P. M. 512,41  $C_{25}H_{26}Cl_2F_3N_3O$

15 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmol) preparado en el **ejemplo 1d**, 2,2,2-trifluoroetilamina (29,7 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,1 ml, 0,55 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con  $CH_2Cl_2$  y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se filtró y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . La mezcla se concentró a continuación se purificó por columna ultrarrápida ( $SiO_2$ , 1-20 % de EtOAc en heptano) para proporcionar (2,2-dimetil-propil)-amida (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (48,1 mg, 46,9 %).

25 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{25}H_{26}Cl_2F_3N_3O + H [(M+H)^+]$ : 512,1478, hallado: 512,1478.

### Ejemplo 19a

30 Preparación de (2R,3S,4S,5S)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-carbonil)-pirrolidin-3-carbonitrilo



P. M. 514,494  $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_2$

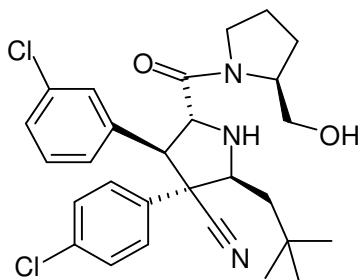
35 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmol) preparado en el **ejemplo 1d** se hizo reaccionar con (S)-1-pirrolidin-2-il-metanol (30,3 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,1 ml, 0,55 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con  $CH_2Cl_2$  y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se filtró y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía de fase inversa (30-95 % de MeCN/agua) para dar (2R,3S,4S,5S)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-carbonil)-pirrolidin-3-carbonitrilo (12,0 mg, 11,7 %).

45 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$ : 514,2023, hallado: 514,2023.

### Ejemplo 19b

Preparación de (2S,3R,4R,5R)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-

carbonil)pirrolidin-3-carbonitrilo



5

P. M. 514,494  $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_2$

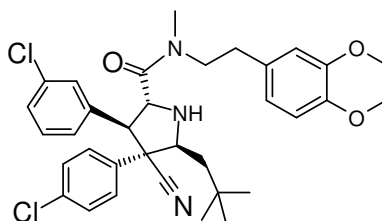
La separación por cromatografía de fase inversa del ejemplo anterior (**ejemplo 19a**) dio (2S,3R,4R,5R)-4-(3-cloro-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-((S)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-carbonil)pirrolidin-3-carbonitrilo (18,1 mg, 17,6 %).

10

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$ : 514,2023, hallado: 514,2023.

### Ejemplo 20

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



20

P. M. 608,606  $C_{34}H_{39}Cl_2N_3O_3$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmol) preparado en el **ejemplo 1d** se hizo reaccionar con [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amina (58,6 mg, 0,3 mmol), HATU (76,0 mg, 0,2 mmol) e  $iPr_2NET$  (0,1 ml, 0,55 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) para dar [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (57,3 mg, 48,26 %) como un polvo blanco.

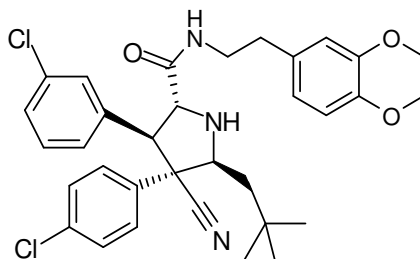
25

30

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{34}H_{39}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 608,2441, hallado: 608,2437.

### Ejemplo 21

35 Preparación de 2-(3,4-dimetoxi-fenil)etilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



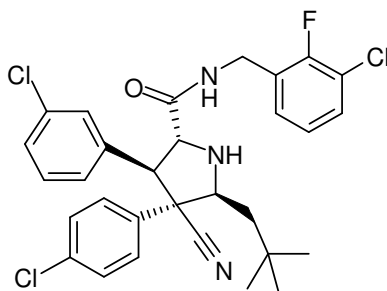
P. M. 594,579  $C_{33}H_{37}Cl_2N_3O_3$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmol) preparado en el **ejemplo 1d** se hizo reaccionar con 2-(3,4-dimetoxi-fenil)etilamina (30,3 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) e *iPr*<sub>2</sub>NEt (0,1 ml, 0,55 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a t.a. durante la noche para dar 2-(3,4-dimetoxi-fenil)etilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (53,6 mg, 45,07 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 594,2285, hallado: 594,2283.

### 10 Ejemplo 22

Preparación de 3-cloro-2-fluoro-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



15

P. M. 572,936 C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>3</sub>O

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmol) preparado en el **ejemplo 1d** se hizo reaccionar con 3-cloro-2-fluoro-bencilamina (47,9 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) e *iPr*<sub>2</sub>NEt (0,1 ml, 0,55 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a t.a. durante la noche para dar 3-cloro-2-fluoro-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (24,5 mg, 21,4 %).

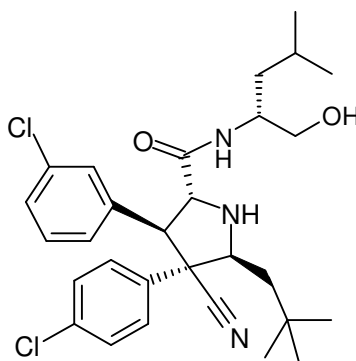
20

25

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>3</sub>O + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 572,1433, hallado: 572,1431.

### Ejemplo 23a

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



35

P. M. 530,54 C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmol) preparado en el **ejemplo 1d**, (R)-2-amino-4-metil-pentan-1-ol (35,16 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) e *iPr*<sub>2</sub>NEt (0,1 ml, 0,55 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se filtró y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía de fase inversa (30-95 % de MeCN/agua) para dar ((R)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (26,2 mg,

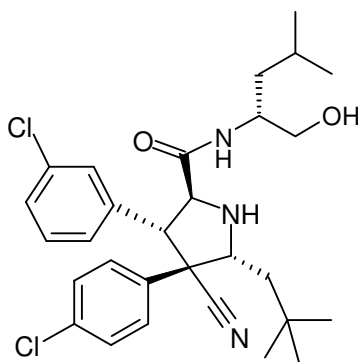
40

24,7 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 530,2336, hallado: 530,2333.

### 5 Ejemplo 23b

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



10

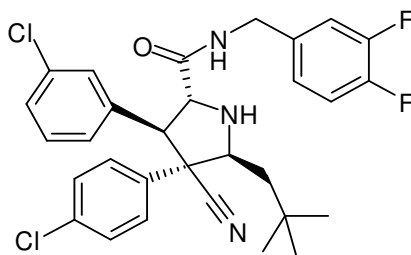
P. M. 530,54 C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

15 La separación por cromatografía de fase inversa del ejemplo anterior (**ejemplo 23a**) dio ((R)-1-hidroximetil-3-metil-butil)-amida del ácido (2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (23,3 mg, 21,9 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 530,2336, hallado: 530,2336.

### 20 Ejemplo 24

Preparación de 3,4-difluoro-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidin-2-carboxílico



25

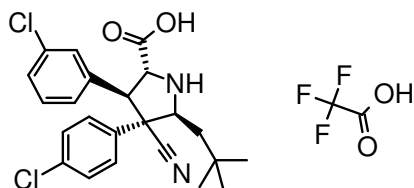
P. M. 556,49 C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O

30 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmol) preparado en el **ejemplo 1d** se hizo reaccionar con 3,4-difluoro-bencilamina (42,94 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,1 ml, 0,55 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a t.a. durante la noche para dar 3,4-difluoro-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (53,5 mg, 48,1 %).

35 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 556,1729, hallado: 556,1728.

### Ejemplo 25a

40 Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



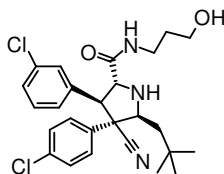
P. M. 431,37  $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

- 5 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 1c** (2 g, 4,12 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, y se concentró. El residuo se trituró a continuación con éter etílico/hexanos, se concentró, se secó a presión reducida para dar sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (2,1 g, 94 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ : 431,1288, hallado: 431,1287.

### Ejemplo 25b

- 15 Preparación de (3-hidroxi-propil)-amida del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



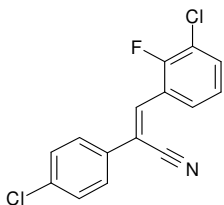
20 P. M. 488,46  $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_2$

- 25 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 25a** (0,5 g, 1,1 mmol) se hizo reaccionar con 3-amino-1-propanol (Aldrich) (0,4 g, 5,3 mmol), HATU (0,5 g, 1,31 mmol) e *iPr*<sub>2</sub>NEt (1 g, 7,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) a temperatura ambiente durante 24 h para dar (3-hidroxi-propil)-amida del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,56 g, 93 %).

30 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$ : 488,1866, hallado: 488,1864.

### Ejemplo 26a

- 35 Preparación del intermedio (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo



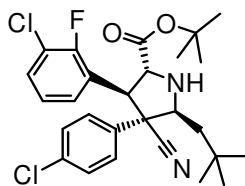
P. M. 292,14  $C_{15}H_8Cl_2FN$

- 40 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1b**, el cianuro de 4-clorobencilo (8,9 g, 59 mmol) se hizo reaccionar con 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (Oakwood) (10 g, 63 mmol), solución metanólica (25 % en peso) de metóxido de sodio (15 ml, 66 mmol) en metanol (300 ml) a 40 °C durante 5 h para dar (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo como un polvo blanco (16 g, 92 %).

### Ejemplo 26b

- Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-

ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



5

P. M. 505,46  $C_{27}H_{31}Cl_2FN_2O_2$

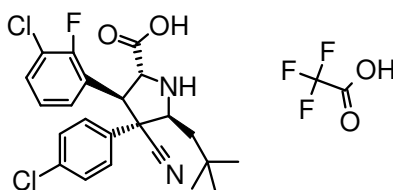
De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butílico del ácido [3,3-dimetil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 1a** (2,1 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (2,3 g, 7,9 mmol) preparado en el **ejemplo 26a**, AgF (1,5 g, 12 mmol), y trietilamina (2 g, 20 mmol) en 1,2-dicloroetano (130 ml) a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (2,7 g, 68 %).

10

### Ejemplo 26c

15

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



20

P. M. 449,36  $C_{23}H_{23}Cl_2FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 26b** (0,8 g, 1,6 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,9 g, 100 %).

25

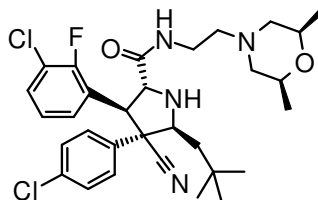
30

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{23}H_{23}Cl_2FN_2O_2 + H [(M+H)^+]$ : 449,1194, hallado: 449,1194.

### Ejemplo 26d

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

35



P. M. 589,58  $C_{31}H_{39}Cl_2FN_4O_2$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 26c** (0,20 g, 0,36 mmol) se hizo reaccionar con 4-(2-aminoetil)-cis-2,6-dimetilmorfolina (Oakwood) (0,20 g, 1,2 mmol), HATU (0,3 g, 0,78 mmol) e *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0,60 g, 4,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a temperatura ambiente durante 20 h para dar [2-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,20 g, 94 %). EMAR (ES<sup>+</sup>)

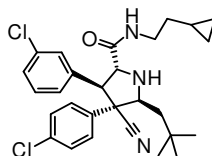
45



m/z Calc. para  $C_{31}H_{39}Cl_2FN_4O_2 + H [(M+H)^+]$ : 589,2507, hallado: 589,2507.

### Ejemplo 27

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



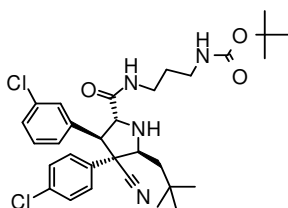
10 P. M. 498,50  $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 25a** (0,16 g, 0,37 mmol) se hizo reaccionar con 2-ciclopropiletilamina (Bridge Organics) (0,1 g, 1,1 mmol), HATU (0,2 g, 0,5 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,3 g, 2 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (20 ml) a temperatura ambiente durante 20 h para dar (2-ciclopropil-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,11 g, 37 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O + H [(M+H)^+]$ : 498,2074, hallado: 498,2075.

### Ejemplo 28

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido rac-(3-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-propil]-carbámico



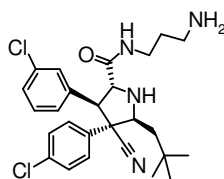
P. M. 587,59  $C_{31}H_{40}Cl_2N_4O_2$

30 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 25a** (1 g, 1,8 mmol) se hizo reaccionar con N-Boc-1,3-diaminopropano (Aldrich) (0,7 g, 4 mmol), HATU (1,4 g, 3,7 mmol) e  $iPr_2NEt$  (2,8 g, 21 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (100 ml) a temperatura ambiente durante 60 h para dar éster *terc*-butílico del ácido rac-(3-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-propil]-carbámico como un sólido blanco (0,92 g, 87 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{31}H_{40}Cl_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$ : 587,2550, hallado: 587,2551.

### Ejemplo 29

40 Preparación de (3-amino-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



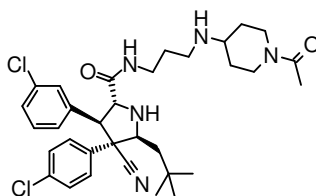
45 P. M. 487,47  $C_{26}H_{32}Cl_2N_4O$

A una solución de éster *terc*-butilico del ácido rac-(3-[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-propil)-carbámico preparado en el **ejemplo 28** (0,9 g, 1,5 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se concentró. El residuo se neutralizó a continuación con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró, se secó a presión reducida para dar (3-amino-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,8 g, 100 %)

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 487,2026, hallado: 487,2027.

### Ejemplo 30

Preparación de [3-(1-acetil-piperidin-4-ilamino)-propil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



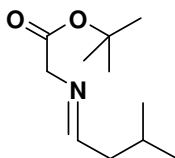
P. M. 640,65      C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, la (3-amino-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 29** (0,18 g, 0,37 mmol) se hizo reaccionar con ácido 1-acetilpiperidin-4-carboxílico (Lancaster) (0,7 g, 0,58 mmol), HATU (0,3 g, 0,78 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,5 g, 3,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a temperatura ambiente durante 20 h para dar [3-(1-acetil-piperidin-4-ilamino)-propil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,16 g, 67 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 640,2816, hallado: 640,2818.

### Ejemplo 31a

Preparación del intermedio éster *terc*-butilico del ácido [3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético

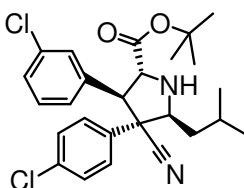


P. M. 199,16      C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *terc*-butilico de glicina (0,65 g, 5 mmol) se hizo reaccionar con isovaleraldehído (Alfa) (0,43 g, 5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *terc*-butilico del ácido [3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite incoloro (0,98 g, 98 %).

### Ejemplo 31b

Preparación del intermedio éster *terc*-butilico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidin-2-carboxílico

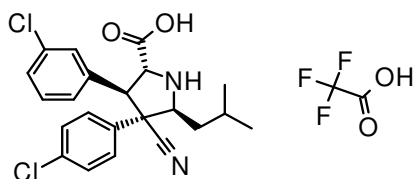


P. M. 473,45      C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butílico del ácido [3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 31a** (2 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (2 g, 7,3 mmol) preparado en el **ejemplo 1b**, AgF (1,3 g, 10 mmol), y trietilamina (2 g, 20 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (0,7 g, 20 %).

### Ejemplo 31c

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



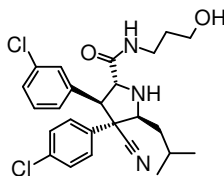
P. M. 417,34  $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 31b** (0,4 g, 0,85 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanquecino (0,4 g, 89 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ : 417,1131, hallado: 417,1131.

### Ejemplo 31d

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



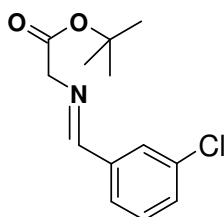
P. M. 474,43  $C_{25}H_{29}Cl_2N_3O_2$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 31c** (0,6 g, 1,1 mmol) se hizo reaccionar con 3-amino-1-propanol (Aldrich) (0,4 g, 5,3 mmol), HATU e *i*Pr<sub>2</sub>NEt en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente para dar (3-hidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,21 g, 40 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{25}H_{29}Cl_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$ : 474,1710, hallado: 474,1710.

### Ejemplo 32a

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido [[1-(3-cloro-fenil)-met-(E)-iliden]-amino]-acético



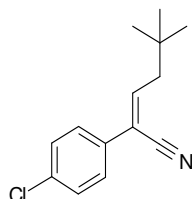
P. M. 253,73 C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>

5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *terc*-butílico de glicina (1,31 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con 3-clorobenzaldehído (Aldrich) (1,4 g, 10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *terc*-butílico del ácido {[1-(3-cloro-fenil)-met-(E)-iliden]-amino}-acético como un aceite amarillo pálido (2,4 g, 95 %).

**Ejemplo 32b**

10

Preparación del intermedio (Z)-2-(4-cloro-fenil)-5,5-dimetil-hex-2-enenitrilo



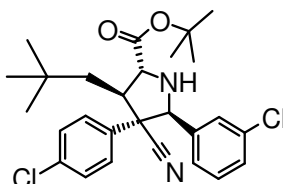
15

P. M. 233,74 C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClN

20 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1b**, el cianuro de 4-clorobencilo (4,5 g, 30 mmol) se hizo reaccionar con 3,3-dimetil-butiraldehído (Aldrich) (3 g, 30 mmol), solución metanólica (25 % en peso) de metóxido de sodio (7 ml, 30 mmol) en metanol (130 ml) a temperatura ambiente durante 3 h para dar (Z)-2-(4-cloro-fenil)-5,5-dimetil-hex-2-enenitrilo como un aceite incoloro (5 g, 71 %).

**Ejemplo 32c**

25

Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-5-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-3-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

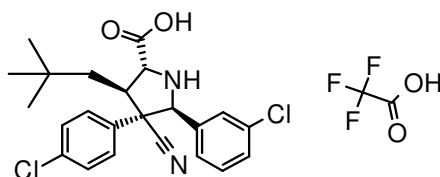
30

P. M. 487,47 C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

35 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *terc*-butílico del ácido {[1-(3-cloro-fenil)-met-(E)-iliden]-amino}-acético preparado en el **ejemplo 32a** (2,6 g, 11 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-2-(4-cloro-fenil)-5,5-dimetil-hex-2-enenitrilo (2 g, 7,9 mmol) preparado en el **ejemplo 32b**, AgF (1,3 g, 10 mmol), y trietilamina (2,2 g, 22 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) a temperatura ambiente durante 24 h para dar éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-5-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-3-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (1,2 g, 31 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 487,1914, hallado: 487,1912.**Ejemplo 32d**

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-5-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-3-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



45

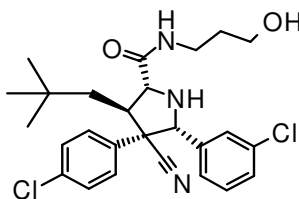
P. M. 431,37 C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butilico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-5-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-3-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 32c** (1,2 g, 2,5 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-5-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-3-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido amarillo (1,0 g, 76 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 431,1288, hallado: 431,1288.

### 10 Ejemplo 32e

Preparación de (3-hidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-5-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-3-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



15

P. M. 488,46 C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

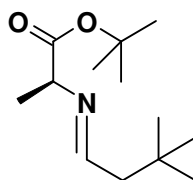
De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-5-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-3-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 32d** (0,6 g, 1,1 mmol) se hizo reaccionar con 3-amino-1-propanol (Aldrich) (0,6 g, 8 mmol), HATU e iPr<sub>2</sub>NEt en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente para dar (3-hidroxi-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-5-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-3-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido amarillo (0,12 g, 22 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 488,1866, hallado: 488,1864.

### Ejemplo 33a

Preparación del intermedio éster *tert*-butilico del ácido (S)-2-[3,3-dimetil-but-(E)-ilidenamino]-propiónico

30



P. M. 227,35 C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>

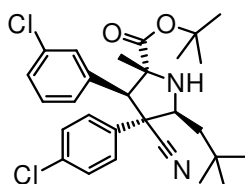
A una mezcla de clorhidrato de éster *tert*-butilico de L-alanina (Bachem) (1,8 g, 10 mmol) y MgSO<sub>4</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) se le añadió trietilamina (1,5 g, 15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se añadió 3,3-dimetil-butiraldehído (1 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se lavó con agua, salmuera, y se concentró. El residuo se secó a presión reducida para dar éster *tert*-butilico del ácido (S)-2-[3,3-dimetil-but-(E)-ilidenamino]-propiónico como un aceite incoloro (2,3 g, 100 %) que se usó sin purificación adicional.

40

### Ejemplo 33b

Preparación del intermedio éster *tert*-butilico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico

45



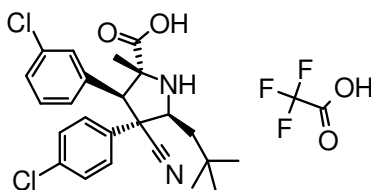
P. M. 501,50  $C_{28}H_{34}Cl_2N_2O_2$

5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butílico del ácido (S)-2-[3,3-dimetil-but-(E)-ilidenamino]-propiónico preparado en el **ejemplo 33a** (2,4 g, 11 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (2,4 g, 8,8 mmol) preparado en el **ejemplo 1b**, AgF (1,6 g, 13 mmol), y trietilamina (2,4 g, 24 mmol) en 1,2-dicloroetano (150 ml) a temperatura ambiente durante 20 h para dar éster *tert*-butílico del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (2,4 g, 54 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{28}H_{34}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ : 501,2070, hallado: 501,2066.

### Ejemplo 33c

15 Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico



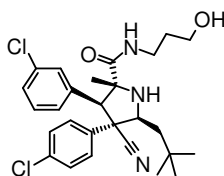
20 P. M. 445,39  $C_{24}H_{26}Cl_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

25 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 33b** (1 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (1,1 g, 98 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{24}H_{26}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ : 445,1444, hallado: 445,1443.

### Ejemplo 33d

35 Preparación de (3-hidroxi-propil)-amida del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico



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

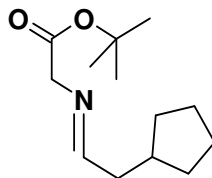
40 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 33c** (0,4 g, 0,7 mmol) se hizo reaccionar con 3-amino-1-propanol (Aldrich) (0,4 g, 5,3 mmol), HATU (0,5 g, 1,3 mmol) e *i*Pr<sub>2</sub>NEt (1 g, 7,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) a temperatura ambiente durante 24 h para dar (3-hidroxi-propil)-amida del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,21 g, 60 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$ : 502,2023, hallado: 502,2021.

**Ejemplo 34a**

Preparación del intermedio éster *tert*-butilico del ácido [2-ciclopentil-et-(E)-ilidenamino]-acético

5



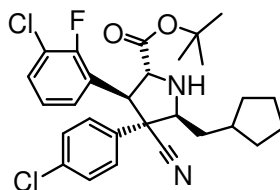
P. M. 225,33  $C_{13}H_{23}NO_2$

10 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *tert*-butilico de glicina (0,7 g, 5 mmol) se hizo reaccionar con 2-ciclopentilacetaldehído (Betapharma) (0,9 g, 8 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h para dar éster *tert*-butilico del ácido [2-ciclopentil-et-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite incoloro (1 g, 90 %).

**Ejemplo 34b**

Preparación del intermedio éster *tert*-butilico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclopentilmetil-pirrolidin-2-carboxílico

20



P. M. 517,48  $C_{28}H_{31}Cl_2FN_2O_2$

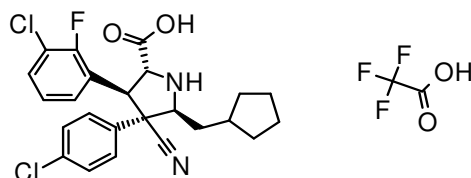
25 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butilico del ácido [2-ciclopentil-et-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 34a** (1 g, 4,4 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (0,9 g, 3 mmol) preparado en el **ejemplo 26a**, AgF (1,3 g, 10 mmol), y trietilamina (2 g, 20 mmol) en diclorometano (150 ml) a temperatura ambiente durante 24 h para dar éster *tert*-butilico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclopentilmetil-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (0,4 g, 26 %).

30

**Ejemplo 34c**

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclopentilmetil-pirrolidin-2-carboxílico

35



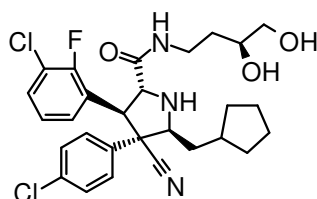
P. M. 461,37  $C_{24}H_{23}Cl_2FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

40 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butilico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclopentilmetil-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 34b** (0,4 g, 0,77 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclopentilmetil-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanquecino (0,5 g, 100 %).

45

**Ejemplo 34d**

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclopentilmetil-pirrolidin-2-carboxílico



5

P. M. 548,48  $C_{28}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

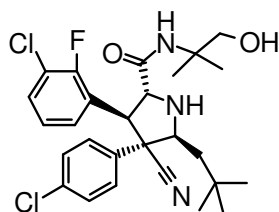
De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3b**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclopentilmetil-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 34c** (0,4 g, 0,71 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,2 g, 1,4 mmol), HATU (0,4 g, 1,1 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,6 g, 4,7 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclopentilmetil-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,14 g, 36 %).

15

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{28}H_{32}Cl_2FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 548,1878, hallado: 548,1880.

### Ejemplo 35

Preparación de (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



25

P. M. 520,47  $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_2$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 26c** (0,2 g, 0,36 mmol) se hizo reaccionar con 2-amino-2-metil-1-propanol (Fluka) (0,2 g, 2,2 mmol), HATU (0,3 g, 0,78 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,5 g, 3,8 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (10 ml) a temperatura ambiente durante 24 h para dar (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,17 g, 91 %).

30

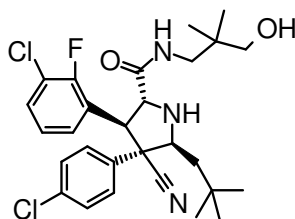
EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_2 + H [(M+H)^+]$ : 520,1929, hallado: 590,1929.

35

### Ejemplo 36

Preparación de (3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

40



P. M. 534,5  $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_2$

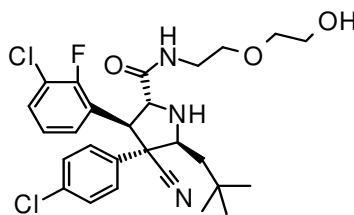


De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 26c** (0,2 g, 0,36 mmol) se hizo reaccionar con 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol (TCI-US) (0,2 g, 2 mmol), HATU (0,2 g, 0,5 mmol) e *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0,2 g, 1,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a temperatura ambiente durante 20 h para dar (3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,16 g, 83 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 534,2085, hallado: 534,2084.

### 10 Ejemplo 37

Preparación de [2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



15

P. M. 536,47 C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 26c** (0,3 g, 0,54 mmol) se hizo reaccionar con 2-(2-aminoetil)etanol (Aldrich) (0,15 g, 1,4 mmol), HATU (0,3 g, 0,75 mmol) e *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0,6 g, 4,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a temperatura ambiente durante 24 h para dar [2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,18 g, 62 %).

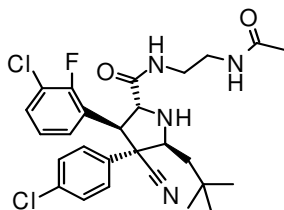
20

25

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 536,1878, hallado: 536,1877.

### Ejemplo 38

30 Preparación de (2-acetilamino-etil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



35

P. M. 533,47 C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 26c** (0,3 g, 0,54 mmol) se hizo reaccionar con N-acetiletilendiamina (Aldrich) (0,15 g, 1,5 mmol), HATU (0,3 g, 0,75 mmol) e *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0,6 g, 4,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a temperatura ambiente durante 24 h para dar (2-acetilamino-etil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,24 g, 83 %).

40

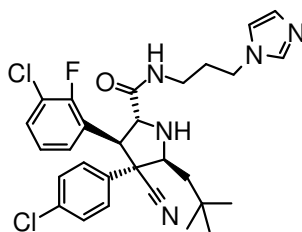
45

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 533,1881, hallado: 533,1882.

### Ejemplo 39

Preparación de (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

50



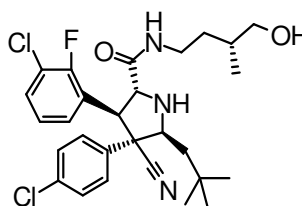
P. M. 556,51  $C_{29}H_{32}Cl_2FN_5O$

5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 26c** (0,2 g, 0,36 mmol) se hizo reaccionar con 1-(3-aminopropil)imidazol (Aldrich) (0,15 g, 1,2 mmol), HATU (0,3 g, 0,75 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,5 g, 3,6 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (20 ml) a temperatura ambiente durante 24 h para dar (3-imidazol-1-il-propil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,19 g, 94 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{29}H_{32}Cl_2FN_5O + H [(M+H)^+]$ : 556,2041, hallado: 556,2040.

#### Ejemplo 40

15 Preparación de ((R)-4-hidroxi-3-metil-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



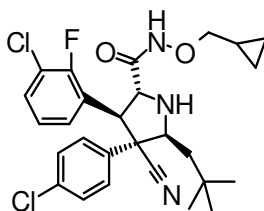
P. M. 534,5  $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_2$

20 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 26c** (0,16 g, 0,29 mmol) se hizo reaccionar con (R)-4-amino-2-metil-1-butanol (TCI-US) (0,1 g, 1 mmol), HATU (0,2 g, 0,5 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,3 g, 2 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (20 ml) a temperatura ambiente durante 20 h para dar ((R)-4-hidroxi-3-metil-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,1 g, 65 %).

30 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_2 + H [(M+H)^+]$ : 534,2085, hallado: 534,2084.

#### Ejemplo 41

35 Preparación de ciclopropilmetoxi-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 518,46  $C_{27}H_{30}Cl_2FN_3O_2$

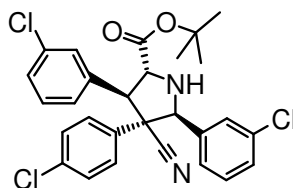
40 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 26c** (0,15 g, 0,27 mmol) se hizo reaccionar con O-ciclopropilmetilhidroxiamina (HUHU Tech) (0,1 g, 1,1 mmol), HATU

(0,2 g, 0,5 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,3 g, 2 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (20 ml) a temperatura ambiente durante 20 h para dar ciclopropilmetoxi-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (30 mg, 21 %).

5 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{27}H_{30}Cl_2FN_3O_2 + H [(M+H)^+]$ : 518,1772, hallado: 518,1773.

#### Ejemplo 42a

10 Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico



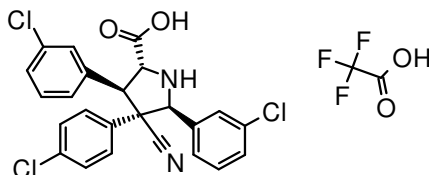
P. M. 527,88  $C_{28}H_{25}Cl_3N_2O_2$

15 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butílico del ácido {[1-(3-cloro-fenil)-met-(E)-iliden]-amino}-acético preparado en el **ejemplo 32a** (2 g, 7,6 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (0,55 g, 2 mmol) preparado en el **ejemplo 1b**, AgF (1,3 g, 10 mmol), y trietilamina (1,9 g, 19 mmol) en diclorometano (30 ml) a 50 °C durante 20 h para dar éster *tert*-butílico del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (0,45 g, 44 %).

20 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{28}H_{25}Cl_3N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ : 527,1055, hallado: 527,1051.

#### Ejemplo 42b

25 Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico



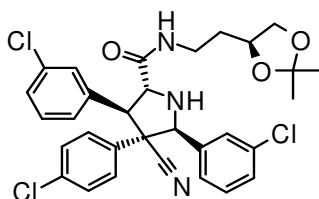
30 P. M. 471,77  $C_{24}H_{17}Cl_3N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

35 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 42a** (0,45 g, 0,85 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanquecino (0,49 g, 98 %).

40 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{24}H_{17}Cl_3N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ : 471,0429, hallado: 471,0429.

#### Ejemplo 42c

45 Preparación de [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico



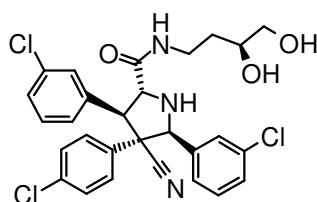
P. M. 598,96  $C_{31}H_{30}Cl_3N_3O_3$ 

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 42b** (0,3 g, 0,5 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,3 g, 2 mmol), HATU (0,3 g, 0,75 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,6 g, 4 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (30 ml) a temperatura ambiente durante 20 h para dar [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanquecino (0,25 g, 83 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{31}H_{30}Cl_3N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 598,1426, hallado: 598,1424.

**Ejemplo 42d**

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

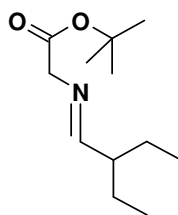
P. M. 558,89  $C_{28}H_{26}Cl_3N_3O_3$ 

A una solución de [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 42c** (0,4 g, 0,66 mol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió solución acuosa de HCl (1N, 10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación se concentró. A continuación, el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua,  $NaHCO_3$  acuoso saturado, salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se concentró, se secó a presión reducida para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-bis-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,2 g, 89 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{28}H_{26}Cl_3N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 558,1113, hallado: 558,1110.

**Ejemplo 43a**

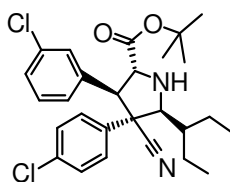
Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido [2-etil-but-(E)-ilidenamino]-acético

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

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *terc*-butílico de glicina (0,65 g, 5 mmol) se hizo reaccionar con 2-etilbutiraldehído (Aldrich) (0,55 g, 5 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *terc*-butílico del ácido [2-etil-but-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite incoloro (1 g, 94 %).

**Ejemplo 43b**

Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

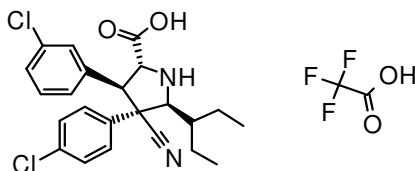


P. M. 487,5  $C_{27}H_{32}Cl_2N_2O_2$

5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butílico del ácido [2-etil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 43a** (1 g, 4,7 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (0,91 g, 3,3 mmol) preparado en el **ejemplo 1b**, AgF (1,5 g, 12 mmol), y trietilamina (1,9 g, 19 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml) a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (1,1 g, 68 %).

### Ejemplo 43c

15 Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



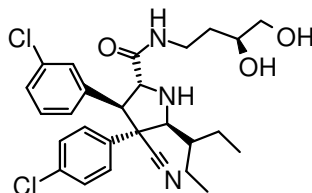
P. M. 431,37  $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

20 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 43b** (1,1 g, 2,3 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (1,2 g, 98 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ : 431,1288, hallado: 431,1286.

### Ejemplo 43d

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



P. M. 518,48  $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3$

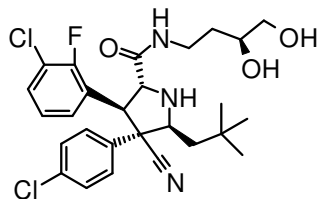
40 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 43c** (0,55 g, 1 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,2 g, 1,3 mmol), HATU (0,4 g, 1,1 mmol) e *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0,2 g, 1,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,5 g, 96 %).

45 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 518,1972, hallado: 518,1970.

**Ejemplo 44a**

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

5



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

10 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 26c** (0,25g, 0,44 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,2 g, 1,3 mmol), HATU (0,3 g, 0,79 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,5 g, 3,9 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,21g, 89 %).

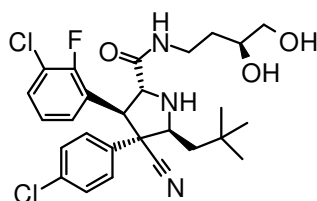
15

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 536,1878, hallado: 536,1875.

**Ejemplo 44b**

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

25



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

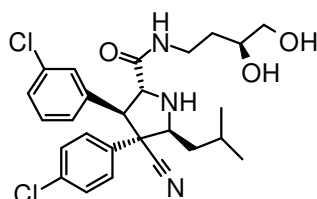
30 La ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,19 g) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (85 mg, 45 %) y ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4SR,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (81 mg, 43 %).

35

**Ejemplo 45**

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

40



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

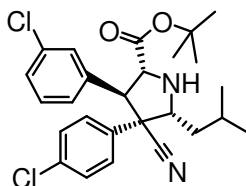
45 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo**

5 **31c** (0,4 g, 0,75 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,25 g, 1,6 mmol), HATU (0,4 g, 1,1 mmol) e  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (1 g, 7,8 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,4 g, 95 %).

EMAR ( $\text{ES}^+$ ) m/z Calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 504,1815, hallado: 504,1815.

#### 10 Ejemplo 46a

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidin-2-carboxílico



15

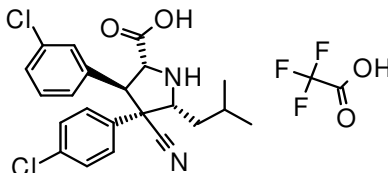
P. M. 473,45  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$

20 En la preparación de éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidin-2-carboxílico como se describe en el **ejemplo 31b**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidin-2-carboxílico se obtuvo como producto secundario: polvo blanco, rendimiento: 0,82 g, 24 %.

EMAR ( $\text{ES}^+$ ) m/z Calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 473,1757, hallado: 473,1756.

#### 25 Ejemplo 46b

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidin-2-carboxílico



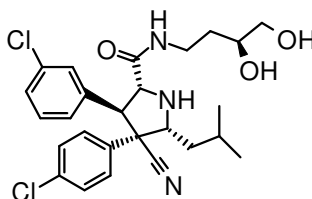
30

P. M. 417,34  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$

35 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 46a** (0,6 g, 1,3 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanquecino (0,6 g, 89 %).

#### 40 Ejemplo 46c

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



45

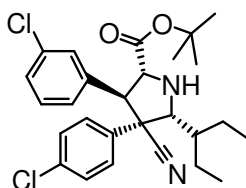
P. M. 504,46  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 46b** (0,6 g, 1,1 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,3 g, 2 mmol), HATU (0,5 g, 1,3 mmol) e  $iPr_2NEt$  (1,2 g, 9,3 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isobutil-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,6 g, 95 %).

10 EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 504,1815, hallado: 504,1816.

#### Ejemplo 47a

15 Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



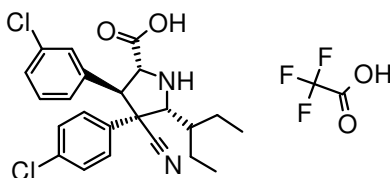
P. M. 487,5  $C_{27}H_{32}Cl_2N_2O_2$

20 En la preparación de éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como se describe en el **ejemplo 43b**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico se obtuvo como producto secundario: espuma blanca, rendimiento, 0,26 g, 16 %.

#### Ejemplo 47b

25 Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

30



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

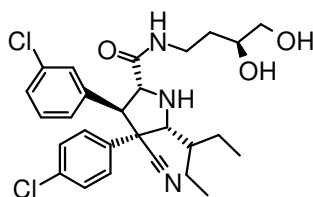
35 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 47a** (0,25 g, 0,5 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanquecino (0,2 g, 73 %).

40 EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ : 431,1288, hallado: 431,1285.

#### Ejemplo 47c

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





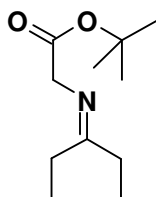
P. M. 518,48  $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3$

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 42e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 47b** (0,27 g, 0,5 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,2 g, 1,3 mmol), HATU (0,4 g, 1,1 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,4 g, 3 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(1-etil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,23 g, 88 %).

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 518,1972, hallado: 518,1971.

### 15 Ejemplo 48a

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido (1-etil-propilidenamino)-acético



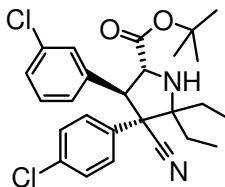
20

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

- 25 Una mezcla de éster *tert*-butílico de glicina (Alfa) (0,66 g, 10 mmol) y 3-pentanona (6 g, 70 mmol) en etanol (6 ml) se calentó a 110 °C en un tubo sellado durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró y se secó a vacío para dar éster *tert*-butílico del ácido (1-etil-propilidenamino)-acético bruto como un aceite incoloro (1,0 g). El producto bruto contiene éster *tert*-butílico de glicina sin reaccionar y se usó sin purificación adicional.

### Ejemplo 48b

- 30 Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5,5-dietil-pirrolidin-2-carboxílico



35

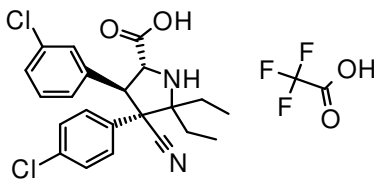
P. M. 473,45  $C_{26}H_{30}Cl_2N_2O_2$

- 40 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butílico del ácido (1-etil-propilidenamino)-acético bruto preparado en el **ejemplo 48a** (1,2 g, 6 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (0,7 g, 2,5 mmol) preparado en el **ejemplo 1b**, AgF (1,9 g, 15 mmol), y trietilamina (2,5 g, 25 mmol) en 1,2-dicloroetano (130 ml) a temperatura ambiente durante 10 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5,5-dietil-pirrolidin-2-carboxílico como una goma amarilla (0,33 g, 28 %).

### 45 Ejemplo 48c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5,5-

dietyl-pirrolidin-2-carboxílico



5

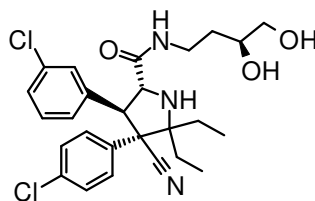
P. M. 417,34  $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$ 

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *terc*-butílico del ácido *rac*-(2R,3R,4R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5,5-dietyl-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 48c** (0,33 g, 0,7 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3R,4R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5,5-dietyl-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanquecina (0,35 g, 96 %).

10

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ : 417,1131,0429, hallado: 417,1132.**Ejemplo 48d**

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2R,3R,4R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5,5-dietyl-pirrolidin-2-carboxílico



20

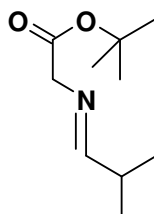
P. M. 504,46  $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3$ 

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3R,4R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5,5-dietyl-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 48c** (0,33 g, 0,62 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,15 g, 1 mmol), HATU (0,34 g, 0,89 mmol) e *i*Pr<sub>2</sub>NEt (1 g, 7,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2R,3R,4R)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5,5-dietyl-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanquecino (0,4 g, 95 %).

30

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 504,1815, hallado: 504,1815.**Ejemplo 49a**

35

Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido [2-metil-prop-(E)-ilidenamino]-acético

40

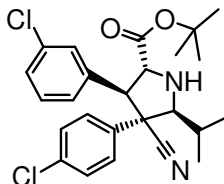
P. M. 185,27  $C_{10}H_{19}NO_2$ 

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *terc*-butílico de glicina (0,65 g, 5 mmol) se hizo reaccionar con isobutiraldehído (Aldrich) (0,4 g, 5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h para dar éster *terc*-butílico del ácido [2-metil-prop-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite incoloro (0,9 g, 97 %).

45

**Ejemplo 49b**

Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isopropil-pirrolidin-2-carboxílico



5

P. M. 459,42  $C_{25}H_{28}Cl_2N_2O_2$

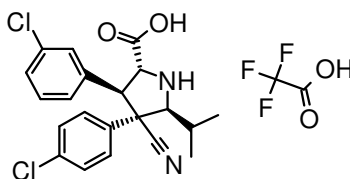
De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *terc*-butílico del ácido [2-metil-prop-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 49a** (1 g, 5,4 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (0,85 g, 3,1 mmol) preparado en el **ejemplo 1b**, AgF (1,5 g, 12 mmol), y trietilamina (2 g, 20 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 20 h para dar éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isopropil-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (0,64 g, 45 %).

15

#### Ejemplo 49c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isopropil-pirrolidin-2-carboxílico

20



P. M. 403,31  $C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isopropil-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 49b** (0,64 g, 1,4 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isopropil-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanquecino (0,7 g, 100 %).

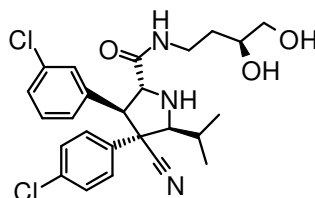
30

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ : 403,0975, hallado: 403,0974.

#### Ejemplo 49d

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isopropil-pirrolidin-2-carboxílico

40



P. M. 490,43  $C_{25}H_{29}Cl_2N_3O_3$

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isopropil-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 49c** (0,5 g, 0,97 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,25 g, 1,7 mmol), HATU (0,5 g, 1,3 mmol) e  $iPr_2NEt$  (1 g, 7,8 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-isopropil-pirrolidin-2-

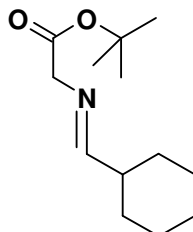
45

carboxílico como un sólido blanco (0,25 g, 52 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 490,1659, hallado: 490,1657.

### 5 Ejemplo 50a

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido {[1-ciclohexil-met-(E)-iliden]-amino}-acético



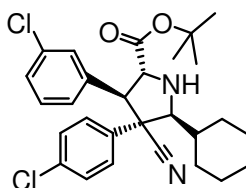
10

P. M. 225,33 C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>

15 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *tert*-butílico de glicina (0,65 g, 5 mmol) se hizo reaccionar con ciclohexanocarbaldehído (Aldrich) (0,6 g, 5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h para dar éster *tert*-butílico del ácido {[1-ciclohexil-met-(E)-iliden]-amino}-acético como un aceite incoloro (1,2 g, 100 %).

### Ejemplo 50b

20 Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexil-pirrolidin-2-carboxílico



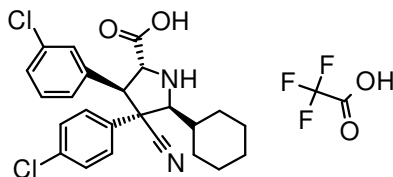
25

P. M. 499,49 C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

30 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butílico del ácido {[1-ciclohexil-met-(E)-iliden]-amino}-acético preparado en el **ejemplo 50a** (1,2 g, 5,3 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (1 g, 3,7 mmol) preparado en el **ejemplo 1b**, AgF (1,5 g, 12 mmol), y trietilamina (2 g, 20 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 20 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexil-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (0,69 g, 38 %).

### Ejemplo 50c

35 Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexil-pirrolidin-2-carboxílico



40

P. M. 443,38 C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

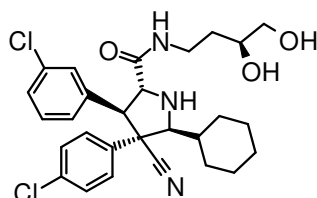
45 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexil-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 50b** (0,69 g, 1,4 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal

trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexil-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanquecino (0,8 g, 100 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 443,1288, hallado: 443,1286.

### Ejemplo 50d

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexil-pirrolidin-2-carboxílico



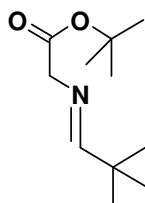
P. M. 530,49      C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexil-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 50c** (0,5 g, 0,76 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,3 g, 2 mmol), HATU (0,4 g, 1,1 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,9 g, 7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexil-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,25 g, 62 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 530,1972, hallado: 530,1971.

### Ejemplo 51a

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido [2,2-dimetil-prop-(E)-ilidenamino]-acético

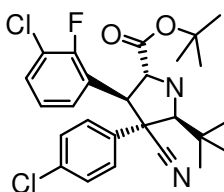


P. M. 199,16      C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *tert*-butílico de glicina (0,65 g, 5 mmol) se hizo reaccionar con trimetilacetaldehído (Aldrich) (0,42 g, 5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h para dar éster *tert*-butílico del ácido [2,2-dimetil-prop-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite incoloro (1,0 g, 100 %).

### Ejemplo 51b

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-5-*tert*-butil-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico

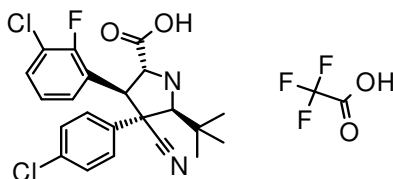


P. M. 491,44      C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *terc*-butilico del ácido [2,2-dimetil-prop-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 51a** (1 g, 5 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (0,8 g, 2,7 mmol) preparado en el **ejemplo 26a**, AgF (1,5 g, 12 mmol), y trietilamina (2 g, 20 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente durante 24 h para dar éster *terc*-butilico del ácido (2R,3S,4R,5S)-5-*terc*-butil-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (0,4 g, 30 %).

### Ejemplo 51c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-*terc*-butil-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico



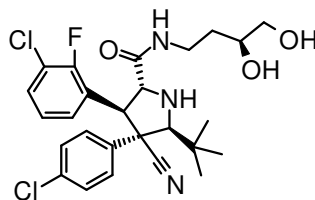
P. M. 435,33  $C_{22}H_{21}Cl_2FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *terc*-butilico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-*terc*-butil-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 51b** (0,3 g, 0,6 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-*terc*-butil-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanquecino (0,4 g, 100 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{22}H_{21}Cl_2FN_2O_2 + H [(M+H)^+]$ : 435,1037, hallado: 435,1036.

### Ejemplo 51d

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-*terc*-butil-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico



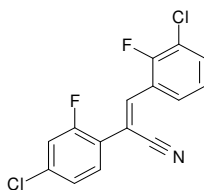
P. M. 522,45  $C_{26}H_{30}Cl_2FN_3O_3$

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 51c** (0,4 g, 0,73 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,2 g, 1,3 mmol), HATU (0,3 g, 0,79 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,6 g, 4,7 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-*terc*-butil-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,22 g, 58 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{26}H_{30}Cl_2FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 522,1721, hallado: 522,1719.

### Ejemplo 52a

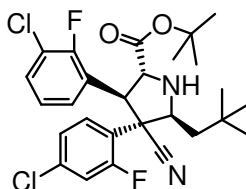
Preparación del intermedio (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo

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

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1b**, 4-cloro-2-fluorofenilacetnitrilo (5 g, 30 mmol) se hizo reaccionar con 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (5 g, 32 mmol), solución metanólica (25 % en peso) de metóxido de sodio (21 ml, 92 mmol) en metanol (200 ml) a 45 °C durante 5 h para dar (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo como un polvo blanco (9 g, 97 %).

### 10 Ejemplo 52b

Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



15

P. M. 523,46  $C_{27}H_{30}Cl_2 F_2 N_2 O_2$ 

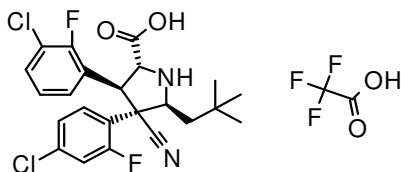
- 20 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *terc*-butílico del ácido [3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 1a** (2,3 g, 11 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (2,5g, 8 mmol) preparado en el **ejemplo 52a**, AgF (0,7 g, 5,5 mmol), y trietilamina (2,9 g, 29 mmol) en diclorometano (200 ml) a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *terc*-butílico del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (3 g, 64 %).

25

### Ejemplo 52c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

30

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

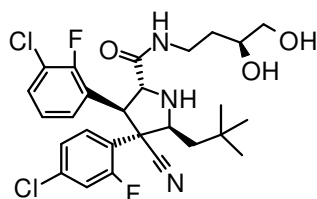
- 35 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *terc*-butílico del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 52b** (0,4 g, 0,8 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,5 g, 100 %).

40

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ : 467,1099, hallado: 467,1098.

### Ejemplo 52d

- 45 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



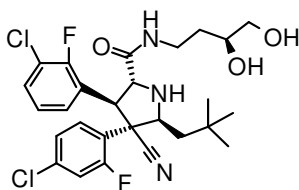
P. M. 554,46  $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 52c** (0,4 g, 0,69 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,25 g, 1,7 mmol), HATU (0,35 g, 0,92 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,75 g, 5,8 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,26 g, 84 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 554,1784, hallado: 554,1783.

### 15 Ejemplo 52e

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

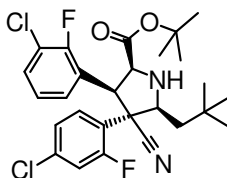


P. M. 554,46  $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

- 20 La ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,3g) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (120 mg, 40 %) y ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (121 mg, 40 %).

### 30 Ejemplo 53a

Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



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

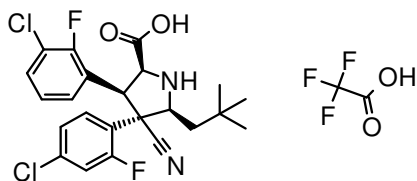
- 40 En la preparación de éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como se describe en el **ejemplo 52b**, el éster *terc*-butílico del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico se obtuvo como producto secundario: una espuma blanca (0,98 g, 21 %).

### 45 Ejemplo 53b

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-



fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



5

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

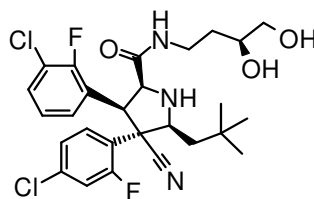
De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *terc*-butílico del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 53a** (0,4 g, 0,8 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,5 g, 100 %).

10

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ : 467,1099, hallado: 467,1099.

### 15 Ejemplo 53c

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



20

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

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 53b** (0,3 g, 0,5 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,15 g, 1 mmol), HATU (0,3 g, 0,79 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,4 g, 3,1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,26 g, 94 %).

25

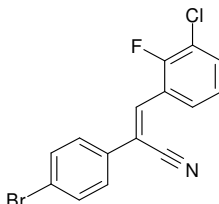
30

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 554,1784, hallado: 554,1782.

### 35 Ejemplo 54a

35

Preparación del intermedio (Z)-2-(4-bromo-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo



40

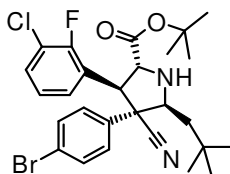
P. M. 336,59  $C_{15}H_8BrClFN$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1b**, 4-bromofenilacetnitrilo (Aldrich) (4,5 g, 23 mmol) se hizo reaccionar con 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (5,2 g, 33 mmol), solución metanólica (25 % en peso) de metóxido de sodio (15 ml, 66 mmol) en metanol (150 ml) a 50 °C durante 3 h para dar (Z)-2-(4-bromo-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo como un polvo blanco (7,8 g, 100 %).

45

### Ejemplo 54b

Preparación del intermedio éster *tert*-butilico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-bromo-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



5

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

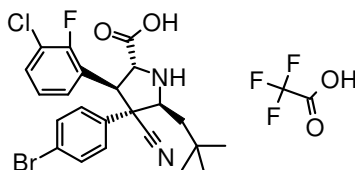
De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butilico del ácido [3,3-dimetil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 1a** (1,1 g, 5 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-2-(4-bromo-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-acilonitrilo (1,2 g, 3,6 mmol) preparado en el **ejemplo 54a**, AgF (1,3 g, 10 mmol), y trietilamina (2 g, 20 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 3 h para dar éster *tert*-butilico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-bromo-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (1,1 g, 56 %).

15

#### Ejemplo 54c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-bromo-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

20



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

25

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butilico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-bromo-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 54b** (1,1 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-bromo-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanquecino (1,2 g, 99 %).

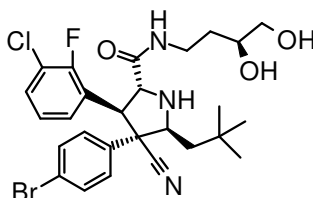
30

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{23}H_{23}BrClFN_2O_2 + H [(M+H)^+]$ : 493,0688, hallado: 493,0689.

#### Ejemplo 54d

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-bromo-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

35



40

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

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-bromo-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 54c** (0,3 g, 0,49 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,15 g, 1 mmol), HATU (0,23 g, 0,6 mmol) e *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0,4 g, 3,1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente

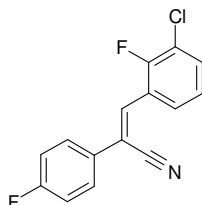
45

durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-bromo-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,18 g, 63 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>BrClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 580,1373, hallado: 580,1372

### Ejemplo 55a

Preparación del intermedio (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-acrilonitrilo

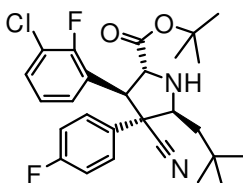


P. M. 275,69 C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>2</sub>N

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1b**, 4-fluorofenilacetronitrilo (Aldrich) (3,5 g, 26 mmol) se hizo reaccionar con 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (5,3 g, 34 mmol), solución metanólica (25 % en peso) de metóxido de sodio (15 ml, 66 mmol) en metanol (200 ml) a 50 °C durante 3 h para dar (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-acrilonitrilo como un polvo blanco (5,7 g, 80 %).

### Ejemplo 55b

Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-2-carboxílico

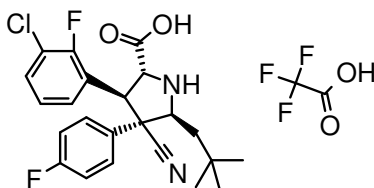


P. M. 489,01 C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *terc*-butílico del ácido [3,3-dimetil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 1a** (1,1 g, 5 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (1,25 g, 4,5 mmol) preparado en el **ejemplo 55a**, AgF (1,6 g, 13 mmol), y trietilamina (1,6 g, 16 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 5 h para dar éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (1,6 g, 72 %).

### Ejemplo 55c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-2-carboxílico



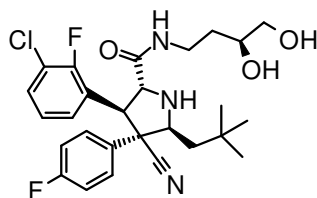
P. M. 432,90 C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 55b** (1,6 g, 3,3 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para

dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (1,7 g, 94 %).

### Ejemplo 55d

5 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-2-carboxílico



10

P. M. 520,02  $C_{27}H_{32}ClF_2N_3O_3$

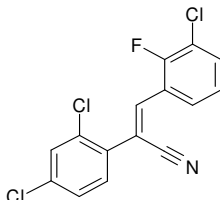
15 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 42e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 55c** (0,4 g, 0,73 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,2 g, 1,4 mmol), HATU (0,3 g, 0,8 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,6 g, 4,6 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-4-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,21 g, 55 %).

20

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{27}H_{32}ClF_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 520,2173, hallado: 520,2175.

### Ejemplo 56a

25 Preparación del intermedio (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-acrilonitrilo



30

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

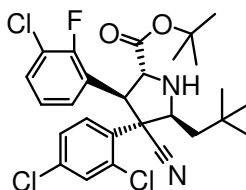
35 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1b**, cianuro de 2,4-diclorobencilo (6 g, 32 mmol) se hizo reaccionar con 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (6 g, 38 mmol), solución metanólica (25 % en peso) de metóxido de sodio (30 ml, 131 mmol) en metanol (200 ml) a 50 °C durante 3 h para dar (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-acrilonitrilo como un polvo blanco (7 g, 67 %).

35

### Ejemplo 56b

40 Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

40



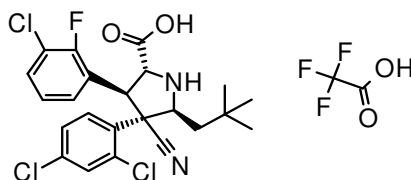
P. M. 539,91  $C_{27}H_{30}Cl_3FN_2O_2$

45 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butílico del ácido [3-metil-but-(E)-ilidenamino]acético preparado en el **ejemplo 1a** (2,1 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-

fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-acrilonitrilo (2,2 g, 6,7 mmol) preparado en el **ejemplo 56a**, AgF (2 g, 16 mmol), y trietilamina (5 g, 50 mmol) en diclorometano (200 ml) a temperatura ambiente durante 20 h para dar éster *terc*-butílico del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (2,4 g, 66 %).

### Ejemplo 56c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

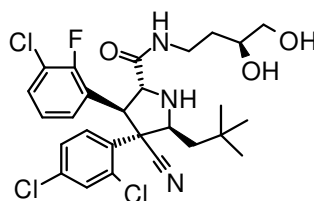


P. M. 483,80  $C_{23}H_{22}Cl_3FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *terc*-butílico del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 56b** (2,4 g, 7,4 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (2,7 g, 100 %).

### Ejemplo 56d

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



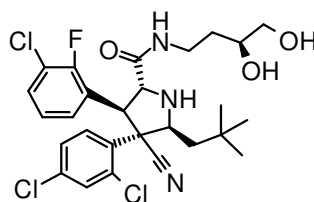
P. M. 570,92  $C_{27}H_{31}Cl_3FN_3O_3$

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 56c** (0,6 g, 1 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,3 g, 2 mmol), HATU (0,5 g, 1,3 mmol) e *iPr*<sub>2</sub>NEt (0,9 g, 7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,5 g, 88 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 570,1488, hallado: 570,1487.

### Ejemplo 56e

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

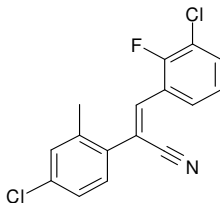


P. M. 570,92  $C_{27}H_{31}Cl_3FN_3O_3$

La ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,5 g) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (200 mg, 40 %) y ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-4-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (220 mg, 44 %).

### Ejemplo 57a

Preparación del intermedio (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-metil-fenil)-acrilonitrilo



P. M. 306,17  $C_{16}H_{10}Cl_2FN$

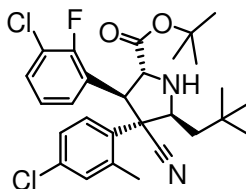
**Etapa A** Una mezcla de alcohol 4-cloro-2-metilbencílico (Aldrich) (5 g, 32 mmol) en cloruro de tionilo (20 ml) se calentó a reflujo (100 °C) durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ , agua, salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró para dar cloruro de 4-cloro-2-metilbencilo como un aceite amarillo claro (5,2 g, 93 %).

**Etapa B** A una solución de cloruro de 4-cloro-2-metilbencilo (5,2 g, 30 mmol) en etanol (40 ml) se le añadió una solución acuosa (30 ml) de KCN (5 g, 77 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a continuación a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:10, a continuación 1:4) para dar cianuro de 4-cloro-2-metilbencilo como un aceite amarillo (3,5 g, 66 %).

**Etapa C** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1b**, cianuro de 4-cloro-2-metilbencilo (3,5 g, 21 mmol) se hizo reaccionar con 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (5 g, 32 mmol), solución metanólica (25 % en peso) de metóxido de sodio (15 ml, 66 mmol) en metanol (100 ml) a 50 °C durante 5 h para dar (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-metil-fenil)-acrilonitrilo como un polvo blanco (4 g, 62 %).

### Ejemplo 57b

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

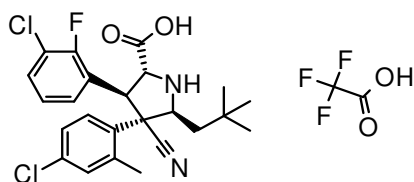


P. M. 519,49  $C_{28}H_{33}Cl_2FN_2O_2$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butílico del ácido [3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 1a** (2,1 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-metil-fenil)-acrilonitrilo (2,3 g, 7,5 mmol) preparado en el **ejemplo 57a**, AgF (1,3 g, 10 mmol), y trietilamina (2,8 g, 28 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 20 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (1,9 g, 49 %).

### Ejemplo 57c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

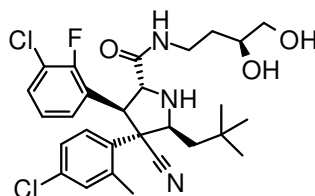


P. M. 463,38  $C_{24}H_{25}Cl_2FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 57b** (1,9 g, 3,7 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (2,1 g, 98 %).

### Ejemplo 57d

15 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



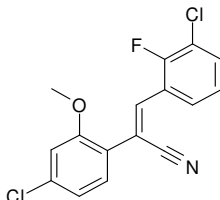
P. M. 550,50  $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_3$

20 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 57c** (0,4 g, 0,69 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,2 g, 1,4 mmol), HATU (0,4 g, 1,1 mmol) e *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0,8 g, 6,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,29 g, 76 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 550,2034, hallado: 550,2036.

### Ejemplo 58a

Preparación del intermedio (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-acrilonitrilo



P. M. 322,17  $C_{16}H_{10}Cl_2FNO$

40 **Etapa A** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 57 etapa A**, alcohol 4-cloro-2-metoxibencílico (Aldrich) (4,9 g, 28 mmol) se hizo reaccionar con cloruro de tionilo (20 ml) para dar cloruro de 4-cloro-2-metoxibencilo como un sólido blanco (5,1 g, 95 %).

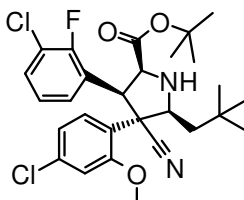
45 **Etapa B** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 57 etapa B**, cloruro de 4-cloro-2-metoxibencilo (5,1 g, 27 mmol) se hizo reaccionar con NaCN (3 g, 61 mmol) en etanol (40 ml) y agua (20 ml) a 100 °C durante 8 h para dar cianuro de 4-cloro-2-metoxibencilo como un aceite incoloro (1,8 g, 36 %)

**Etapa C** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1b**, cianuro de 4-cloro-2-metoxibencilo (1,8 g,

10 mmol) se hizo reaccionar con 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (2 g, 13 mmol), solución metanólica (25 % en peso) de metóxido de sodio (15 ml, 66 mmol) en metanol (50 ml) a 50 °C durante 2 h para dar (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-acrilonitrilo como un polvo blanco (2,1 g, 65 %).

5 **Ejemplo 58b**

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



10

P. M. 535,49

C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

15

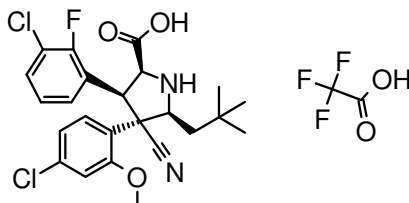
De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butílico del ácido [3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 1a** (2,1 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-acrilonitrilo (1,8 g, 5,6 mmol) preparado en el **ejemplo 58a**, AgF (1,7 g, 13 mmol), y trietilamina (2,8 g, 28 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 24 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (1,8 g, 60 %).

20

**Ejemplo 58c**

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

25



P. M. 479,38

C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

30

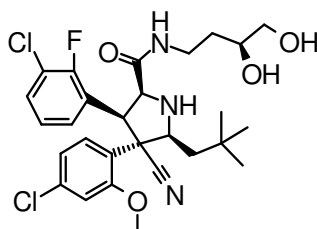
De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 58b** (1,3 g, 2,4 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (1,5 g, 100 %).

35

**Ejemplo 58d**

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

40



P. M. 566,50

C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

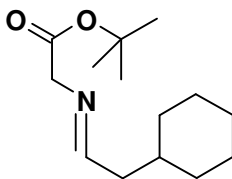


De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 58c** (0,4 g, 0,67 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,25 g, 1,7 mmol), HATU (0,4 g, 1,1 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,6 g, 4,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,23 g, 61 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 566,1983, hallado: 566,1983.

### Ejemplo 59a

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido [2-ciclohexil-et-(E)-ilidenamino]-acético

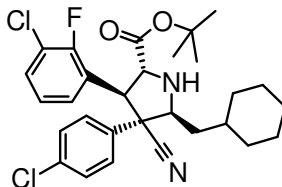


P. M. 239,36 C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *tert*-butílico de glicina (1,3 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con 2-ciclohexilacetaldehído (Betapharma) (1,3 g, 10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 5 h para dar éster *tert*-butílico del ácido [2-ciclohexil-et-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite incoloro (2,3 g, 96 %).

### Ejemplo 59b

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidin-2-carboxílico

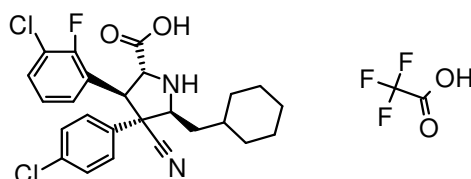


P. M. 531,50 C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butílico del ácido [2-ciclohexil-et-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 59a** (2,3 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-acrilonitrilo (1,9 g, 6,5 mmol) preparado en el **Ejemplo 26a**, AgF (1,7 g, 13 mmol), y trietilamina (2,6 g, 26 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (1,9 g, 55 %).

### Ejemplo 59c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidin-2-carboxílico

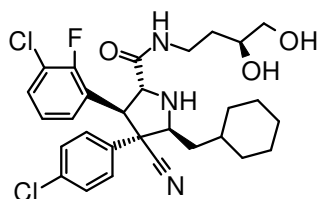


P. M. 475,39  $C_{25}H_{25}Cl_2FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$ 

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 59b** (1,9 g, 3,6 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (2,1 g, 99 %).

**Ejemplo 59d**

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidin-2-carboxílico

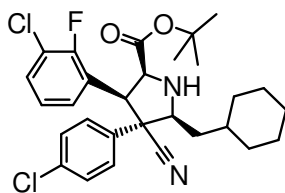
P. M. 562,51  $C_{29}H_{34}Cl_2FN_3O_3$ 

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 59c** (0,6 g, 1 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,3 g, 2 mmol), HATU (0,6 g, 1,6 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,9 g, 7 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,4 g, 71 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{29}H_{34}Cl_2FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 562,2034, hallado: 562,2033.

**Ejemplo 60a**

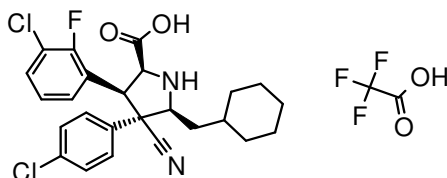
Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidin-2-carboxílico

P. M. 531,50  $C_{29}H_{33}Cl_2FN_2O_2$ 

En la preparación de éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidin-2-carboxílico como se describe en el **ejemplo 59b**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidin-2-carboxílico se obtuvo como producto secundario: una espuma blanca, rendimiento, 1 g, 29 %.

**Ejemplo 60b**

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidin-2-carboxílico

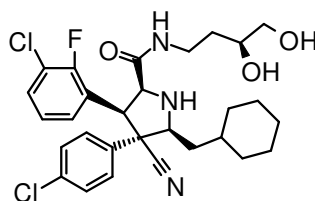


P. M. 475,39 C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *terc*-butilico del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 60a** (0,4 g, 0,75 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,46 g, 100 %).

### 10 Ejemplo 60c

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidin-2-carboxílico



15

P. M. 562,51 C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

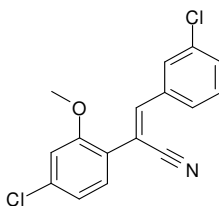
20 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 42e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 60b** (0,45 g, 0,75 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,23 g, 1,6 mmol), HATU (0,45 g, 1,2 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,9 g, 7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar

25 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-ciclohexilmetil-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,4 g, 95 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 562,2034, hallado: 562,2033.

### 30 Ejemplo 61a

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



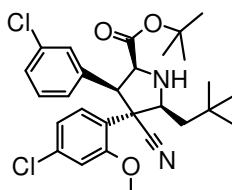
35

P. M. 304,18 C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NO

40 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1b**, el cianuro de 4-cloro-2-metoxibencilo (2 g, 10 mmol) preparado en el **ejemplo 58a etapa B** se hizo reaccionar con 3-clorobenzaldehído (2 g, 14 mmol), solución metanólica (25 % en peso) de metóxido de sodio (15 ml, 66 mmol) en metanol (50 ml) a 50 °C durante 5 h para dar (Z)-2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-acrilonitrilo como un polvo blanco (1,9 g, 63 %).

### Ejemplo 61b

45 Preparación del intermedio éster *terc*-butilico del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



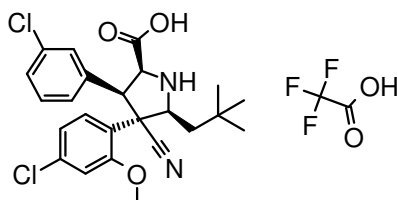
P. M. 517,50

 $C_{28}H_{34}Cl_2N_2O_3$ 

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butílico del ácido [3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 1a** (2,1 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-acrilonitrilo (1,8 g, 5,9 mmol) preparado en el **ejemplo 61a**, AgF (1,7 g, 13 mmol), y trietilamina (2,8 g, 28 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 24 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (1,8 g, 60 %).

**Ejemplo 61c**

- 15 Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



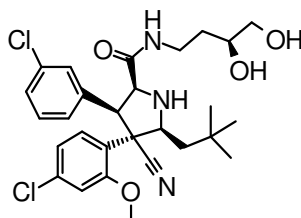
P. M. 461,39

 $C_{24}H_{26}Cl_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$ 

- 20 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 61b** (2 g, 3,9 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (2,2 g, 98 %).

**Ejemplo 61d**

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



P. M. 548,51

 $C_{28}H_{35}Cl_2N_3O_4$ 

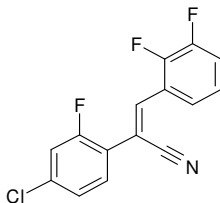
- 35 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 61c** (0,2 g, 0,35 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,15 g, 1,0 mmol), HATU (0,24 g, 0,63 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,3 ml, 1,7 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,15 g, 84 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{28}H_{35}Cl_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$ : 548,2078, hallado: 548,2077.

**Ejemplo 62a**

Preparación del intermedio (Z)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(2,3-difluoro-fenil)-acrilonitrilo

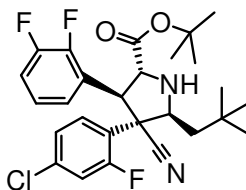
5

P. M. 293,68  $C_{15}H_7ClF_3N$ 

10 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1b**, 4-cloro-2-fluorofenilacetronitrilo (4,5 g, 26 mmol) se hizo reaccionar con 2,3-difluorobenzaldehído (Aldrich) (4,5 g, 32 mmol), solución metanólica (25 % en peso) de metóxido de sodio (6,3 g, 29 mmol) en metanol (135 ml) a 50 °C durante 3 h para dar (Z)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(2,3-difluoro-fenil)-acrilonitrilo como un polvo blanco (6,85 g, 88 %).

**Ejemplo 62b**Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluoro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

20

P. M. 507,00  $C_{27}H_{30}ClF_3N_2O_2$ 

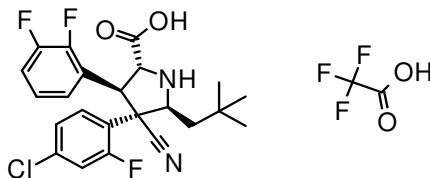
25 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *terc*-butílico del ácido [3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 1a** (2,1 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(2,3-difluoro-fenil)-acrilonitrilo (2,3 g, 8 mmol) preparado en el **ejemplo 62a**, AgF (1,5 g, 12 mmol), y trietilamina (2,7 ml, 20 mmol) en diclorometano (120 ml) a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluoro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (1,8 g, 44 %).

30

**Ejemplo 62c**

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluoro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

35

P. M. 450,89  $C_{23}H_{22}ClF_3N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$ 

40 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluoro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 62b** (1,8 g, 3,6 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluoro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (2 g, 100 %).

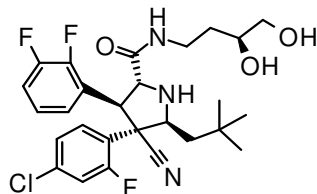
45

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{23}H_{22}ClF_3N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ : 451,1395, hallado: 451,1394.

**Ejemplo 62d**

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluoro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

5



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

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluoro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 62c** (0,47 g, 0,83 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,36 g, 2,5 mmol), HATU (0,57 g, 1,49 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,72 ml, 4,2 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluoro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,26 g, 58 %).

15

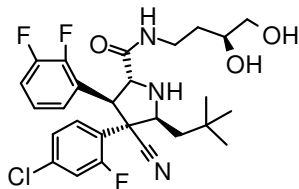
20

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 538,2079, hallado: 538,2077.

**Ejemplo 62e**

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluoro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

25



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

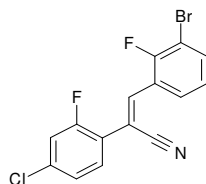
((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluoro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,22 g) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluoro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (87 mg, 40 %) y ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-3-(2,3-difluoro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (87 mg, 40 %).

35

**Ejemplo 63a**

Preparación del intermedio (Z)-3-(3-bromo-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo

40



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

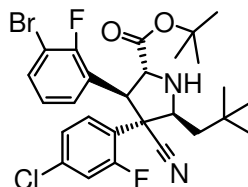
De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1b**, 4-cloro-2-fluorofenilacetonitrilo (1,39 g, 8,2 mmol) se hizo reaccionar con 3-bromo-2-fluorobenzaldehído (Apollo) (2 g, 9,9 mmol), solución metanólica (25 % en peso) de metóxido de sodio (2 g, 9 mmol) en metanol (40 ml) a 50 °C durante 3 h para dar (Z)-3-(3-bromo-2-fluoro-fenil)-2-(4-

45

cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo como un polvo blanco (2,3 g, 79 %).

### Ejemplo 63b

- 5 Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

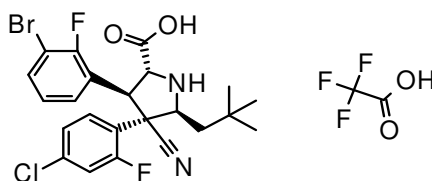


10 P. M. 567,91  $C_{27}H_{30}BrClF_2N_2O_2$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *terc*-butílico del ácido [3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 1a** (2,1 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-bromo-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (2,3 g, 6,5 mmol) preparado en el **ejemplo 63a**, AgF (1,5 g, 12 mmol), y trietilamina (2,7 ml, 20 mmol) en diclorometano (120 ml) a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (2 g, 54 %).

### Ejemplo 63c

- 20 Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



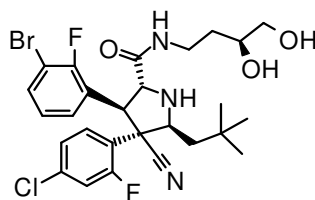
25 P. M. 511,80  $C_{23}H_{22}BrClF_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1d**, el éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 63b** (2 g, 3,5 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (2,1 g, 95 %).

35 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{23}H_{22}BrClF_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ : 511,0594, hallado: 511,0595.

### Ejemplo 63d

- 40 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



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

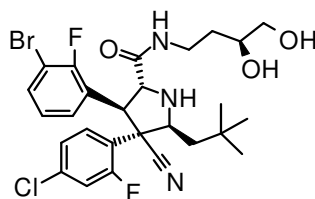
45 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 63c** (0,51 g, 0,83 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-

etilamina (0,36 g, 2,5 mmol), HATU (0,57 g, 1,49 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,72 ml, 4,2 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,2 g, 40 %).

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{27}H_{31}BrClF_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 598,1278, hallado: 598,1278.

### Ejemplo 63e

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

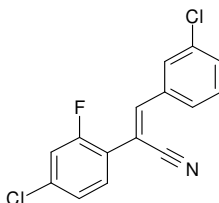


P. M. 598,91  $C_{27}H_{31}BrClF_2N_3O_3$

La ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,15 g) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-bromo-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (66 mg, 44 %) y ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-bromo-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (70 mg, 47 %).

### Ejemplo 64a

Preparación del intermedio (Z)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-acrilonitrilo

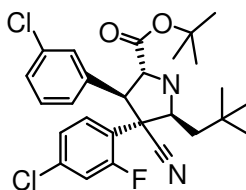


P. M. 292,14  $C_{15}H_8Cl_2FN$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1b**, 4-cloro-2-fluorofenilacetronitrilo (4,5 g, 26 mmol) se hizo reaccionar con 3-clorobenzaldehído (Aldrich) (4,4 g, 32 mmol), solución metanólica (25 % en peso) de metóxido de sodio (6,6 ml, 29 mmol) en metanol (150 ml) a 50 °C durante 3 h para dar (Z)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-acrilonitrilo como un polvo blanco (6,5 g, 84 %).

### Ejemplo 64b

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



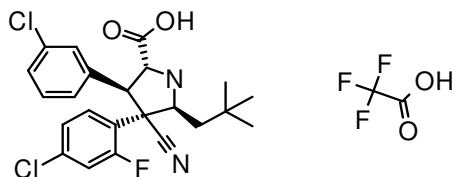
P. M. 505,46  $C_{27}H_{31}Cl_2FN_2O_2$



De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butílico del ácido [3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 1a** (2,1 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-acrilonitrilo (2,3 g, 8 mmol) preparado en el **ejemplo 64a**, AgF (1,5 g, 12 mmol), y trietilamina (2,7 ml, 20 mmol) en diclorometano (120 ml) a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (1,02 g, 25 %).

#### Ejemplo 64c

10 Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



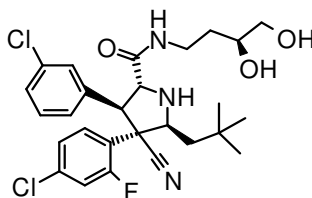
15 P. M. 449,36  $C_{23}H_{23}Cl_2FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1d**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 64b** (1 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,88 g, 79 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{23}H_{23}Cl_2FN_2O_2 + H [(M+H)^+]$ : 449,1194, hallado: 449,1194.

#### 25 Ejemplo 64d

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



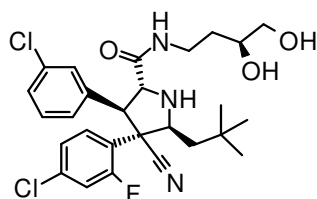
30 P. M. 536,47  $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 64c** (0,46 g, 0,83 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,36 g, 2,5 mmol), HATU (0,57 g, 1,5 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,72 ml, 4,2 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,21 g, 48 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 536,1878, hallado: 536,1877.

#### 45 Ejemplo 64e

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



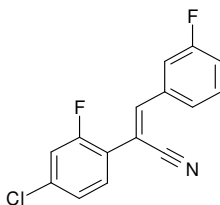
P. M. 536,47

 $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$ 

- 5 La ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,15 g) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (71 mg, 47 %) y ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido del ácido (2S,3S,4S,5R)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (70 mg, 47 %).

**Ejemplo 65a**

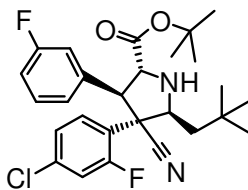
Preparación del intermedio (Z)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-fluoro-fenil)-acrilonitrilo



P. M. 275,69

 $C_{15}H_8ClF_2N$ 

- 20 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1b**, 4-cloro-2-fluorofenilacetnitrilo (3,27 g, 19 mmol) se hizo reaccionar con 3-fluorobenzaldehído (Aldrich) (2,87 g, 23 mmol), solución metanólica (25 % en peso) de metóxido de sodio (4,83 ml, 21 mmol) en metanol (90 ml) a 50 °C durante 3 h para dar (Z)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-fluoro-fenil)-acrilonitrilo como un polvo blanco (5,2 g, 98 %).

**Ejemplo 65b**Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-3-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-2-carboxílico

P. M. 489,01

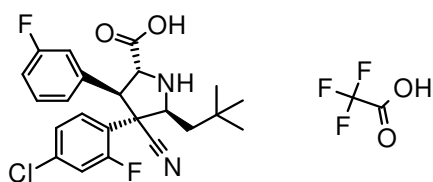
 $C_{27}H_{31}ClF_2N_2O_2$ 

- 35 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butílico del ácido [3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 1a** (2,1 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (2,2 g, 8 mmol) preparado en el **ejemplo 65a**, AgF (1,5 g, 12 mmol), y trietilamina (2,7 ml, 20 mmol) en diclorometano (120 ml) a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-3-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (1,02 g, 26 %).

**Ejemplo 65c**

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-3-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-2-carboxílico

45



P. M. 432,90

 $C_{23}H_{23}ClF_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$ 

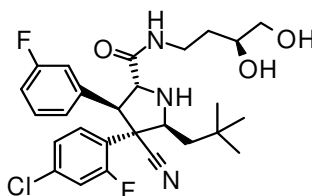
5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1d**, el éster *terc*-butílico del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-3-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 65b** (1 g, 2,1 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-3-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (1 g, 88 %).

10

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{23}H_{23}ClF_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$ : 433,1489, hallado: 433,1487.

**Ejemplo 65d**

15 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-3-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-2-carboxílico



20

P. M. 520,02

 $C_{27}H_{32}ClF_2N_3O_3$ 

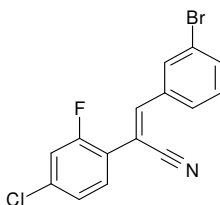
De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-3-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 65c** (0,46 g, 0,83 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,36 g, 2,5 mmol), HATU (0,57 g, 1,5 mmol) e *iPr*<sub>2</sub>NEt (0,72 ml, 4,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahydrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-3-(3-fluoro-fenil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,21 g, 48 %).

30

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{27}H_{32}ClF_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 520,2173, hallado: 520,2171.

**Ejemplo 66a**

35 Preparación del intermedio (Z)-3-(3-bromo-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo



40

P. M. 336,59

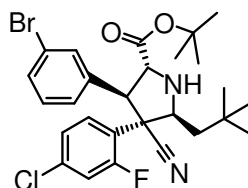
 $C_{15}H_8BrClFN$ 

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1b**, 4-cloro-2-fluorofenilacetonitrilo (1,9 g, 11 mmol) se hizo reaccionar con 3-bromobenzaldehído (Aldrich) (1,57 ml, 13,4 mmol), solución metanólica (25 % en peso) de metóxido de sodio (2,8 ml, 12 mmol) en metanol (50 ml) a 50 °C durante 3 h para dar (Z)-3-(3-bromo-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo como un polvo blanco (2,3 g, 60 %).

45

**Ejemplo 66b**

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



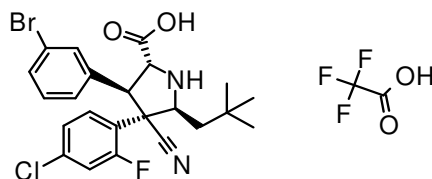
5

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

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butílico del ácido [3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 1a** (2,1 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-bromo-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (2 g, 5,9 mmol) preparado en el **ejemplo 66a**, AgF (1,5 g, 12 mmol), y trietilamina (2,7 ml, 20 mmol) en diclorometano (120 ml) a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (1,3 g, 40 %).

### 15 Ejemplo 66c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



20

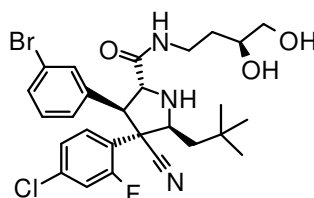
P. M. 493,81  $C_{23}H_{23}BrClFN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 66b** (1,2 g, 2,2 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (1,1 g, 83 %).

30 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{23}H_{23}BrClFN_2O_2 + H [(M+H)^+]$ : 493,0688, hallado: 493,0688.

### Ejemplo 66d

35 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



40

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

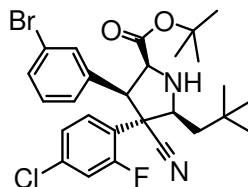
De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 66c** (0,5 g, 0,83 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,36 g, 2,5 mmol), HATU (0,57 g, 1,49 mmol) e *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0,72 ml, 4,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,26 g, 55 %).

45

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>BrClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 580,1373, hallado: 580,1372.

### Ejemplo 67a

5 Preparación del intermedio éster *tert*-butilico del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



10

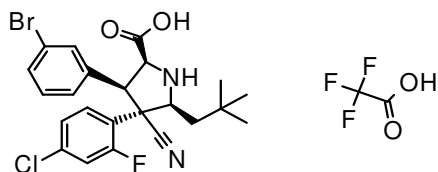
P. M. 549,92 C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>BrClFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

15 En la preparación de éster *tert*-butilico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como se describe en el **ejemplo 66b**, el éster *tert*-butilico del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico se obtuvo como producto secundario: una espuma blanca (1,2 g, 37 %).

15

### Ejemplo 67b

20 Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



25

P. M. 493,81 C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>BrClFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

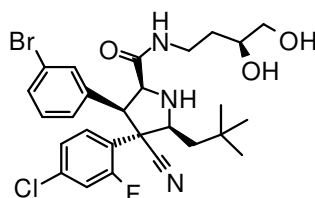
30 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butilico del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 67a** (1,3 g, 2,4 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (1,2 g, 83 %).

30

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>BrClFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 493,0688, hallado: 493,0689.

### Ejemplo 67c

35 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



40

P. M. 580,92 C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>BrClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

45 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 67b** (0,5 g, 0,83 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,36 g, 2,5 mmol), HATU (0,57 g, 1,49 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,72 ml, 4,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente

45

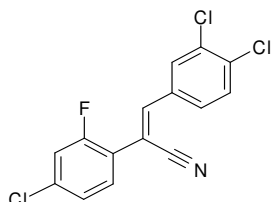
durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,21 g, 44 %).

5 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>BrClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 580,1373, hallado: 580,1372.

### Ejemplo 68a

Preparación del intermedio (Z)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acrilonitrilo

10

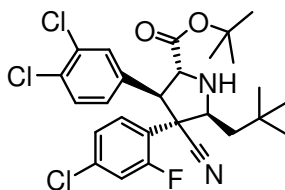


P. M. 326,59 C<sub>15</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>3</sub>FN

15 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1b**, 4-cloro-2-fluorofenil acetonitrilo (4,5 g, 26 mmol) se hizo reaccionar con 3,4-diclorobenzaldehído (Aldrich) (5,5 g, 32 mmol), solución metanólica (25 % en peso) de metóxido de sodio (6,6 ml, 29 mmol) en metanol (150 ml) a 50 °C durante 3 h para dar (Z)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acrilonitrilo como un polvo blanco (6,5 g, 76 %).

### 20 Ejemplo 68b

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-3-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



25

P. M. 539,91 C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

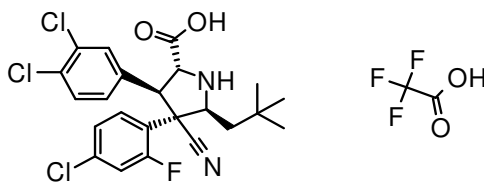
30 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butílico del ácido [3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 1a** (2,1 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3,4-dicloro-fenil)-acrilonitrilo (2,6 g, 8 mmol) preparado en el **ejemplo 68a**, AgF (1,5 g, 12 mmol), y trietilamina (2,7 ml, 20 mmol) en diclorometano (120 ml) a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-3-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (1,7 g, 39 %).

35

### Ejemplo 68c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-3-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

40



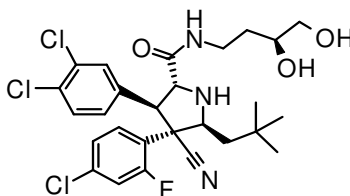
P. M. 483,80 C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

45 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-3-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 68b** (1,7 g, 3,1 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura

ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-3-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (1,8 g, 96 %).

### Ejemplo 68d

5 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-3-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



10

P. M. 570,92

$C_{27}H_{31}Cl_3FN_3O_3$

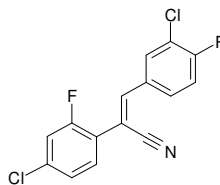
15 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-3-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 68c** (0,5 g, 0,84 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,36 g, 2,5 mmol), HATU (0,57 g, 1,5 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,72 ml, 4,2 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-3-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,28 g, 59 %).

20

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{27}H_{31}Cl_3FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 570,1488, hallado: 570,1489.

### Ejemplo 69a

25 Preparación del intermedio (Z)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo



30

P. M. 308,99

$C_{15}H_7Cl_2F_2N$

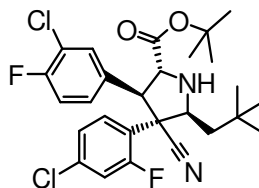
35 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1b**, 4-cloro-2-fluorofenilacetonitrilo (3,3 g, 19 mmol) se hizo reaccionar con 4-cloro-3-fluorobenzaldehído (Aldrich) (3,65 g, 23 mmol), solución metanólica (25 % en peso) de metóxido de sodio (4,8 ml, 21 mmol) en metanol (90 ml) a 50 °C durante 3 h para dar (Z)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo como un polvo blanco (3 g, 50 %).

35

### Ejemplo 69b

40 Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

40



P. M. 523,46

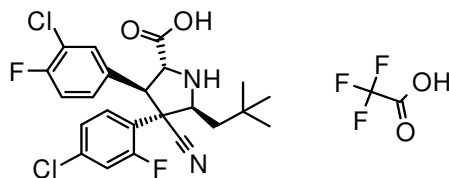
$C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2$

45 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butílico del ácido [3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 1a** (2,1 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (2,5 g, 8 mmol) preparado en el **ejemplo 69a**, AgF (1,5 g, 12 mmol), y

trietilamina (2,7 ml, 20 mmol) en diclorometano (120 ml) a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (1 g, 24 %).

### 5 Ejemplo 69c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



10

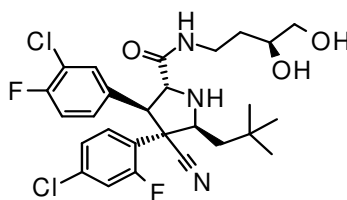
P. M. 467,35  $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 69b** (1 g, 1,9 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (1 g, 90 %).

15

### 20 Ejemplo 69d

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



25

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

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 69c** (0,28 g, 0,48 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,21 g, 1,44 mmol), HATU (0,33 g, 0,87 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,42 ml, 2,4 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahydrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,18 g, 77 %).

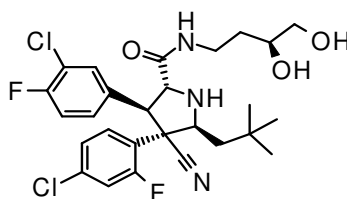
30

35

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{27}H_{31}Cl_2FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 554,1784, hallado: 554,1785.

### 40 Ejemplo 69e

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



45

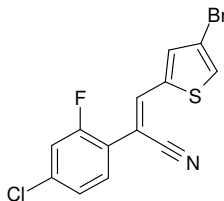
P. M. 554,46  $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$



La ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,14 g) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (61 mg, 44 %) y ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (61 mg, 44 %).

### Ejemplo 70a

Preparación del intermedio (Z)-3-(4-bromo-tiofen-2-il)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo

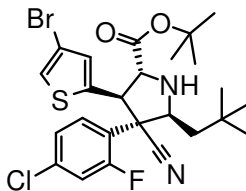


P. M. 342,62  $C_{13}H_6BrClFNS$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1b**, 4-cloro-2-fluorofenilacetnitrilo (4,05 g, 24 mmol) se hizo reaccionar con 4-bromo-2-tiofenocarboxaldehído (Aldrich) (6,08 g, 29 mmol), solución metanólica (25 % en peso) de metóxido de sodio (6 ml, 26 mmol) en metanol (90 ml) a 50 °C durante 3 h para dar (Z)-3-(4-bromo-tiofen-2-il)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo como un sólido amarillo claro (5,2 g, 64 %).

### Ejemplo 70b

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

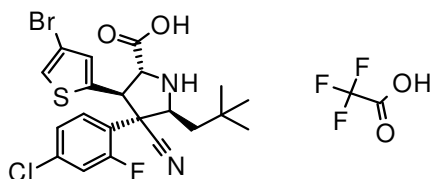


P. M. 555,94  $C_{25}H_{29}BrClF_2N_2O_2S$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butílico del ácido [3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 1a** (2,1 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(4-bromo-tiofen-2-il)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (2,7 g, 8 mmol) preparado en el **ejemplo 70a**, AgF (1,5 g, 12 mmol), y trietilamina (2,7 ml, 20 mmol) en diclorometano (120 ml) a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (0,9 g, 20 %).

### Ejemplo 70c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



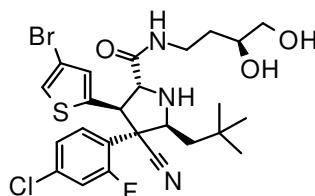
P. M. 499,83  $C_{21}H_{21}BrClF_2N_2O_2S \cdot C_2HF_3O_2$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-

(4-bromo-tiofen-2-il)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 70b** (0,9 g, 1,6 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido azul claro (0,9 g, 92 %).

### Ejemplo 70d

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 586,95

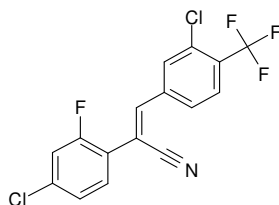
$C_{25}H_{30}BrClFN_3O_3$

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 70c** (0,2 g, 0,33 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,14 g, 1 mmol), HATU (0,22 g, 0,58 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,28 ml, 1,63 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-bromo-tiofen-2-il)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,15 g, 80 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{25}H_{30}BrClFN_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 586,0937, hallado: 586,0935.

### Ejemplo 71a

Preparación del intermedio (Z)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrilonitrilo



P. M. 360,14

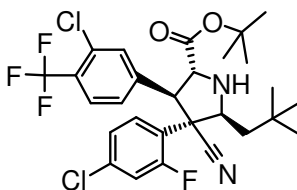
$C_{16}H_7Cl_2F_4N$

**Etapa A** Una mezcla de alcohol 3-cloro-4-(trifluorometil)bencílico (Synquest) (4,77 g, 23 mmol) y  $MnO_2$  activado (19,5 g, 230 mmol) en 1,2-dicloroetano (80 ml) se calentó y se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho corto de Celite. El Celite se lavó con diclorometano y acetato de etilo. Los filtrados se combinaron, se concentró, se secó a presión reducida para dar 3-cloro-4-(trifluorometil)benzaldehído como un aceite amarillo claro (2,8 g, 60 %).

**Etapa B** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1b**, cianuro de 4-cloro-2-metilbencilo (1,9 g, 11 mmol) se hizo reaccionar con 3-cloro-4-(trifluorometil)benzaldehído (2,8 g, 14 mmol), solución metanólica (25 % en peso) de metóxido de sodio (2,8 ml, 12 mmol) en metanol (50 ml) a 50 °C durante 5 h para dar (Z)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrilonitrilo como un sólido amarillo (2,45 g, 61 %).

### Ejemplo 71b

Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

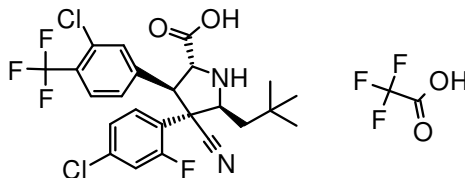


P. M. 573,46  $C_{28}H_{30}Cl_2F_4N_2O_2$

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en el **Ejemplo 1c**, el éster *tert*-butílico del ácido [3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 1a** (2,1 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-acrilonitrilo (2,5 g, 6,9 mmol) preparado en el **ejemplo 71a**, AgF (1 g, 8 mmol), y trietilamina (2,4 ml, 17 mmol) en diclorometano (120 ml) a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (1,2 g, 30 %).

### Ejemplo 70c

- 15 Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

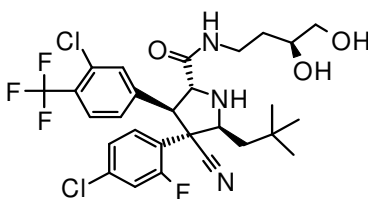


P. M. 517,35  $C_{24}H_{22}Cl_2F_4N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

- 20 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 70b** (1,2 g, 2,1 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como sólido (1,1 g, 83 %).

### Ejemplo 71d

- 30 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



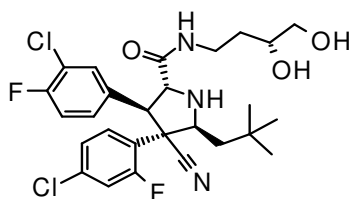
P. M. 604,47  $C_{28}H_{31}Cl_2F_4N_3O_3$

- 35 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-4-trifluorometil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 71c** (0,22 g, 0,35 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,15 g, 1,05 mmol), HATU (0,24 g, 0,63 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,3 ml, 1,74 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahydrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,14 g, 73 %).

- 45 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{28}H_{31}Cl_2F_4N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 604,1752, hallado: 604,1748.

### Ejemplo 72a

Preparación de ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



5

P. M. 554,46

 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$ 

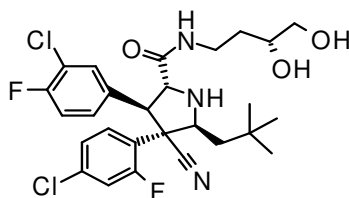
**Etapas A** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3a Etapas A a C**, (4R)-(-)-4-(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (Aldrich) (4,91 g, 33,6 mmol) se hizo reaccionar con cloruro de metanosulfonilo (3,12 ml, 40,3 mmol) y trietilamina (9,34 ml, 67 mmol) en diclorometano, a continuación se hizo reaccionar con  $NaN_3$  (10,7 g, 0,16 mol) en N,N-dimetilformamida, a continuación se trató con  $PtO_2$  y  $H_2$  (345 kPa, 50 psi) en acetato de etilo para dar 2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina como un aceite marrón (4,4 g, 90 % para tres etapas).

**Etapas B** De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 69c** (0,2 g, 0,48 mmol) se hizo reaccionar con 2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,15 g, 1,0 mmol), HATU (0,23 g, 0,62 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,3 ml, 1,72 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,11 g, 74 %).

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{27}H_{31}Cl_2FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 554,1784, hallado: 554,1786.

### 25 Ejemplo 72b

Preparación de ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



30

P. M. 554,46

 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$ 

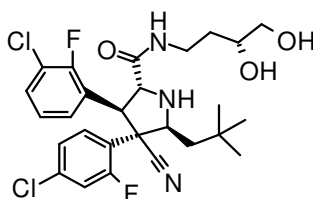
La ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (80 mg) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (35 mg, 44 %) y ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3S,4S,5R)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (35 mg, 44 %).

40

### Ejemplo 73a

Preparación de ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

45

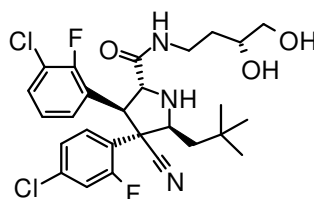


P. M. 554,46  $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$ 

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 72a**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 53b** (0,44 g, 0,769 mmol) se hizo reaccionar con 2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,33 g, 2,3 mmol), HATU (0,52 g, 1,36 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,66 ml, 3,8 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,29 g, 68 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 554,1784, hallado: 554,1783.**Ejemplo 73b**

Preparación de ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



20

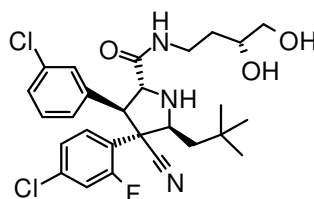
P. M. 554,46  $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$ 

La ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,28 g) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (109 mg, 39 %) y ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (109 mg, 39 %).

25

**Ejemplo 74**

Preparación de ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



35

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

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 72a**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,2 g, 0,36 mmol) se hizo reaccionar con 2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,15 g, 1,07 mmol), HATU (0,24 g, 0,64 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,31 ml, 1,78 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,1 g, 54 %).

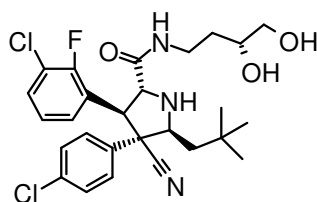
40

45

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 536,1878, hallado: 536,1880.**Ejemplo 75**

Preparación de ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

50



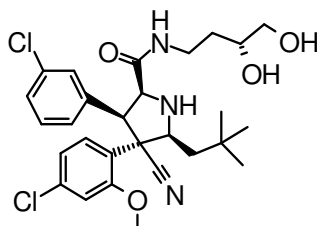
P. M. 536,47  $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 72a**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,2 g, 0,36mmol) se hizo reaccionar con 2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,15 g, 1,07 mmol), HATU (0,24 g, 0,64 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,31 g, 1,78 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,1 g, 54 %).

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 536,1878, hallado: 536,1880.

### 15 Ejemplo 76

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



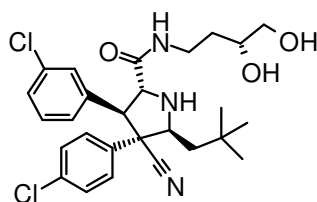
P. M. 548,51  $C_{28}H_{35}Cl_2N_3O_4$

- 25 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 72a**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,2 g, 0,35 mmol) se hizo reaccionar con 2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,15 g, 1,0 mmol), HATU (0,24 g, 0,63 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,3 ml, 1,7 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,1 g, 57 %).

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{28}H_{35}Cl_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$ : 548,2078, hallado: 548,2074.

### 35 Ejemplo 77

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



P. M. 518,48  $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3$

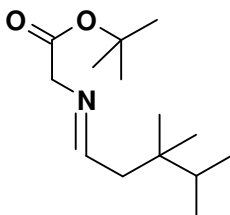
- 45 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 72a**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,2 g, 0,37 mmol) se hizo reaccionar con 2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,159 g, 1,1 mmol), HATU (0,25 g, 0,66 mmol) e

iPr<sub>2</sub>NEt (0,32 ml, 1,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidín-2-carboxílico como un sólido blanco (0,15 g, 81 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 518,1972, hallado: 518,1972.

### Ejemplo 78a

Preparación del intermedio éster *tert*-butilico del ácido [3,3,4-trimetil-pent-(E)-ilidenamino]-acético



P. M. 241,38 C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>

**Etapa A** A una solución de 3,3-dimetilacrilato de etilo (Aldrich) (6,98 g, 54 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml) se añadió clorotrimetilsilano (12 ml, 70 mmol), CuI (1,5 g, 8 mmol) en nitrógeno. La mezcla se agitó y la temperatura se enfrió hasta -20 °C. A la mezcla en agitación se añadió lentamente una solución en tetrahidrofurano (2 N) de cloruro de isopropilmagnesio (40 ml, 80 mmol) durante un periodo de 30 min mientras se mantenía la temperatura por debajo de -10 °C. Después de que se finalizara la adición, la mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 0 °C y se agitó a 0 °C durante 3 h. Se añadió solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl para desactivar la reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y éter etílico. Las capas orgánicas se combinaron, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:20, 1:10) para dar éster etílico del ácido 3,3,4-trimetil-pentanoico como un aceite incoloro (7 g, 75 %).

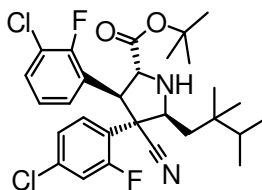
**Etapa B** A una solución de éster etílico del ácido 3,3,4-trimetil-pentanoico (7 g, 41 mmol) en éter etílico anhidro (100 ml) a 0 °C se le añadió una solución de éter etílico (1 M) de LiAlH<sub>4</sub> (67 ml, 67 mmol) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, a continuación se vertió en agua helada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, solución acuosa de HCl, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar 3,3,4-trimetil-pentan-1-ol como un aceite incoloro (5,4 g, 100 %).

**Etapa C** A una solución de 3,3,4-trimetil-pentan-1-ol (5,4 g, 41 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (22 g, 52 mmol) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió solución acuosa de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> para desactivar la reacción. Las capas orgánicas se separaron, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:30) para dar 3,3,4-trimetil-pentanal como un aceite incoloro (rendimiento: 1,1 g, 21 %).

**Etapa D** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *tert*-butilico de glicina (1g, 7,7 mmol) se hizo reaccionar con 3,3,4-trimetil-pentanal (1,1 g, 8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 5 h para dar éster *tert*-butilico del ácido [3,3,4-trimetil-pent-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite incoloro (1,5 g, 80 %).

### Ejemplo 78b

Preparación del intermedio éster *tert*-butilico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidín-2-carboxílico



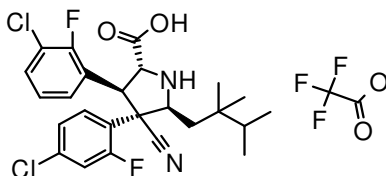
P. M. 555,51 C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butilico del ácido [3,3,4-trimetil-pent-(E)-

ilidenamino]acético preparado en el **ejemplo 78a** (1,5 g, 6,2 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acilonitrilo (1,1 g, 3,5 mmol) preparado en el **ejemplo 52a**, AgF (1,2 g, 9,5 mmol), y trietilamina (2 g, 20 mmol) en diclorometano (150 ml) a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (1,1 g, 56 %).

### Ejemplo 78c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico

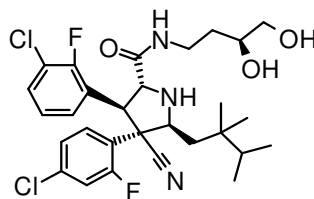


P. M. 495,40  $C_{25}H_{26}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 78b** (1,1 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanquecino (1,1 g, 91 %).

### Ejemplo 78d

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico



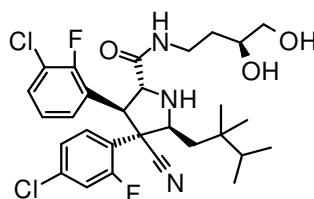
P. M. 582,52  $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c y 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 78c** (0,55 g, 0,9 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,39 g, 2,7 mmol), HATU (0,62 g, 1,6 mmol),  $iPr_2NEt$  (0,78 ml, 4,5 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,32 g, 62 %).

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 582,2097, hallado: 582,2095.

### Ejemplo 78e

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico





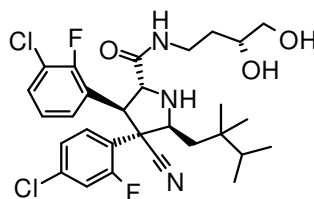
P. M. 582,52

 $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$ 

La ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,25 g) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (0,1 g, 40 %) y ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (0,1 g, 40 %).

### 10 Ejemplo 79a

Preparación de ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico



15

P. M. 582,52

 $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$ 

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 72a**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 78c** (0,55 g, 0,9 mmol) se hizo reaccionar con 2-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,39 g, 2,7 mmol), HATU (0,62 g, 1,6 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,78 ml, 4,5 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,3 g, 58 %).

20

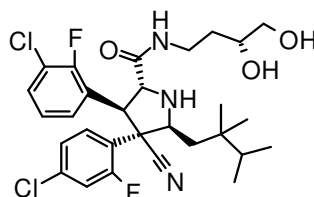
25

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 582,2097, hallado: 582,2094.

### 30 Ejemplo 79b

30

Preparación de ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico



35

P. M. 582,52

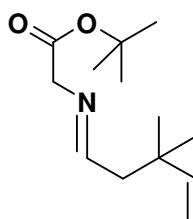
 $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$ 

La ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,29 g) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (0,12 g, 41 %) y ((R)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2,3-trimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (0,12 g, 41 %).

40

### 45 Ejemplo 80a

Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido [3,3-dimetil-pent-4-en-(E)-ilidenamino]-acético



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

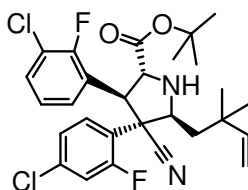
5 **Etapa A** A una solución de 3,3-dimetil-4-pentenoato de metilo (Aldrich) (6,1 g, 43 mmol) en éter etílico anhidro (100 ml) a 0 °C se le añadió una solución en tetrahidrofurano (2 M) de  $LiAlH_4$  (32 ml, 64 mmol) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, a continuación se vertió en agua helada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, solución acuosa de HCl, salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró para dar 3,3-dimetil-pent-4-en-1-ol como un aceite incoloro (4,8 g, 98 %).

10 **Etapa B** A una solución de cloruro de oxalilo (5,9 g, 46 mmol) (Aldrich) en diclorometano (60 ml) a -78 °C se le añadió la solución de dimetilsulfóxido (6,6 ml, 92 mmol) en diclorometano gota a gota. Después de 5 min, la solución de 3,3-dimetil-pent-4-en-1-ol (4,8 g, 42 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadió trietilamina (21 ml, 0,15 mol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadió el agua. Las capas orgánicas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con 10 % de HCl,  $NaHCO_3$  saturado, salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró para dar 3,3-dimetil-pent-4-enal como un aceite incoloro (rendimiento: 3,2 g, 68 %).

20 **Etapa C.** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *tert*-butílico de glicina (1,3 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con 3,3-dimetil-pent-4-enal (1,2 g, 11 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *tert*-butílico del ácido [3,3-dimetil-pent-4-en-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite incoloro (2,1 g, 93 %).

### 25 Ejemplo 80b

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidin-2-carboxílico



30

P. M. 535,47  $C_{28}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2$

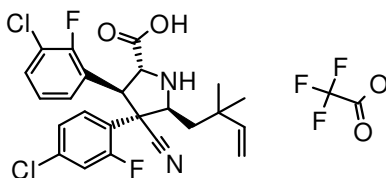
35 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butílico del ácido [3,3-dimetil-pent-4-en-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 80a** (2,1 g, 9,3 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (2 g, 6,4 mmol) preparado en el **Ejemplo 52a**, AgF (0,9 g, 7,1 mmol), y trietilamina (1,5 g, 15 mmol) en diclorometano (150 ml) a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (0,98 g, 56 %).

40

### Ejemplo 80c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidin-2-carboxílico

45

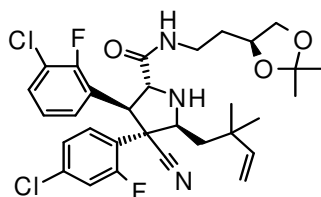


P. M. 479,36  $C_{24}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$ 

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *terc*-butilico del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 80b** (1,0 g, 1,7 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (1,0 g, 91 %).

**10 Ejemplo 80d**

Preparación del intermedio [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidin-2-carboxílico



15

P. M. 606,55  $C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$ 

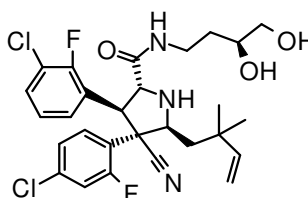
De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 42c**, la sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 80c** (1,0 g, 1,69 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,73 g, 5,0 mmol), HATU (1,15 g, 3 mmol) e *iPr*<sub>2</sub>NEt (1,46 ml, 8,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h para dar [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,82 g, 80 %).

25

**Ejemplo 80e**

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidin-2-carboxílico

30

P. M. 566,47  $C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$ 

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 42d**, la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 80d** (0,36 g, 0,59 mmol) se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl (1 N, 1 ml) en tetrahydrofurano (10 ml) a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,32 g, 95 %).

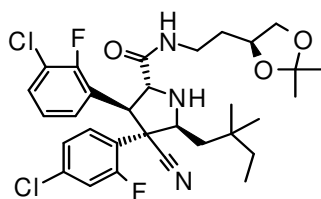
40

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 566,1784, hallado: 566,1786.

**Ejemplo 81a**

45

Preparación del intermedio [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidin-2-carboxílico



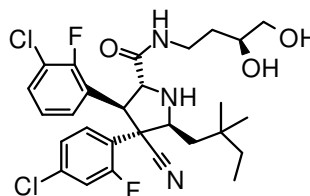
P. M. 608,56

 $C_{31}H_{37}Cl_2F_2N_3O_3$ 

- 5 Una suspensión de [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 80d** (0,4 g, 0,65 mmol) y  $PtO_2$  (0,2 g) en acetato de etilo (15 ml) se agitó con fuerza en atmósfera de  $H_2$  (207 kPa, 30 psi) durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite, y el filtrado se concentró para dar [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidin-2-carboxílico como una goma blanca (0,33 g, 83 %).

**Ejemplo 81b**

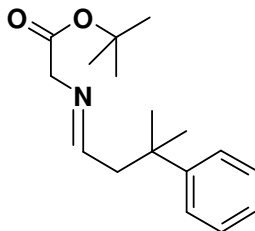
- 15 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 568,49

 $C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$ 

- 20 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 42d**, la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 81a** (0,41 g, 0,67 mmol) se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl (1 N, 1 ml) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-but-3-enil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,38 g, 99 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 568,1940, hallado: 568,1942.**Ejemplo 82a**Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido [3-metil-3-fenil-but-(E)-ilidenamino]-acético

35

P. M. 275,39

 $C_{17}H_{25}NO_2$ 

- 40 **Etapa A** A una solución de ácido 3-metil-3-fenilbutanoico (ChemBridge) (4,46 g, 25 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) a 0 °C se le añadió una solución en tetrahidrofurano (1 M) de  $BH_3 \cdot THF$  (Aldrich, 50 ml, 50 mmol) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, a continuación se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, solución acuosa de HCl, salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró para dar 3-metil-3-fenilbutan-1-ol como un aceite incoloro (4,1 g, 100 %).

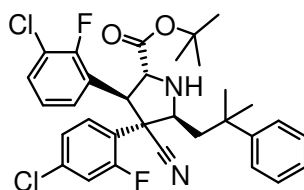
- 45 **Etapa B** A una solución de cloruro de oxalilo (1,7 g, 13 mmol) (Aldrich) en diclorometano (50 ml) a -78 °C se le

añadió la solución de dimetilsulfóxido (1,9 ml, 27 mmol) en diclorometano (10 ml) gota a gota. Después de 5 min, la solución de 3-metil-3-fenil-butan-1-ol (2 g, 12 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadió trietilamina (6,1 ml, 44 mol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadió el agua. Las capas orgánicas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con 10 % de HCl, NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar 3-metil-3-fenil-butilaldehído como un aceite incoloro (rendimiento: 1,8 g, 90 %).

**Etapa C** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *terc*-butílico de glicina (1,3 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con 3-metil-3-fenil-butilaldehído (1,8 g, 11 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *terc*-butílico del ácido [3-metil-3-fenil-but-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite incoloro (2,3 g, 93 %).

### Ejemplo 82b

Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-metil-2-fenil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



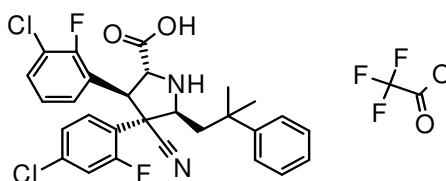
P. M. 585,53

C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *terc*-butílico del ácido [3-metil-3-fenil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 82a** (2,3 g, 8,3 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (2,4 g, 7,7 mmol) preparado en el **Ejemplo 52a**, AgF (0,7 g, 5,5mmol), y trietilamina (2,1 g, 21 mmol) en diclorometano (150 ml) a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-metil-2-fenil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (1 g, 22 %).

### Ejemplo 82c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-metil-2-fenil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



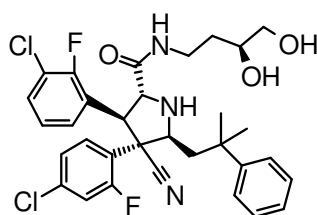
P. M. 529,42

C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-metil-2-fenil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 82b** (1,0 g, 1,7 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-metil-2-fenil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (1,0 g, 91 %).

### Ejemplo 82d

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-metil-2-fenil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



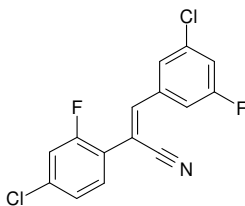
P. M. 616,53

 $C_{32}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$ 

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-metil-2-fenil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 82c** (0,35 g, 0,54 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,24 g, 1,62 mmol), HATU (0,37 g, 0,98 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,47 ml, 2,7 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-metil-2-fenil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,21 g, 66 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{32}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 616,1940, hallado: 616,1939.**Ejemplo 83a**

Preparación del intermedio (Z)-3-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo



20

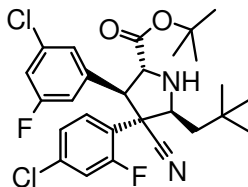
P. M. 308,99

 $C_{15}H_7Cl_2F_2N$ 

- 25 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1b**, 4-cloro-2-fluorofenilacetronitrilo (3,4 g, 20 mmol) se hizo reaccionar con 3-cloro-5-fluorobenzaldehído (Aldrich) (3,77 g, 24 mmol), solución metanólica (25 % en peso) de metóxido de sodio (4,99 ml, 22 mmol) en metanol (90 ml) a 50 °C durante 3 h para dar (Z)-3-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo como un polvo blanco (5,5 g, 90 %).

**Ejemplo 83b**

- 30 Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



35

P. M. 523,46

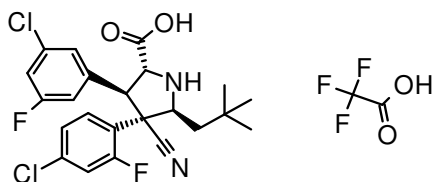
 $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2$ 

- 40 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *terc*-butílico del ácido [3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 1a** (2,1 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (2,5 g, 8 mmol) preparado en el **ejemplo 83a**, AgF (1,0 g, 8 mmol), y trietilamina (2,8 ml, 20 mmol) en diclorometano (120 ml) a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (1,2 g, 29 %).

**Ejemplo 83c**

45

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



5

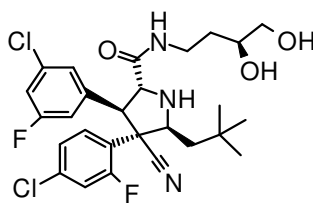
P. M. 467,35  $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 83b** (1,2 g, 2,2 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (1,3 g, 97 %).

15

### Ejemplo 83d

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



20

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

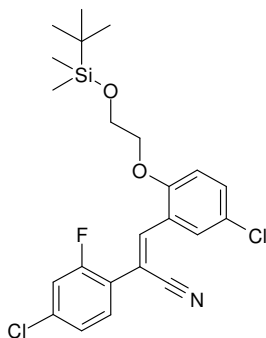
De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 83c** (0,4 g, 0,69 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,3 g, 2,06 mmol), HATU (0,47 g, 1,24 mmol) e *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0,6 ml, 3,44 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahydrofurano a temperatura ambiente para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,13 g, 35 %).

30

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 554,1784, hallado: 554,1782.

### Ejemplo 84a

Preparación del intermedio (Z)-3-{2-[2-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)eto]eto]-5-cloro-fenil}-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo



40

P. M. 466,46  $C_{23}H_{26}Cl_2FN_2O_2Si$

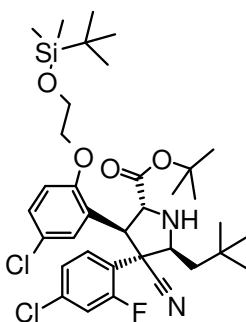
**Etapas A** A una solución de 5-clorosalicilaldehído (2 g, 12,8 mmol) (Aldrich) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se le

añadió  $K_2CO_3$  (5,3 g, 38 mmol), y (2-bromo-etoxi)-*terc*-butil-dimetil-silano (3,67 g, 15 mmol, Aldrich). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 18 h. El producto bruto se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera. La capa orgánica se separó, se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:Hexanos = 1:8, a continuación 1:4) para dar 2-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-5-cloro-benzaldehído como un aceite marrón (rendimiento 3,8 g, 91 %).

**Etapa B** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1b**, 4-cloro-2-fluorofenilacetonitrilo (1,7 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con 2-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-5-cloro-benzaldehído (3,8 g, 12,5 mmol), solución metanólica (25 % en peso) de metóxido de sodio (2,5 ml, 11 mmol) en metanol (60 ml) a 50 °C durante 3 h para dar (Z)-3-{2-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-5-cloro-fenil}-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo como un aceite amarillo (4,5 g, 80 %).

### Ejemplo 84b

Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-{2-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-5-cloro-fenil}-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

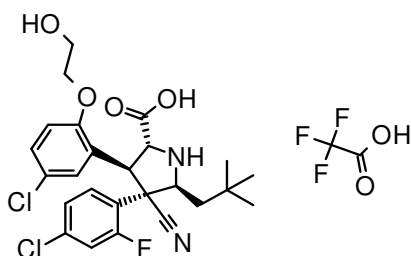


P. M. 679,78  $C_{35}H_{49}Cl_2FN_2O_4Si$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *terc*-butílico del ácido [3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 1a** (2,1 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-{2-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-5-cloro-fenil}-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (3,7 g, 8 mmol) preparado en el **ejemplo 84a**, AgF (1,0 g, 8 mmol), y trietilamina (2,8 ml, 20 mmol) en diclorometano (120 ml) a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-{2-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-5-cloro-fenil}-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (1,0 g, 18 %).

### Ejemplo 84c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-[5-cloro-2-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



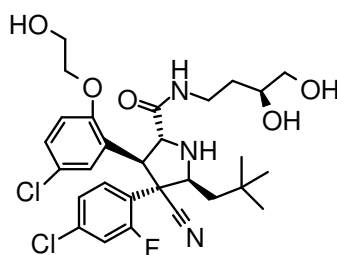
P. M. 509,47  $C_{25}H_{27}Cl_2FN_2O_4 \cdot C_2HF_3O_2$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-{2-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-5-cloro-fenil}-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 84b** (1,0 g, 1,5 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-[5-cloro-2-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,9 g, 98 %).

### Ejemplo 84d



Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-[5-cloro-2-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



5

P. M. 596,53

 $C_{29}H_{36}Cl_2FN_3O_5$ 

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-[5-cloro-2-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 84c** (0,4 g, 0,64 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,28 g, 1,93 mmol), HATU (0,44 g, 1,15 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,56 ml, 3,21 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-[5-cloro-2-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (50 mg, 13 %).

10

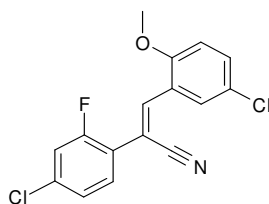
15

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{29}H_{36}Cl_2FN_3O_5 + H [(M+H)^+]$ : 596,2089, hallado: 596,2087.

#### Ejemplo 85a

20

Preparación del intermedio (Z)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acrilonitrilo



25

P. M. 322,17

 $C_{16}H_{10}Cl_2FN O$ 

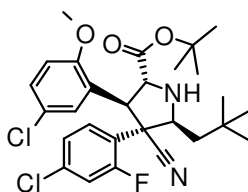
De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1b**, 4-cloro-2-fluorofenilacetonitrilo (2,8 g, 16,6 mmol) se hizo reaccionar con 5-cloro-2-metoxibenzaldehído (Matrix) (3,4 g, 19,9 mmol), solución metanólica (25 % en peso) de metóxido de sodio (4,17 ml, 18 mmol) en metanol (100 ml) a 50 °C durante 3 h para dar (Z)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acrilonitrilo como un sólido blanco (2,0 g, 37 %).

30

#### Ejemplo 85b

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

35



40

P. M. 535,49

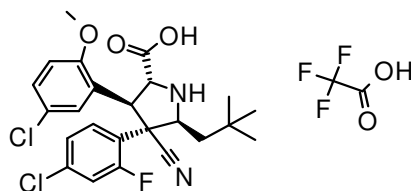
 $C_{28}H_{33}Cl_2FN_2O_3$ 

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butílico del ácido [3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 1a** (1,1 g, 5 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acrilonitrilo (1,28 g, 4 mmol) preparado en el **ejemplo 85a**, AgF (0,76 g, 6 mmol), y trietilamina (1,38 ml, 10 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *tert*-

butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (0,3 g, 14 %).

### Ejemplo 85c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

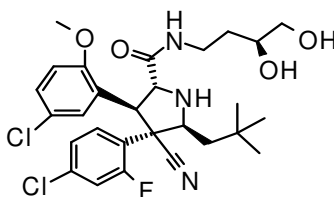


P. M. 479,38  $C_{24}H_{25}Cl_2FN_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 85b** (0,3 g, 0,56 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,32 g, 97 %).

### Ejemplo 85d

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



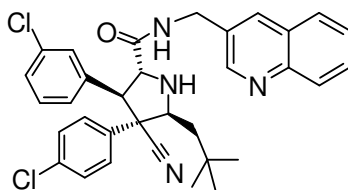
P. M. 566,51  $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_4$

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 85c** (0,32 g, 0,54 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,23 g, 1,62 mmol), HATU (0,37 g, 0,98 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,47 ml, 2,7 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahydrofurano a temperatura ambiente para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (65 mg, 21 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_4 + H [(M+H)^+]$ : 566,1983, hallado: 566,1984.

### Ejemplo 86

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



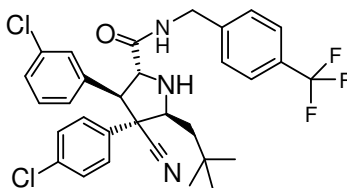
P. M. 571,56  $C_{33}H_{32}Cl_2N_4O$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmol) preparado en el **ejemplo 1d** se hizo reaccionar con quinolin-3-il-metilamina (47,5 mg, 0,3 mmol), HATU (76,0 mg, 0,2 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,1 ml, 0,55 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) a t.a. durante la noche para dar (quinolin-3-ilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (54,4 mg, 47,5 %) como un polvo blanco.

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{33}H_{32}Cl_2N_4O + H [(M+H)^+]$ : 571,2026, hallado: 571,2027.

### 10 Ejemplo 87

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



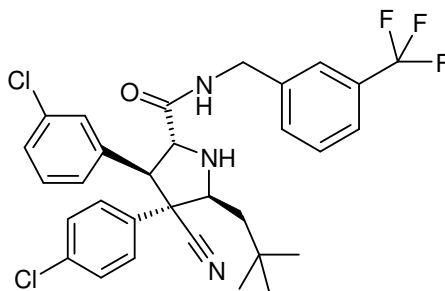
P. M. 588,498  $C_{31}H_{30}Cl_2F_3N_3O$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmol) preparado en el **ejemplo 1d** se hizo reaccionar con 4-trifluorometilbencilamina (52,5 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,1 ml, 0,55 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) se agitó a t.a. durante la noche para dar 4-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (58,1 mg, 58,04 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{31}H_{30}Cl_2F_3N_3O + H [(M+H)^+]$ : 588,1791, hallado: 588,1788.

### 25 Ejemplo 88

30 Preparación de 3-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



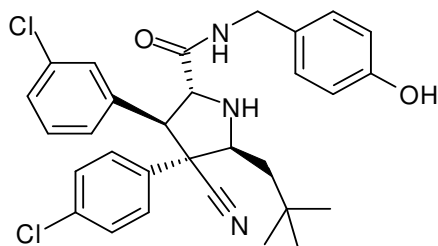
P. M. 588,498  $C_{31}H_{30}Cl_2F_3N_3O$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmol) preparado en el **ejemplo 1d** se hizo reaccionar con 3-trifluorometilbencilamina (52,55 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,1 ml, 0,55 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) se agitó a t.a. durante la noche para dar 3-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (26,2 mg, 26,2 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{31}H_{30}Cl_2F_3N_3O + H [(M+H)^+]$ : 588,1791, hallado: 588,1788.

### 45 Ejemplo 89

Preparación de 4-hidroxi-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



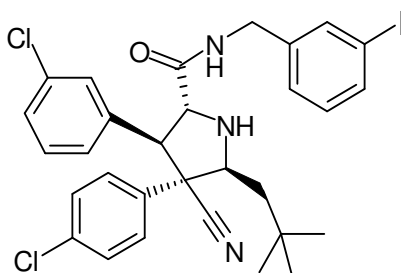
P. M. 536,51  $C_{30}H_{31}Cl_2N_3O_2$

5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmol) preparado en el **ejemplo 1d** se hizo reaccionar con 4-hidroxibencilamina (36,9 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,1 ml, 0,55 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) se agitó a t.a. durante la noche para dar 4-hidroxi-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (45,1 mg, 45,0 %).

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{30}H_{31}Cl_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$ : 536,1866, hallado: 536,1866.

### 15 **Ejemplo 90**

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



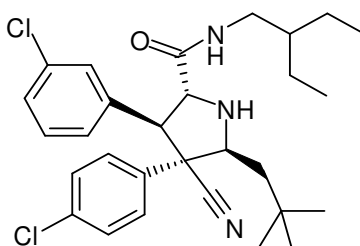
P. M. 646,393  $C_{30}H_{30}Cl_2IN_3O$

25 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmol) preparado en el **ejemplo 1d** se hizo reaccionar con 3-yodobencilamina (68,92 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,1 ml, 0,55 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) se agitó a t.a. durante la noche para dar 3-yodo-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (44,1 mg, 34,1 %).

30 EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{30}H_{30}Cl_2IN_3O + H [(M+H)^+]$ : 646,0884, hallado: 646,0881.

### **Ejemplo 91**

35 Preparación de (2-etil-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



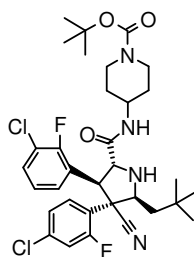
P. M. 514,54 C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1e**, el ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,2 mmol) preparado en el **ejemplo 1d** se hizo reaccionar con 2-etilbutilamina (30,3 mg, 0,3 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,1 ml, 0,55 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se agitó a t.a. durante la noche para dar (2-etil-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (34 mg, 33,04 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 514,2387, hallado: 514,2385.

**Ejemplo 92**

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico

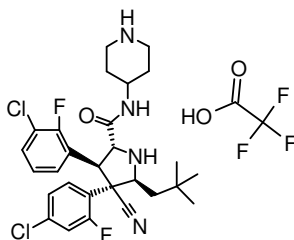
P. M. 649,61 C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 52c** (1,8 g, 3,1 mmol) se hizo reaccionar con éster *tert*-butílico del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico (Aldrich, 931 mg, 4,65 g, 4,65 mmol), HATU (2,12 g, 0,92 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (2,7 ml, 15,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar un sólido blanco (0,758 g, 38 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 649,2519, hallado: 649,2518.

**Ejemplo 93**

Preparación de sal trifluoroacetato de la piperidin-4-ilamida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

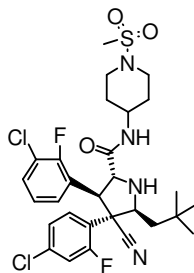
P. M. 549,49 C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O · C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

A una solución agitada de una mezcla de TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml/10 ml), se le añadió éster *tert*-butílico del ácido rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-piperidin-1-carboxílico (ejemplo 92, 510 mg, 0,79 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 15 min. El disolvente se retiró y el residuo se secó para dar un sólido blanco después de la precipitación a partir de cloruro de metileno y acetato de etilo. 492 mg.

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 549,1994, hallado: 549,1994.

**Ejemplo 94**

Preparación de (1-metanosulfonilpiperidin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



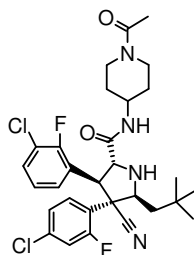
P. M. 627,58       $C_{29}H_{34}Cl_2F_2N_4O_3S$

5 A una solución agitada de sal trifluoroacetato de la piperidin-4-ilamida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (80 mg, 0,10 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (14  $\mu$ l, 0,18 mmol) y trietilamina (84  $\mu$ l, 0,61 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La reacción se desactivó con agua y la capa orgánica se separó y se secó con sulfato de sodio. La retirada del disolvente dio el producto bruto que se sometió a cromatografía en un aparato ISCO (EtOAc al 0-10 %/ $CH_2Cl_2$ ) para dar un sólido blanco. 53 mg.

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{29}H_{34}Cl_2F_2N_4O_3S + H [(M+H)^+]$ : 627,1770, hallado: 627,1766.

#### 15 Ejemplo 95

Preparación de (1-metil-carbonil-piperidin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



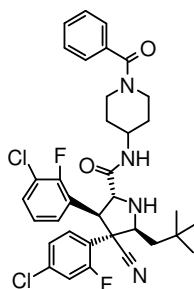
P. M. 591,53       $C_{30}H_{34}Cl_2F_2N_4O_3$

25 A una solución agitada de sal trifluoroacetato de la piperidin-4-ilamida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (80 mg, 0,10 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadieron anhídrido acético (18  $\mu$ l, 0,18 mmol) y trietilamina (84  $\mu$ l, 0,61 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h. La reacción se desactivó con agua y la capa orgánica se separó y se secó con sulfato de sodio. La retirada del disolvente dio el producto bruto que se sometió a cromatografía en un aparato ISCO (EtOAc al 0-10 %/ $CH_2Cl_2$ ) para dar un sólido blanco. 58 mg.

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{30}H_{34}Cl_2F_2N_4O_3 + H [(M+H)^+]$ : 591,2100, hallado: 591,2099.

#### Ejemplo 96

35 Preparación de (1-benzoil-piperidin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

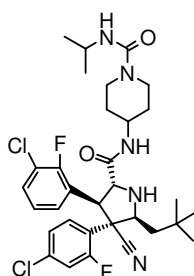


P. M. 653,59  $C_{35}H_{36}Cl_2F_2N_4O_2$ 

5 A una solución agitada de sal trifluoroacetato de la piperidin-4-ilamida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (80 mg, 0,10 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadieron cloruro de benzoílo (21  $\mu$ l, 0,18 mmol) y trietilamina (84  $\mu$ l, 0,61 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La reacción se desactivó con agua y la capa orgánica se separó y se secó con sulfato de sodio. La retirada del disolvente dio el producto bruto que se sometió a cromatografía en un aparato ISCO (EtOAc al 0-10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar un sólido blanco. 36 mg. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{35}H_{36}Cl_2F_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$ :  
10 653,2256, hallado: 653,2253.

**Ejemplo 97**

15 Preparación de isopropilamida del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico

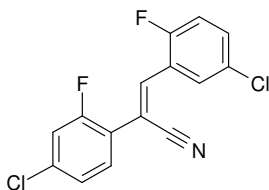
P. M. 634,60  $C_{32}H_{39}Cl_2F_2N_5O_2$ 

20 A una solución agitada de trifluoroacetato de la piperidin-4-ilamida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (80 mg, 0,10 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadieron 2-propilisocianato (18  $\mu$ l, 0,18 mmol) y trietilamina (84  $\mu$ l, 0,61 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La reacción se desactivó con agua y la capa orgánica se separó y se secó con sulfato de sodio. La retirada del disolvente dio el producto bruto que se sometió a cromatografía en un aparato ISCO (EtOAc al 0-10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar un sólido blanco.  
25

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{32}H_{39}Cl_2F_2N_5O_2 + H [(M+H)^+]$ : 634,2520, hallado: 634,2522

**Ejemplo 98a**

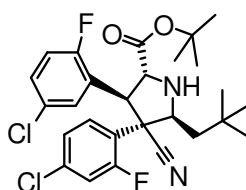
Preparación del intermedio (Z)-3-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo

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

35 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1b**, 4-cloro-2-fluorofenilacetonitrilo (2,8 g, 16,6 mmol) se hizo reaccionar con 5-cloro-2-fluorobenzaldehído (Alfa) (3,2 g, 19,9 mmol), solución metanólica (25 % en peso) de metóxido de sodio (4,17 ml, 18 mmol) en metanol (100 ml) a 50 °C durante 3 h para dar (Z)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo como un sólido blanquecino (3,5 g, 68,6 %).  
40

**Ejemplo 98b**

45 Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

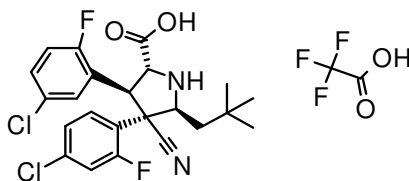


P. M. 523,46  $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2$

5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butílico del ácido [3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 1a** (2,2 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acrilonitrilo (2,46 g, 8 mmol) preparado en el **ejemplo 98a**, AgF (1,52 g, 12 mmol), y trietilamina (2,78 ml, 20 mmol) en diclorometano (1500 ml) a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (1,1 g, 26 %).

### Ejemplo 98c

15 Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

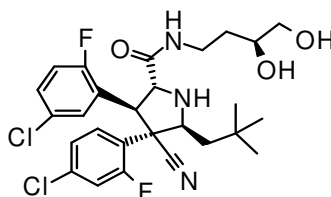


P. M. 467,35  $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

20 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 98b** (1,1 g, 2,1 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (1,1 g, 90 %).

### Ejemplo 98d

30 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



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

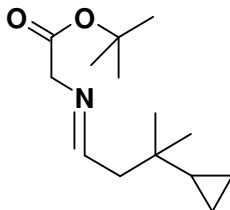
35 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 98c** (0,4 g, 0,68 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,3 g, 2,06 mmol), HATU (0,47 g, 1,24 mmol) e *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0,6 ml, 3,44 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,36 g, 80 %).

45 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 554,1784, hallado: 554,1782.

### Ejemplo 99a



Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido [3-ciclopropil-3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético



5

P. M. 239,36 C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>

**Etapa A** A una suspensión de CuI (7,61 g, 40 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) a -50 °C se le añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M, 160 ml, 80 mmol) durante un periodo de 15 min. Después de que se finalizara la adición, la mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. A continuación, la temperatura de la mezcla se redujo hasta -50 °C, se añadió una solución en tetrahidrofurano (50 ml) de isopropilidenedimaleato de dietilo (Aldrich) (4 g, 20 mmol). La mezcla de reacción se dejó que se calentara lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl para desactivar la reacción. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para retirar la mayor parte del tetrahidrofurano. El residuo se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:20, 1:10) para dar éster dietílico del ácido 2-(1-ciclopropil-1-metil-etil)-malónico como un aceite incoloro (4,3 g, 89 %).

**Etapa B** A una solución de éster dietílico del ácido 2-(1-ciclopropil-1-metil-etil)-malónico (4,3 g, 17,8 mmol) en DMSO (30 ml) se le añadió LiCl (1,5 g, 35,6 mmol) y H<sub>2</sub>O (0,3 ml, 17,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 170 °C durante 4 h, a continuación se vertió en agua helada, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar éster etílico del ácido 3-ciclopropil-3-metil-butírico como un aceite incoloro (2 g, 66 %).

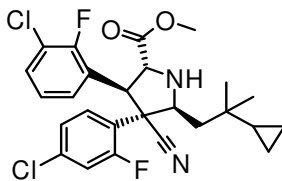
**Etapa C** A una solución de éster etílico del ácido 3-ciclopropil-3-metil-butírico (2 g, 11,75 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) a 0 °C se le añadió una solución en tetrahidrofurano (1 M) de LiAlH<sub>4</sub> (23,5 ml, 23,5 mmol) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, a continuación se vertió en agua helada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, solución acuosa de HCl, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:10, 1:5) para dar 3-ciclopropil-3-metil-butan-1-ol como un aceite incoloro (0,7 g, 46 %).

**Etapa D** A una solución de cloruro de oxalilo (0,75 g, 5,9 mmol) (Aldrich) en diclorometano (30 ml) a -78 °C se le añadió la solución de dimetilsulfóxido (0,84 ml, 11,8 mmol) en diclorometano (5 ml) gota a gota. Después de 5 min, la solución de 3-ciclopropil-3-metil-butan-1-ol (0,69 g, 5,4 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadió trietilamina (2,7 ml, 19,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. A continuación, se añadió agua. Las capas orgánicas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con 10 % de HCl, NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar 3-ciclopropil-3-metil-butiraldehído como un aceite amarillo claro (rendimiento: 0,68 g, 98 %).

**Etapa E** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *tert*-butílico de glicina (0,65 g, 5 mmol) se hizo reaccionar con 3-ciclopropil-3-metil-butiraldehído (0,68 g, 5,3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 5 h para dar éster *tert*-butílico del ácido [3-ciclopropil-3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite incoloro (0,9 g, 75 %).

#### 45 Ejemplo 99b

Preparación del intermedio éster metílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



50

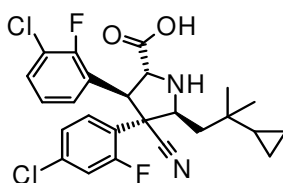
P. M. 507,41

C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

5 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido [3-ciclopropil-3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 99a** (0,9 g, 3,76 mmol) y (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (1,16 g, 3,76 mmol) preparado en el **ejemplo 52a** en diclorometano (100 ml) se le añadieron trietilamina (0,76 g, 7,5 mmol) y AgF (0,47 g, 3,76 mmol), en una parte. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se desactivó a continuación con NH<sub>4</sub>Cl sat. y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se separó, se filtró a través de Celite y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (40 ml), y se añadió DBU (3 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 5 h, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:5, 1:3) para dar éster metílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (0,95 g, 50 %).

### Ejemplo 99c

15 Preparación del intermedio ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

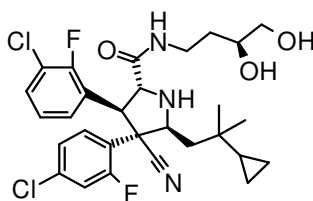


20 P. M. 493,39 C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

25 Al éster metílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 99b** (0,95 g, 1,87 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió una solución acuosa (20 ml) de NaOH (0,15 g, 3,7 mmol) y metanol (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El "pH" de la mezcla se ajustó a 5 por solución acuosa de HCl. La mezcla se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró, y se trituró con diclorometano y hexanos para dar ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,78 g, 80 %).

### Ejemplo 99d

35 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



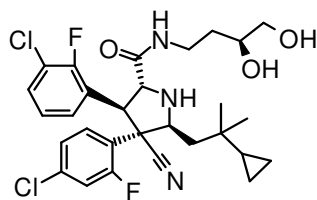
P. M. 580,51 C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

40 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c y 42d**, el ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 99c** (0,41 g, 0,83 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,36 g, 2,5 mmol), HATU (0,57 g, 1,5 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,43 ml, 2,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,33 g, 70 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 580,1940, hallado: 580,1936.

### Ejemplo 99e

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 580,51

 $C_{29}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$ 

5

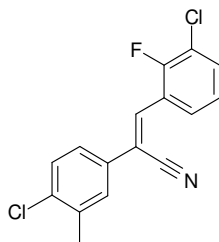
La ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,3 g) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (0,11 g, 37 %) y ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-ciclopropil-2-metil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (0,11 g, 37 %).

10

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{29}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 580,1940, hallado: 580,1941.

### 15 Ejemplo 100a

Preparación del intermedio (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-3-metil-fenil)-acrilonitrilo



20

P. M. 306,17

 $C_{16}H_{10}Cl_2FN$ 

**Etapa A** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 57, etapa A**, se hizo reaccionar alcohol 4-cloro-2-metilbencílico (PLATTE) (1,69 g, 11 mmol) con cloruro de tionilo (20 ml) para dar cloruro de 4-cloro-2-metilbencilo como un aceite incoloro (1,83 g, 97 %).

25

**Etapa B** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 57, etapa B**, se hizo reaccionar cloruro de 4-cloro-2-metilbencilo (1,83 g, 10 mmol) con KCN (1,76 g, 27 mmol) en etanol (13 ml) y agua (10 ml) a 100 °C durante 1 h para dar cianuro de 4-cloro-2-metilbencilo como un aceite amarillo (1,2 g, 69 %).

30

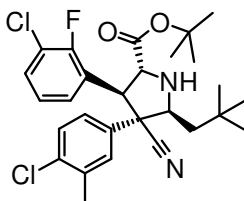
**Etapa C** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1b**, cianuro de 4-cloro-2-metilbencilo (1,2 g, 7,2 mmol) se hizo reaccionar con 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (1,38 g, 8,7 mmol), solución metanólica (25 % en peso) de metóxido de sodio (1,82 ml, 8 mmol) en metanol (50 ml) a 50 °C durante 3 h para dar (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-3-metil-fenil)-acrilonitrilo como un sólido blanco (2,0 g, 91 %).

35

### Ejemplo 100b

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

40



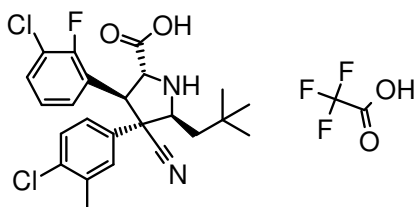
P. M. 519,49

 $C_{28}H_{33}Cl_2N_2O_2$

5 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido [3-ciclopropil-3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparada en el **ejemplo 1a** (0,93 g, 7,3 mmol) y a una solución de éster *tert*-butílico del ácido [3-ciclopropil-3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparada en el **ejemplo 99a** (1,6 g, 7,3 mmol) y (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (1,5 g, 4,9 mmol) preparado en el **ejemplo 100a** en diclorometano (100 ml) se añadieron  
 10 trietilamina (1,7 g, 12 mmol) y AgF (0,9 g, 7,3 mmol), en una parte. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se desactivó a continuación con NH<sub>4</sub>Cl sat. y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se separó, se filtró a través de Celite y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo se disolvió en *tert*-butanol (30 ml), y se añadió DBU (5 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se  
 15 separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:10, 1:5) para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una espuma blanca (2 g, 80 %).

### 15 Ejemplo 100c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



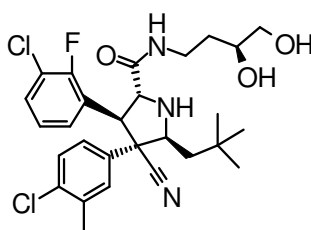
20

P. M. 463,38      C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

25 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 100b** (2,0 g, 3,8 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (1,88 g, 85 %).

### 30 Ejemplo 100d

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



35

P. M. 550,50      C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

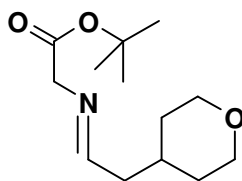
40 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 100c** (0,44 g, 0,76 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,33 g, 2,3 mmol), HATU (0,52 g, 1,37 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,66 ml, 3,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,26 g, 64 %).

45

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 550,2034, hallado: 550,2034.

### 50 Ejemplo 101a

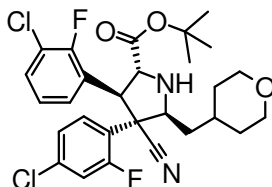
Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido [2-(tetrahydro-piran-4-il)-et-(E)-ilidenamino]-acético

P. M. 241,33  $C_{13}H_{23}NO_3$ 

5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *tert*-butilico de glicina (0,65 g, 5 mmol) se hizo reaccionar con (tetrahidro-piran-4-il)-acetaldehído (Pharmacore) (0,64 g, 5 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 5 h para dar éster *tert*-butilico del ácido [2-(tetrahidro-piran-4-il)-et-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite incoloro (0,43 g, 33 %).

### 10 Ejemplo 101b

15 Preparación del intermedio éster *tert*-butilico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico

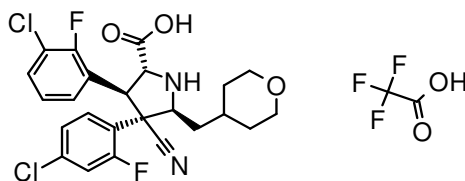
P. M. 551,47  $C_{28}H_{30}Cl_2F_2N_2O_3$ 

20 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 100b**, el éster *tert*-butilico del ácido [2-(tetrahidro-piran-4-il)-et-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 100a** (0,43 g, 1,8 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (0,31 g, 1 mmol) preparado en el **ejemplo 52a**, AgF (0,19 g, 1,5 mmol), y trietilamina (0,46 g, 4,5 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de reacción con DBU en *tert*-butanol a 100 °C durante 8 h para dar éster *tert*-butilico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,45 g, 82 %).

25 (3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,45 g, 82 %).

### Ejemplo 101c

30 Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico



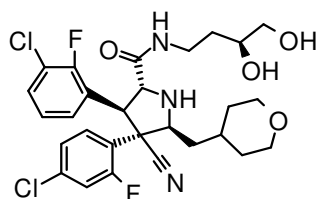
35 P. M. 495,36  $C_{24}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butilico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 101b** (0,45 g, 0,81 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,4 g, 80 %).

40 (3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,4 g, 80 %).

### Ejemplo 101d

45 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 582,47

C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

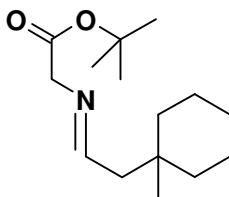
5 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c y 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 101c** (0,15 g, 0,25 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,11 g, 0,74 mmol), HATU (0,17 g, 0,44 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,21 ml, 1,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,25 g, 80 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 582,1733, hallado: 582,1731.

15

**Ejemplo 102a**

Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido [2-(1-metil-ciclohexil)-et-(E)-ilidenamino]-acético



20

P. M. 253,39

C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>

25 **Etapla A** A una suspensión de NaH (60 %, 3 g, 74 mmol) en DME (100 ml) se le añadió (dimetoxifosfonil)acetato de metilo (Aldrich) (11,3 g, 61,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min, a continuación se añadió ciclohexanona (6,07 g, 61,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:10) para dar éster metílico del ácido ciclohexiliden-acético como un aceite incoloro (6,4 g, 67 %).

30

Se informó de una transformación similar por Bruckner, R. *et al.*, en *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2119-2133 y los procedimientos descritos se usaron sin modificación.

35 **Etapla B** A una suspensión de CuI (7,61 g, 40 mmol) en éter etílico anhidro (20 ml) a 0 °C se le añadió una solución de éter etílico (1,6 M) de MeLi (50 ml, 80 mmol) La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. El disolvente se evaporó a presión reducida, a continuación se añadió diclorometano (20 ml) en nitrógeno a 0 °C. La mezcla se agitó durante 5 min. El disolvente se evaporó de nuevo. Al residuo se le añadió diclorometano (20 ml), y la temperatura de la mezcla se redujo hasta -78 °C. A la mezcla se le añadió clorotrimetilsilano (4,3 g, 40 mmol) y una solución en diclorometano (20 ml) de éster metílico del ácido ciclohexiliden-acético (3,1 g, 20 mmol). La mezcla de reacción se dejó que se calentara lentamente hasta 0 °C y se agitó durante 1 h. Se añadió solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl para desactivar la reacción. La mezcla se extrajo con éter etílico dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:5) para dar éster metílico del ácido (1-metil-ciclohexil)-acético como un aceite incoloro (3,3 g, 97 %).

45

Se informó de una transformación similar por Yamamoto, Y. *et al.*, en *Tetrahedron Letter* **44** (2003), 4265-4266 y los procedimientos descritos se usaron sin modificación.

50 **Etapla C** A una solución de éster metílico del ácido (1-metil-ciclohexil)-acético (3,3 g, 19,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) a 0 °C se le añadió una solución en tetrahidrofurano (1 M) de LiAlH<sub>4</sub> (29 ml, 29 mmol) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, a continuación se vertió en agua helada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, solución acuosa de HCl, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:4) para dar 2-(1-metil-

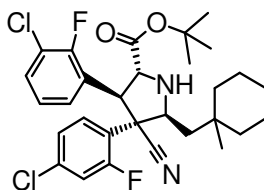
ciclohexil)-etanol como un aceite incoloro (2,2 g, 80 %).

**Etapa D** A una solución de cloruro de oxalilo (2,18 g, 17,2 mmol) (Aldrich) en diclorometano (12 ml) a -78 °C se le añadió la solución de dimetilsulfóxido (2,44 ml, 34,3 mmol) en diclorometano (8 ml) gota a gota. Después de 5 min, la solución de 2-(1-metil-ciclohexil)-etanol (2,2 g, 15,6 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadió trietilamina (7,8 ml, 56 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. A continuación, se añadió agua. Las capas orgánicas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con 10 % de HCl, NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar (1-metil-ciclohexil)-acetaldehído como un aceite amarillo claro (rendimiento: 2 g, 91 %).

**Etapa E** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *tert*-butílico de glicina (1,87 g, 14,3 mmol) se hizo reaccionar con (1-metil-ciclohexil)-acetaldehído (2,9 g, 14,3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *tert*-butílico del ácido [2-(1-metil-ciclohexil)-et-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite incoloro (3,4 g, 95 %).

### Ejemplo 102b

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico



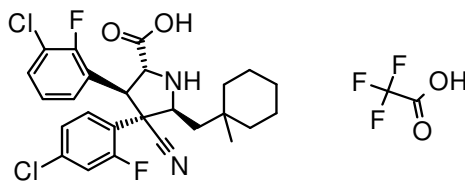
P. M. 563,52

C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 100b**, el éster *tert*-butílico del ácido [2-(1-metil-ciclohexil)-et-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 101a** (2,55 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (2,5 g, 8 mmol) preparado en el **ejemplo 52a**, AgF (1,55 g, 12,3 mmol), y trietilamina (2,8 ml, 20 mmol) en diclorometano (150 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la reacción con DBU (10 ml) en *tert*-butanol (50 ml) a 100 °C durante 18 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido amarillo claro (3 g, 66 %).

### Ejemplo 102c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico



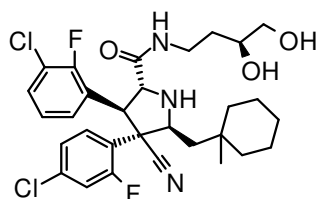
P. M. 507,41

C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 102b** (3 g, 5,3 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanquecino (3,3 g, 100 %).

### Ejemplo 102d

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 594,53

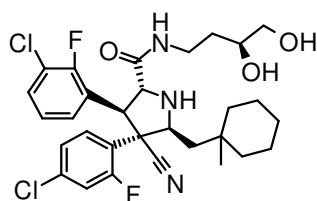
C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

5 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c y 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 102c** (0,5 g, 0,8 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,35 g, 2,41 mmol), HATU (0,55 g, 1,45 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,70 ml, 4,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,22 g, 46 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 594,2097, hallado: 594,2094.

### 15 Ejemplo 102e

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 594,53

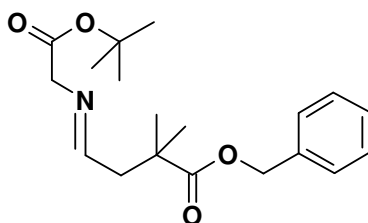
C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

25 La ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,18 g) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (78 mg, 71 %) y ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (80 mg, 73 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 594,2097, hallado: 594,2094.

### 35 Ejemplo 103a

Preparación del intermedio éster bencílico del ácido 4-[(E)-*tert*-butoxicarbonilmetilimino]-2,2-dimetil-butírico



P. M. 333,43

C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>

45 **Etapa A** Una mezcla de 2,2-dimetilbutirolactona (6,84 g, 60 mmol) y KOH (3,36 mmol) en H<sub>2</sub>O (60 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad para dar sal monopotásica del ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-butanoico como un sólido blanco (10,2 g, 100 %).



**Etapa B** A la mezcla de sal monopotásica del ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-butanoico (60 mmol) y bromuro de bencilo (8,55 ml, 72 mmol) se le añadieron NaI (10,8 g, 72 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,29 g, 60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 h. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc:hexanos = 1:2) para dar éster bencílico del ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-butírico como un aceite incoloro (9 g, 67 %)

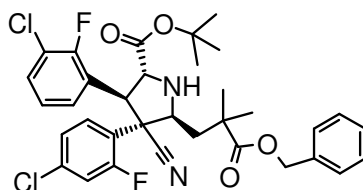
Se informó de las mismas transformaciones en el documento EP246529 y los procedimientos descritos se usaron sin modificación.

**Etapa C** A una solución de cloruro de oxalilo (2,8 ml, 22 mmol) (Aldrich) en diclorometano (40 ml) a -78 °C se le añadió la solución de dimetilsulfóxido (3,1 ml, 44 mmol) en diclorometano (5 ml) gota a gota. Después de 5 min, la solución de éster bencílico del ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-butírico (4,5 g, 20 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadió trietilamina (10 ml, 72 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. A continuación, se añadió agua. Las capas orgánicas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con 10 % de HCl, NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar éster bencílico del ácido 2,2-dimetil-4-oxo-butírico como un aceite incoloro (rendimiento: 2,9 g, 66 %).

**Etapa D** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *tert*-butílico de glicina (1,72 g, 13,2 mmol) se hizo reaccionar con éster bencílico del ácido 2,2-dimetil-4-oxo-butírico (4,1 g, 13,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster bencílico del ácido 4-[(*E*)-*tert*-butoxicarbonilmetilimino]-2,2-dimetil-butírico como un aceite incoloro (4,1 g, 93 %).

### Ejemplo 103b

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-benciloxycarbonil-2-metil-propil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico



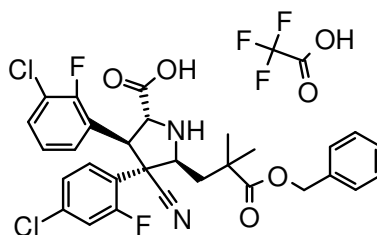
P. M. 643,56

C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 100b**, el éster bencílico del ácido 4-[(*E*)-*tert*-butoxicarbonilmetilimino]-2,2-dimetil-butírico preparado en el **ejemplo 103a** (4,1 g, 12,3 mmol) se hizo reaccionar con (*Z*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (2,5 g, 8 mmol) preparado en el **ejemplo 52a**, AgF (1,55 g, 12,3 mmol), y trietilamina (2,5 g, 24 mmol) en diclorometano (150 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la reacción con DBU (4 ml) en *tert*-butanol (40 ml) a 100 °C durante 4 h para dar éster *tert*-butílico del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-benciloxycarbonil-2-metil-propil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como una goma amarilla clara (0,98 g, 19 %).

### Ejemplo 103c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-benciloxycarbonil-2-metil-propil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico



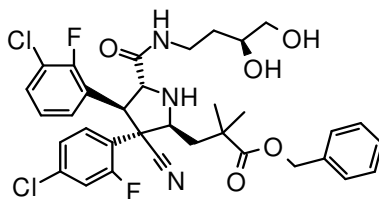
P. M. 587,46

C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-benciloxicarbonil-2-metil-propil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 103b** (0,98 g, 1,6 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-benciloxicarbonil-2-metil-propil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como una goma blanca (0,94 g, 86 %).

### Ejemplo 103d

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-benciloxicarbonil-2-metil-propil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico



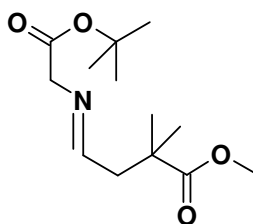
P. M. 674,57  $C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_5$

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c y 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-benciloxicarbonil-2-metil-propil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 103c** (0,94 g, 1,34 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,58 g, 4,0 mmol), HATU (0,92 g, 2,41 mmol) e *i*Pr<sub>2</sub>NEt (1,17 ml, 6,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-benciloxicarbonil-2-metil-propil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,2 g, 22 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 674,1995, hallado: 674,1991.

### Ejemplo 104a

Preparación del intermedio éster metílico del ácido 4-[(E)-*terc*-butoxicarbonilmetilimino]-2,2-dimetil-butírico



P. M. 257,33  $C_{13}H_{23}NO_4$

**Etapa A** Una mezcla de 2,2-dimetilbutirolactona (6,84 g, 60 mmol) y KOH (3,36 g) en H<sub>2</sub>O (60 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, y se acidificó hasta "pH" 5 con solución acuosa de HCl. La mezcla se extrajo a continuación con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró a presión reducida para dar ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-butanoico como un aceite incoloro (4 g, 51 %).

**Etapa B** A la mezcla de ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-butanoico (2,2 g, 16,6 mmol) en éter etílico (16 ml) y metanol (24 ml) a 0 °C se le añadió una solución en hexano (2,0 M) de trimetilsilildiazometano (Aldrich) (12,5 ml, 25mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Los disolventes se evaporaron. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa diluida de HCl, solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar éster metílico del ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-butírico como un aceite incoloro (1,5 g, 62 %).

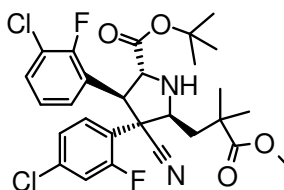
**Etapa C** A una solución de cloruro de oxalilo (1,09 ml, 12,5 mmol) (Aldrich) en diclorometano (20 ml) a -78 °C se le añadió la solución de dimetilsulfóxido (1,77 ml, 25 mmol) en diclorometano (5 ml) gota a gota. Después de 5 min, la solución de éster metílico del ácido 4-hidroxi-2,2-dimetil-butírico (1,5 g, 11,3 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadió trietilamina (5,7 ml, 41 mmol)

y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. A continuación, se añadió agua. Las capas orgánicas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con 10 % de HCl, NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar éster metílico del ácido 2,2-dimetil-4-oxo-butírico como un aceite amarillo claro (Rendimiento: 1,2 g, 81 %).

**Etapa D** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *tert*-butílico de glicina (1,09 g, 8,32 mmol) se hizo reaccionar con éster metílico del ácido 2,2-dimetil-4-oxo-butírico (1,2 g, 8,32 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster metílico del ácido 4-[(E)-*tert*-butoxicarbonilmetilimino]-2,2-dimetil-butírico como un aceite incoloro (2,1 g, 100 %).

#### Ejemplo 104b

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-metoxicarbonil-2-metil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



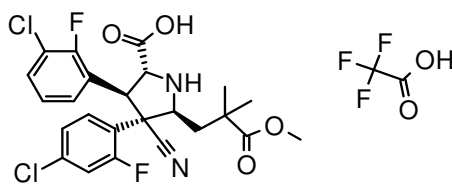
P. M. 567,47

C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 100b**, el éster metílico del ácido 4-[(E)-*tert*-butoxicarbonilmetilimino]-2,2-dimetil-butírico preparado en el **ejemplo 104a** (2,1 g, 8,3 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (2,05 g, 6,7 mmol) preparado en el **ejemplo 52a**, AgF (1,27 g, 10 mmol), y trietilamina (2,3 ml, 17 mmol) en diclorometano (150 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la reacción con DBU (2 ml) en *tert*-butanol (10 ml) a 100 °C durante 2 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-metoxicarbonil-2-metil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,75 g, 20 %).

#### Ejemplo 104c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-metoxicarbonil-2-metil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



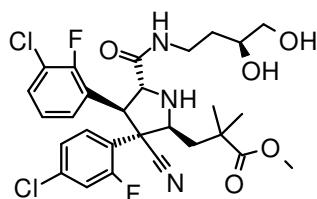
P. M. 511,36

C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-metoxicarbonil-2-metil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 104b** (0,7 g, 1,23 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-metoxicarbonil-2-metil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,75 g, 97 %).

#### Ejemplo 104d

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-metoxicarbonil-2-metil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 598,47

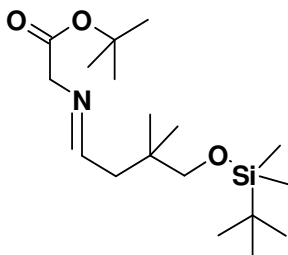
 $C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_5$ 

5 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c y 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-metil-2-fenoxicarbonil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 104c** (0,75 g, 1,26 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,52 g, 3,6 mmol), HATU (0,82 g, 2,16 mmol) e  $iPr_2NEt$  (1,04 ml, 6 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-metil-2-fenoxicarbonil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,45 g, 56 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_5 + H [(M+H)^+]$ : 598,1682, hallado: 598,1679.

### 15 Ejemplo 105a

Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido [4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenamino]-acético



P. M. 343,59

 $C_{18}H_{37}NO_3Si$ 

25 **Etapa A** A una mezcla de 2,2-dimetil-propano-1,3-diol (Aldrich) (10 g, 96 mmol) e imidazol (9,8 g, 140 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió *terc*-butildimetilclorosilano (15,9 g, 10,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió agua. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo a continuación con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se concentró para dar 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-propan-1-ol como un aceite incoloro (20,4 g, 97 %).

30 **Etapa B** A la solución de 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-propan-1-ol (20,4 g, 93 mmol) y trietilamina (26 g, 186 mmol) en diclorometano (200 ml) a 0 °C se le añadió una solución en diclorometano (20 ml) de cloruro de metanosulfonilo (Aldrich) (8,69 ml, 112 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió agua. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa diluida de HCl, solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ , salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró para dar éster 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-propílico del ácido metanosulfónico como un aceite amarillo (24 g, 87 %).

40 **Etapa C** A la solución de éster 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-propílico del ácido metanosulfónico (5 g, 16,8 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (50 ml) se le añadió KCN (2,85 g, 44 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió, y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ , salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:4) para dar 4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-butironitrilo como un aceite amarillo (2,2 g, 57 %).

45 **Etapa D** A una solución de 4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-butironitrilo (2,2 g, 9,67 mmol) (Aldrich) en diclorometano (20 ml) a -78 °C se le añadió una solución de tolueno (1 M) de DIBAL (10,6 ml, 10,6 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de  $NH_4Cl$ . La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía

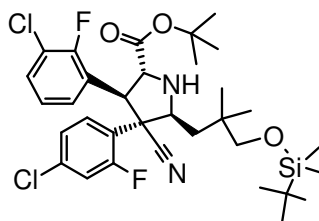
50

(EtOAc:hexanos = 1:4) para dar 4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-butiraldehído como un aceite incoloro (Rendimiento: 0,84 g, 38 %).

**Etapa E** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *tert*-butílico de glicina (0,52 g, 3,64 mmol) se hizo reaccionar con 4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-butiraldehído (0,84 g, 3,64 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *tert*-butílico del ácido [4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite incoloro (1,25 g, 100 %).

### Ejemplo 105b

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-propil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico



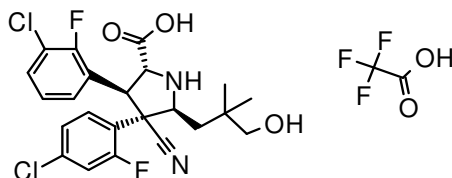
P. M. 653,72

C<sub>33</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 100b**, el éster *tert*-butílico del ácido [4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 105a** (1,25 g, 3,64 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (0,93 g, 3 mmol) preparado en el **Ejemplo 52a**, AgF (0,57 g, 4,5 mmol), y trietilamina (1,05 ml, 7,5 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la reacción con DBU (3,6 ml) en *tert*-butanol (15 ml) a 100 °C durante 2 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-propil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (1,2 g, 61 %).

### Ejemplo 105c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



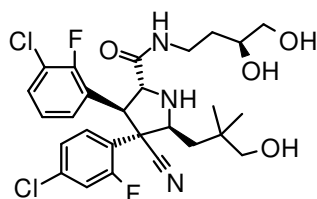
P. M. 483,35

C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-propil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 105b** (1,1g, 1,68 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (1 g, 100 %).

### Ejemplo 105d

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 570,46

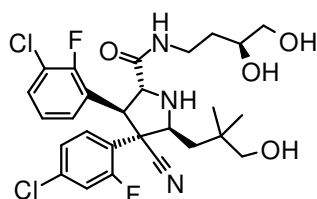
 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$ 

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c y 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 105c** (1 g, 1,67 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,73 g, 5 mmol), HATU (1,14 g, 3 mmol) e *i*Pr<sub>2</sub>NEt (1,46 ml, 8,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,3 g, 64 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$ : 570,1733, hallado: 570,1731.

### 15 Ejemplo 105e

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 570,46

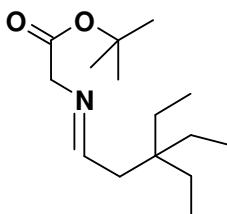
 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$ 

- 25 La ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,24 g) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (102 mg, 43 %) y ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (93 mg, 39 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$ : 570,1733, hallado: 570,1730.

### 35 Ejemplo 106a

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido [3,3-dietil-pent-(E)-ilidenamino]-acético



40

P. M. 255,40

 $C_{15}H_{29}NO_2$ 

- Etapa A** A una solución de malonato de dimetilo (10 g, 75mmol), 3-pentanona (6,5 g, 75 mmol) y piridina (7,9 g, 100 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (300 ml) a 0 °C se le añadió una solución en diclorometano (1 M) de TiCl<sub>4</sub> (100 ml, 100 mmol) durante un periodo de 1 h. Después de que se finalizara la adición, la mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se añadió agua para desactivar la reacción.

La mezcla se extrajo con éter etílico. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:20) para dar éster dimetílico del ácido 2-(1-etil-propiliden)-malónico como un aceite amarillo claro (7 g, 46 %).

5 **Etapa B** A una suspensión de CuI (7,61 g, 40 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) a -50 °C se le añadió cloruro de etilmagnesio (2 M, 40 ml, 80 mmol) durante un periodo de 15 min. Después de que se finalizara la adición, la mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. A continuación, la temperatura de la mezcla se redujo hasta -50 °C, se añadió una solución en tetrahidrofurano (50 ml) de éster dimetílico del ácido 2-(1-etil-propiliden)-malónico (3,5 g, 17,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó que se calentara lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl para desactivar la reacción. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para retirar la mayor parte del tetrahidrofurano. El residuo se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:30) para dar éster dimetílico del ácido 2-(1,1-dietil-propil)-malónico como un aceite incoloro (2,6 g, 57 %).

15 **Etapa C** A una solución de éster dimetílico del ácido 2-(1,1-dietil-propil)-malónico (2,5 g, 11 mmol) en DMSO (30 ml) se le añadió LiCl (0,91 g, 21,6 mmol) y H<sub>2</sub>O (0,19 ml, 11 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 170 °C durante 4 h, a continuación se vertió en agua helada, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar éster metílico del ácido 3,3-dietil-pentanoico como un aceite amarillo (1,9 g, 100 %).

20 **Etapa D** A una solución de éster metílico del ácido 3,3-dietil-pentanoico (1,9 g, 11 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) a 0 °C se le añadió una solución en tetrahidrofurano (2 M) de LiAlH<sub>4</sub> (9 ml, 18 mmol) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, a continuación se vertió en agua helada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, solución acuosa de HCl, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar 3,3-dietil-pentan-1-ol como un aceite amarillo (1,4 g, 90 %).

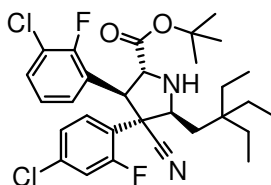
25 **Etapa E** A una solución de cloruro de oxalilo (0,86 ml, 9,9 mmol) (Aldrich) en diclorometano (20 ml) a -78 °C se le añadió la solución de dimetilsulfóxido (1,4 ml, 19,8 mmol) en diclorometano (5 ml) gota a gota. Después de 5 min, la solución de 3,3-dietil-pentan-1-ol (1,3 g, 9 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadió trietilamina (4,5 ml, 32 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. A continuación, se añadió agua. Las capas orgánicas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con 10 % de HCl, NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar 3,3-dietil-pentanal como un aceite amarillo (rendimiento: 1 g, 78 %).

30 **Etapa F** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *terc*-butílico de glicina (0,92 g, 7 mmol) se hizo reaccionar con 3,3-dietil-pentanal (1 g, 7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 5 h para dar éster *terc*-butílico del ácido [3,3-dietil-pent-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite incoloro (1,8 g, 100 %).

#### 40 **Ejemplo 106b**

Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dietil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico

45



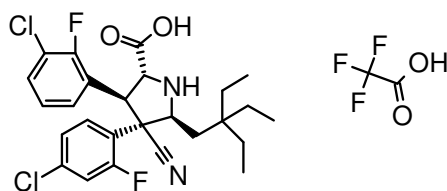
P. M. 507,41

C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

50 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 100b**, el éster *terc*-butílico del ácido [3,3-dietil-pent-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 106a** (1,8 g, 7 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (1,74 g, 5,6 mmol) preparado en el **Ejemplo 52a**, AgF (1,1 g, 8,6 mmol), y trietilamina (1,95 ml, 14 mmol) en diclorometano (150 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la reacción con DBU (7 ml) en *terc*-butanol (30 ml) a 100 °C durante 2 h para dar éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dietil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico como una goma blanca (1,8 g, 57 %).

#### **Ejemplo 106c**

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dietil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico



5

P. M. 509,43  $C_{26}H_{28}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

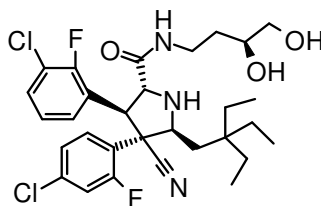
De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dietil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **Ejemplo 106b** (1,8 g, 3,2 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dietil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido amarillo claro (2 g, 100 %).

10

### Ejemplo 106d

15

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dietil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico



20

P. M. 596,54  $C_{30}H_{37}Cl_2F_2N_3O_3$

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c y 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dietil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 106c** (0,5 g, 0,8 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,35 g, 2,4 mmol), HATU (0,55 g, 1,4 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,7 ml, 4 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dietil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,33 g, 70 %).

25

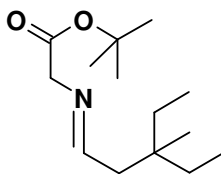
30

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{30}H_{37}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 596,2253, hallado: 596,2254.

### Ejemplo 107a

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido [3-etil-3-metil-pent-(E)-ilidenamino]-acético

35



40

P. M. 241,38  $C_{14}H_{27}NO_2$

**Etapa A** A una suspensión de CuI (5,7 g, 30 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) a -50 °C se le añadió cloruro de metilmagnesio (3 M, 20 ml, 60 mmol) durante un periodo de 15 min. Después de que se finalizara la adición, la mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. A continuación, la temperatura de la mezcla se redujo hasta -50 °C, se añadió una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de éster dimetilico del ácido 2-(1-etil-propiliden)-malónico (3 g, 15 mmol) preparado en el **ejemplo 106a, etapa A**. La mezcla de reacción se dejó que se calentara lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió solución acuosa saturada de  $NH_4Cl$  para desactivar la reacción. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para

45



retirar la mayor parte del tetrahidrofurano. El residuo se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:30) para dar éster dimetílico del ácido 2-(1-etil-1-metil-propil)-malónico como un aceite incoloro (3 g, 93 %).

5 **Etapa B** A una solución de éster dimetílico del ácido 2-(1-etil-1-metil-propil)-malónico (3 g, 14 mmol) en DMSO (30 ml) se le añadió LiCl (1,2 g, 28 mmol) y H<sub>2</sub>O (0,25 ml, 14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 170 °C durante 3 h, a continuación se vertió en agua helada, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separaron, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar éster metílico del ácido 3-etil-3-metil-pentanoico como un aceite amarillo (1,5 g, 68 %).

10 **Etapa C** A una solución de éster metílico del ácido 3-etil-3-metil-pentanoico (1,5 g, 9,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) a 0 °C se le añadió una solución en tetrahidrofurano (2 M) de LiAlH<sub>4</sub> (5 ml, 10 mmol) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, a continuación se vertió en agua helada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, solución acuosa de HCl, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar 3-etil-3-metil-pentan-1-ol como un aceite amarillo (1,3 g, 100 %).

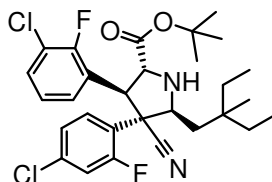
15 **Etapa D** A una solución de cloruro de oxalilo (0,96 ml, 11 mmol) (Aldrich) en diclorometano (20 ml) a -78 °C se le añadió la solución de dimetilsulfóxido (1,56 ml, 22 mmol) en diclorometano (5 ml) gota a gota. Después de 5 min, la solución de 3-etil-3-metil-pentan-1-ol (1,3 g, 10 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadió trietilamina (5 ml, 36 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. A continuación, se añadió agua. Las capas orgánicas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con 10 % de HCl, NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar 3-etil-3-metil-pentanal como un aceite amarillo claro (Rendimiento: 1 g, 78 %).

20 **Etapa E** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *terc*-butílico de glicina (1,0 g, 7,8 mmol) se hizo reaccionar con 3-etil-3-metil-pentanal (1 g, 7,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 5 h para dar éster *terc*-butílico del ácido [3-etil-3-metil-pent-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite incoloro (1,9 g, 100 %).

### 30 Ejemplo 107b

Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-metil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico

35



P. M. 551,51

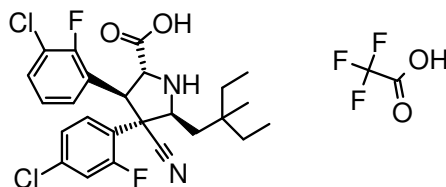
C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

40 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 100b**, el éster *terc*-butílico del ácido [3-etil-3-metil-pent-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 107a** (1,9 g, 7,8 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (1,9 g, 6,2 mmol) preparado en el **ejemplo 52a**, AgF (1,2 g, 9,4 mmol), y trietilamina (2,1 ml, 15 mmol) en diclorometano (150 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la reacción con DBU (7 ml) en *terc*-butanol (30 ml) a 100 °C durante 2 h para dar éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-metil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico como una goma amarilla clara (2,5 g, 74 %).

45

### Ejemplo 107c

50 Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-metil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico

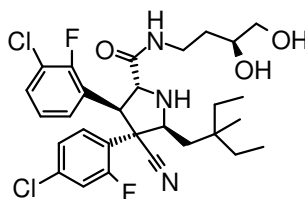


P. M. 495,40  $C_{25}H_{26}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$ 

5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *terc*-butilico del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-metil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **Ejemplo 107b** (1,8 g, 3,2 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-metil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido amarillo claro (2,5 g, 91 %).

10 **Ejemplo 107d**

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-metil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico



15

P. M. 582,52  $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$ 

20 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c y 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-metil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 106c** (0,6 g, 1 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,43 g, 3 mmol), HATU (0,67 g, 1,8 mmol) e *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0,86 ml, 4,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-metil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,3 g, 53 %).

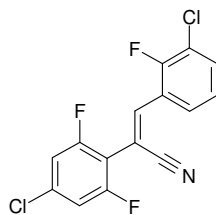
25

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 582,2097, hallado: 582,2096.

30 **Ejemplo 108a**

30

Preparación del intermedio (Z)-2-(4-cloro-2,6-difluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo



35

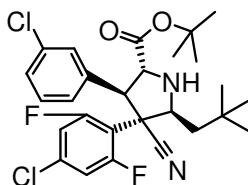
P. M. 328,12  $C_{15}H_6Cl_2F_3N$ 

40 **Etapa A** A la solución de 4-cloro-2,6-difluorobromuro de bencilo (Alfa) (2,5 g, 10 mmol) en etanol (13 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml) se le añadió KCN (1,75 g, 27 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:4) para dar (4-cloro-2,6-difluoro-fenil)-acetonitrilo como un aceite amarillo (1,1 g, 57 %).

45 **Etapa B** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1b**, (4-cloro-2,6-difluoro-fenil)-acetonitrilo (1,1 g, 6 mmol) se hizo reaccionar con 2-fluoro-3-clorobenzaldehído (1,2 g, 7mmol), solución metanólica (25 % en peso) de metóxido de sodio (1,5 ml, 7 mmol) en metanol (40 ml) a 50 °C durante 3 h para dar (Z)-2-(4-cloro-2,6-difluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo como un sólido blanco (1,5 g, 75 %).

**Ejemplo 108b**

50 Preparación del intermedio éster *terc*-butilico del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,6-difluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



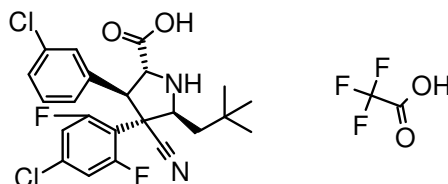
P. M. 505,46

 $C_{27}H_{31}Cl_2FN_2O_2$ 

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butílico del ácido [3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 1a** (1 g, 5 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-2-(4-cloro-2,6-difluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (1,3 g, 4mmol) preparado en el **ejemplo 109a**, AgF (0,77 g, 6 mmol), y trietilamina (1,4 ml, 10 mmol) en diclorometano (120 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la  
 10 reacción con DBU (4,8 ml) en *tert*-butanol (20 ml) a 100 °C durante 2 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,6-difluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una goma blanca (0,9 g, 41 %).

**Ejemplo 108c**

- 15 Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,6-difluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



20

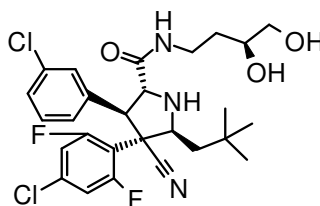
P. M. 467,35

 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$ 

- De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,6-difluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **Ejemplo 108b** (0,9 g, 1,7 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para  
 25 dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,6-difluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,9 g, 91 %).

**Ejemplo 108d**

- 30 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,6-difluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



35

P. M. 572,45

 $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_3O_3$ 

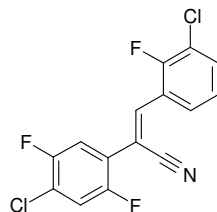
- De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,6-difluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 108c** (0,4 g, 0,67 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,29 g, 2 mmol), HATU (0,46 g, 1,2 mmol) e *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0,58 ml, 3,3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,6-difluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,3 g, 77 %).

45

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 572,1689, hallado: 572,1691.

**Ejemplo 109a**

Preparación del intermedio (Z)-2-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo

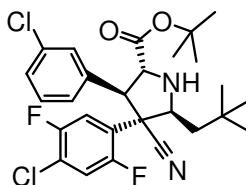
P. M. 328,12      C<sub>15</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N

10 **Etapa A** A la solución de ácido 4-cloro-2,5-difluorobenzoico (Oakwood) (6,08 g, 31 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (75 ml) a 0 °C se le añadió una solución de BH<sub>3</sub>.THF (1 M, 62 ml, 62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió solución de HCl acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar (4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-metanol como un aceite incoloro (5,5 g, 98 %).

15 **Etapa B** Una mezcla de (4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-metanol (5,5 g, 32 mmol) en cloruro de tionilo (25 ml) se calentó a reflujo (100 °C) durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar 1-cloro-4-clorometil-2,5-difluoro-benceno como un aceite amarillo (2,1 g, 34 %).

20 **Etapa C** A la solución de 1-cloro-4-clorometil-2,5-difluoro-benceno (2,1 g, 11 mmol) en etanol (13 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml) se le añadió KCN (1,8 g, 28 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:4) para dar 4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-acetonitrilo como un aceite amarillo claro (1,0 g, 50 %).

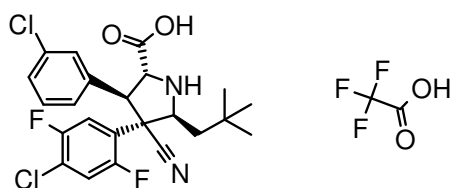
25 **Etapa D** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1b**, 4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-acetonitrilo (1,0 g, 5 mmol) se hizo reaccionar con 2-fluoro-3-clorobenzaldehído (1,0 g, 6 mmol), solución metanólica (25 % en peso) de metóxido de sodio (1,3 ml, 5,9 mmol) en metanol (40 ml) a 50 °C durante 3 h para dar (Z)-2-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo como un sólido blanco (1,3 g, 75 %).

**Ejemplo 109b**Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílicoP. M. 505,46      C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

40 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster *tert*-butílico del ácido [3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 1a** (5 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-2-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (1,3 g, 3 mmol) preparado en el **ejemplo 109a**, AgF (0,77 g, 6 mmol), y trietilamina (1,4 ml, 10 mmol) en diclorometano (120 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la reacción con DBU (4,8 ml) en *tert*-butanol (20 ml) a 100 °C durante 2 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como una goma amarilla clara (1,5 g, 69 %).

**Ejemplo 109c**

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 467,35

 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$ 

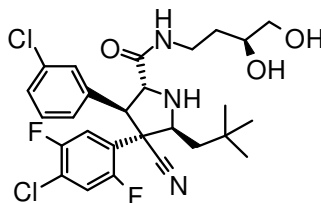
5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **Ejemplo 109b** (1,5 g, 2,8 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanquecino (1,5 g, 91 %).

10

**Ejemplo 109d**

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

15



P. M. 572,45

 $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_3O_3$ 

20 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 108c** (0,5 g, 0,84 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,36 g, 2,5 mmol), HATU (0,57 g, 1,5 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,73 ml, 4,2 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2,5-difluoro-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,3 g, 50 %).

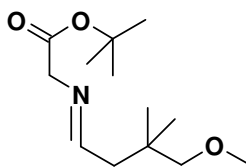
25

EMAR ( $ES^+$ )  $m/z$  Calc. para  $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 572,1689, hallado: 572,1689.

30

**Ejemplo 110a**

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido [4-metoxi-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenamino]-acético



35

P. M. 243,35

 $C_{13}H_{25}NO_3$ 

40 **Etapla A** A una mezcla de 2,2-dimetil-propano-1,3-diol (Aldrich) (5 g, 48 mmol) en éter etílico anhidro (100 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de tionilo (8,7 ml, 120 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió agua. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo a continuación con éter etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ , salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se concentró para dar 2-óxido de 5,5-dimetil-[1,3,2]dioxatiano como un aceite rosa claro (4,8 g, 82 %).

45 **Etapla B** A la solución de 2-óxido de 5,5-dimetil-[1,3,2]dioxatiano (4,8 g, 39 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (50 ml) se le añadió  $NaCN$  (5,8 g, 118 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió, y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron

con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:4) para dar 4-hidroxi-3,3-dimetil-butironitrilo como un aceite amarillo (1,6 g, 38 %).

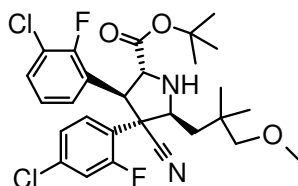
5 **Etapa C** A la solución de 4-hidroxi-3,3-dimetil-butironitrilo (0,8 g, 7 mmol) en dimetilformamida anhidra (5 ml) se le añadió  $\text{NaH}$  (60 %, 0,42 g, 11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, a continuación se añadió yodometano (0,88 ml, 14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró para dar 4-metoxi-3,3-dimetil-butironitrilo como un aceite amarillo (0,85 g, 94 %).

10 **Etapa D** A una solución de 4-metoxi-3,3-dimetil-butironitrilo (0,85 g, 6,7 mmol) en diclorometano (20 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  se le añadió una solución de tolueno (1 M) de DIBAL (7,4 ml, 7,4 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 h. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró para dar 4-metoxi-3,3-dimetil-butiraldehído como un aceite incoloro (Rendimiento: 0,3 g, 34 %).

15 **Etapa E** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *tert*-butílico de glicina (0,3 g, 2,3 mmol) se hizo reaccionar con 4-metoxi-3,3-dimetil-butiraldehído (0,3 g, 2,3 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *tert*-butílico del ácido [4-metoxi-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite incoloro (0,56 g, 100 %).

### Ejemplo 110b

25 Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

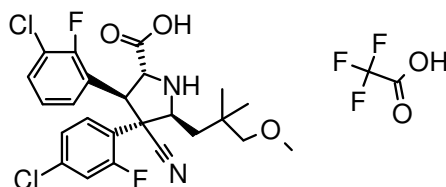


30 P. M. 553,48  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$

35 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 100b**, el éster *tert*-butílico del ácido [4-metoxi-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 110a** (3,8 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (0,94 g, 3 mmol) preparado en el **ejemplo 52a**,  $\text{AgF}$  (0,58 g, 4,6 mmol), y trietilamina (1,06 ml, 7,6 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la reacción con DBU (3,6 ml) en *tert*-butanol (20 ml) a  $100^\circ\text{C}$  durante 2 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido amarillo claro (1 g, 59 %).

### Ejemplo 110c

40 Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

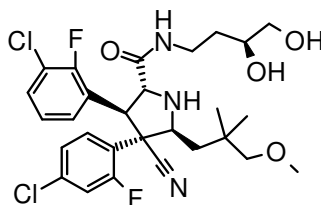


45 P. M. 497,37  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$

50 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 105b** (1,0 g, 1,8 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido amarillo (0,9 g, 82 %).

**Ejemplo 110d**

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



P. M. 584,49

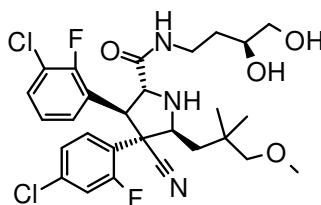
C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

10 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c y 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 110c** (0,45 g, 0,74 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,32 g, 2,2 mmol), HATU (0,5 g, 1,3 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,64 ml, 3,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,28 g, 65 %).

20 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 584,1889, hallado: 584,1890.

**Ejemplo 110e**

25 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 584,49

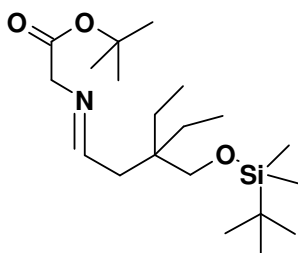
C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

30 La ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,24 g) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (114 mg, 48 %) y ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (114 mg, 48 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 584,1889, hallado: 584,1892.

**Ejemplo 111a**

40 Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-etil-pent-(E)-ilidenamino]-acético

P. M. 371,64  $C_{20}H_{41}NO_3Si$ 

5 **Etapa A** A una mezcla de 2,2-dietil-propano-1,3-diol (Aldrich) (5,5 g, 40 mmol) en éter etílico anhidro (100 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de tionilo (10,6 g, 90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió agua. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo a continuación con éter etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ , salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se concentró para dar 2-óxido de 5,5-dietil-[1,3,2]dioxatiano como un aceite incoloro (7 g, 98 %).

10 **Etapa B** A la solución de 2-óxido de 5,5-dietil-[1,3,2]dioxatiano (7 g, 39 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (40 ml) se le añadió  $NaCN$  (3,9 g, 80mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 20 h. La mezcla se enfrió, y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ , salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:2) para dar 3-etil-3-hidroximetil-pentanonitrilo como un aceite amarillo (1,7 g, 31 %).

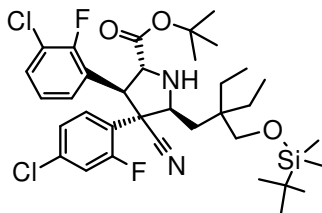
15 **Etapa C** A la solución de 3-etil-3-hidroximetil-pentanonitrilo (1,7 g, 12 mmol) e imidazol (1,2 g, 18 mmol) en diclorometano (80 ml) se le añadió *tert*-butildimetilclorosilano (2 g, 13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo a continuación con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se concentró para dar 3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-etil-pentanonitrilo como un aceite incoloro (2,28 g, 74 %).

20 **Etapa D** A una solución de 3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-etil-pentanonitrilo (2,28 g, 8,9 mmol) en diclorometano (20 ml) a -78 °C se le añadió una solución de tolueno (1 M) de DIBAL (9,8 ml, 9,8 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de  $NH_4Cl$ . La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró para dar 3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-etil-pentanal como un aceite incoloro (rendimiento: 1,5 g, 65 %).

25 **Etapa E** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *tert*-butílico de glicina (0,78 g, 5,8 mmol) se hizo reaccionar con 3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-etil-pentanal (1,5 g, 5,8 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *tert*-butílico del ácido [4-metoxi-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite incoloro (2,2 g, 100 %).

### 35 Ejemplo 111b

40 Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-etil-butil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 681,77

 $C_{35}H_{46}Cl_2F_2N_2O_3Si$ 

45 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 100b**, el éster *tert*-butílico del ácido [4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 111a** (2,2 g, 5,8 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (1,43 g, 4,6 mmol) preparado en el **Ejemplo 52a**,  $AgF$  (0,89 g, 7 mmol), y trietilamina (1,6 ml, 12 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la reacción con DBU (7 ml) en *tert*-butanol (20 ml) a 100 °C durante 2 h para dar éster *tert*-butílico del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-etil-butil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-

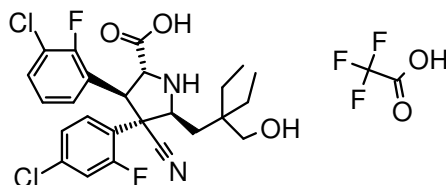
50



cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido amarillo claro (1,8 g, 58 %).

### Ejemplo 111c

- 5 Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-hidroximetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico

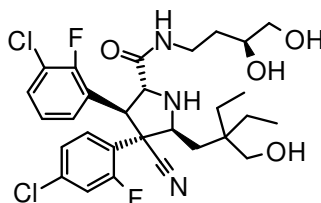


10 P. M. 511,40  $C_{25}H_{26}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-etil-butil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 111b** (1,8 g, 2,6 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-hidroximetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido amarillo claro (1,5 g, 94 %).

### Ejemplo 111d

- 20 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-hidroximetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico



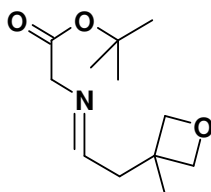
25 P. M. 598,51  $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4$

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c y 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-hidroximetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 111c** (1,1 g, 1,8 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,78 g, 5 mmol), HATU (1,2 g, 3 mmol) e *i*Pr<sub>2</sub>NEt (1,6 ml, 9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2-etil-2-hidroximetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,11 g, 10 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 598,2046, hallado: 598,2045.

### Ejemplo 112a

- 40 Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido [2-(3-metil-oxetan-3-il)-et-(E)-ilidenamino]-acético



45 P. M. 227,31  $C_{12}H_{21}NO_3$

**Etapa A** A una solución de 3-metil-3-oxetanometanol (Aldrich) (3,5 g, 34 mmol) y trietilamina (10 g, 103 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0 °C se le añadió una solución en diclorometano (20 ml) de cloruro de metanosulfonilo (Aldrich) (5,08 g, 45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió agua. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa diluida de HCl, solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar éster 3-metil-oxetan-3-ilmetílico del ácido metanosulfónico como un aceite amarillo (6 g, 97 %).

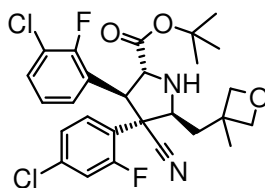
**Etapa B** A la solución de éster 3-metil-oxetan-3-ilmetílico del ácido metanosulfónico (6 g, 33 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (30 ml) se le añadió NaCN (3,2 g, 67 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió, y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar (3-metil-oxetan-3-il)-acetonitrilo como un aceite amarillo (2,5 g, 68 %).

**Etapa C** A una solución de (3-metil-oxetan-3-il)-acetonitrilo (2,5 g, 22,5 mmol) en diclorometano (30 ml) a -78 °C se le añadió una solución de tolueno (1 M) de DIBAL (24,7 ml, 24,7 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar (3-metil-oxetan-3-il)-acetaldehído como un aceite incoloro (rendimiento: 0,8 g, 31 %).

**Etapa D** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *tert*-butílico de glicina (0,92 g, 7 mmol) se hizo reaccionar con (3-metil-oxetan-3-il)-acetaldehído (0,8 g, 7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *tert*-butílico del ácido [2-(3-metil-oxetan-3-il)-et-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite incoloro (1,6 g, 100 %).

### Ejemplo 112b

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico



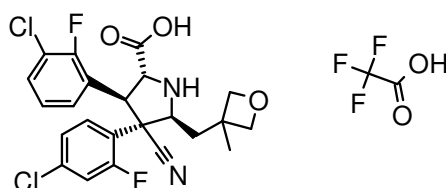
P. M. 537,44

C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 100b**, el éster *tert*-butílico del ácido [2-(3-metil-oxetan-3-il)-et-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 112a** (1,6 g, 7 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (1,7 g, 5,6 mmol) preparado en el **ejemplo 52a**, AgF (1,1 g, 8,5 mmol), y trietilamina (1,9 ml, 14 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la reacción con DBU (6,7 ml) en *tert*-butanol (20 ml) a 100 °C durante 2 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico como una goma amarilla clara (1,0 g, 33 %).

### Ejemplo 112c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 481,33

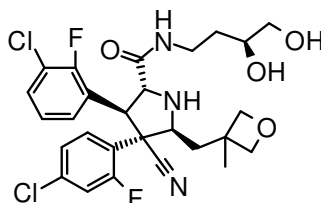
C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado

en el **ejemplo 112b** (1,0 g, 1,9 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (1 g, 91 %).

### 5 Ejemplo 112d

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico



10

P. M. 568,45

 $C_{27}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4$ 

15

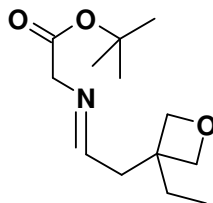
De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c y 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 112c** (0,5 g, 0,84 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,36 g, 2,5 mmol), HATU (0,57 g, 1,5 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,73 ml, 4,2 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,23 g, 48 %).

20

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{27}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$ : 568,1576, hallado: 568,1579.

### 25 Ejemplo 113a

Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido [2-(3-etil-oxetan-3-il)-et-(E)-ilidenamino]-acético



30

P. M. 241,33

 $C_{13}H_{23}NO_3$ 

35

**Etapa A** De manera similar a los procedimientos descritos en el **ejemplo 112a, etapa A, etapa B, y etapa C.**, 3-etil-3-oxetanemetalol (TCI-US) (3,5 g, 30 mmol) se hizo reaccionar con trietilamina (6,6 g, 60 mmol) y se trató con NaCN (2,2 g, 46mmol) en dimetilsulfóxido anhidro a 130 °C, seguido de la reacción con DIBAL (1 M en heptano, 27 ml, 27 mmol) en diclorometano a 0 °C para dar (3-etil-oxetan-3-il)-acetaldehído como un aceite amarillo claro (Rendimiento: 2,5 g, 26 % para tres etapas).

40

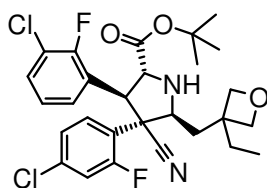
**Etapa B** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *terc*-butílico de glicina (1 g, 7,8 mmol) se hizo reaccionar con (3-etil-oxetan-3-il)-acetaldehído (1 g, 7,8 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *terc*-butílico del ácido [2-(3-etil-oxetan-3-il)-et-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite amarillo (1,9 g, 100 %).

45

### Ejemplo 113b

Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-etil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico

45



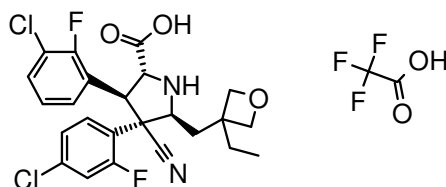
P. M. 551,41

 $C_{28}H_{30}Cl_2F_2N_2O_3$ 

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 100b**, el éster *tert*-butílico del ácido [2-(3-etil-oxetan-3-il)-et-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 113a** (1,9 g, 7,8 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (1,9 g, 6,2 mmol) preparado en el **Ejemplo 52a**, AgF (1,2 g, 9,5 mmol), y trietilamina (2,2 ml, 16 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la reacción con DBU (7,5 ml) en *tert*-butanol (10 ml) a 100 °C durante 2 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-etil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (2 g, 58 %).

**Ejemplo 113c**

- 15 Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-etil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico



20

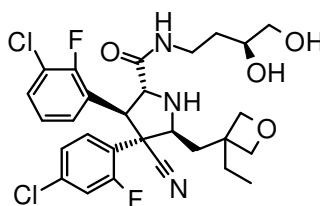
P. M. 495,36

 $C_{24}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$ 

- 25 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-etil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 113b** (2 g, 3,6 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-etil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (2 g, 91 %).

**Ejemplo 113d**

- 30 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-etil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico



35

P. M. 582,47

 $C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$ 

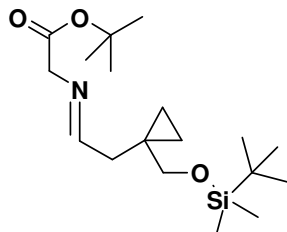
- 40 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c y 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-etil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 105c** (1 g, 1,6 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,7 g, 5 mmol), HATU (1,1 g, 3 mmol) e  $iPr_2NEt$  (1,4 ml, 8 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-etil-oxetan-3-ilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,56 g, 58 %).

- 45 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$ : 582,1733, hallado: 582,1732.

**Ejemplo 114a**

Preparación del intermedio éster *tert*-butilíco del ácido [2-[1-(*tert*-tutil-dimetil-silaniloximetil)-ciclopropil]-et-(E)-ilidenamino]-acético

5



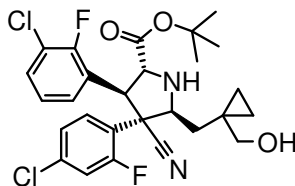
P. M. 341,57  $C_{18}H_{35}NO_3Si$

10 **Etapa A** De manera similar a los procedimientos descritos en **ejemplo 111a, etapa A, etapa B, etapa C, y etapa D**, 1,1-bis(hidroxiometil)-ciclopropano (Aldrich) (4 g, 39 mmol) se hizo reaccionar con cloruro de tionilo (14 g, 126 mmol) en éter etílico anhidro a 0 °C, a continuación se hizo reaccionar con NaCN (2,4 g, 49 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro 120 °C durante 18 h, a continuación se trató con *tert*-butildimetilclorosilano (1,4 g, 9 mmol) e imidazol (0,85 g, 13 mmol) en diclorometano a temperatura ambiente, seguido de la reacción con DIBAL (1 M en heptano, 8,3 ml, 8,3 mmol) a 0 °C para dar [1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclopropil]-acetaldehído como un aceite incoloro (rendimiento: 1,3 g, 15 % para cuatro etapas).

15 **Etapa B** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *tert*-butilíco de glicina (0,75 g, 5,7 mmol) se hizo reaccionar con [1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclopropil]-acetaldehído (1,3 g, 5,7 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *tert*-butilíco del ácido [2-[1-(*tert*-tutil-dimetil-silaniloximetil)-ciclopropil]-et-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite incoloro (1,9 g, 100 %).

**Ejemplo 114b**

25 Preparación del intermedio éster *tert*-butilíco del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroxiometil-ciclopropilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico



30

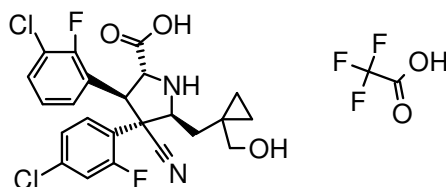
P. M. 537,44  $C_{27}H_{28}Cl_2F_2N_2O_3$

35 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 100b**, el éster *tert*-butilíco del ácido [2-[1-(*tert*-tutil-dimetil-silaniloximetil)-ciclopropil]-et-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 114a** (1,9 g, 5,7 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (1,4 g, 4,6 mmol) preparado en el **ejemplo 52a**, AgF (0,89 g, 7,1 mmol), y trietilamina (1,6 ml, 12 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la reacción con DBU (5 ml) en *tert*-butanol (20 ml) a 100 °C durante 2 h para dar éster *tert*-butilíco del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroxiometil-ciclopropilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,4 g, 30 %).

**Ejemplo 114c**

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroxiometil-ciclopropilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico

45

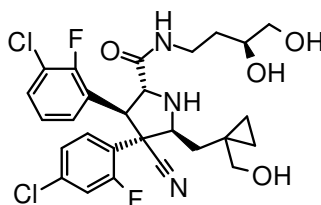


P. M. 481,33  $C_{23}H_{20}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$ 

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *terc*-butilico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 114b** (0,4 g, 0,74 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,4 g, 91 %).

**10 Ejemplo 114d**

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico



15

P. M. 568,45  $C_{27}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4$ 

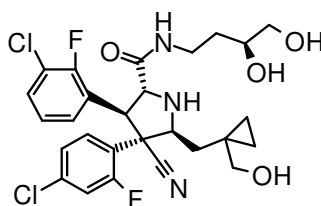
De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c y 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 114c** (0,4 g, 0,67 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,29 g, 2 mmol), HATU (0,46 g, 1,2 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,58 ml, 3,4 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,15 g, 40 %).

25

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{27}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$ : 568,1576, hallado: 568,1578.

**30 Ejemplo 114e**

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico



35

P. M. 568,45  $C_{27}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4$ 

La ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,12 g) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (46 mg, 38 %) y ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (48 mg, 40 %).

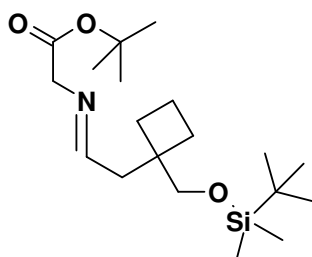
45

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{27}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$ : 568,1576, hallado: 568,1578.

**Ejemplo 115a**

Preparación del intermedio éster *terc*-butilico del ácido [2-[1-(*terc*-tutil-dimetil-silaniloximetil)-ciclobutil]-et-(E)-ilidenamino]-acético

50

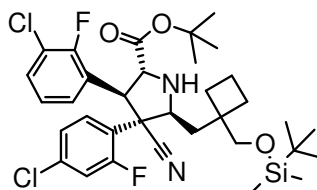
P. M. 355,60  $C_{19}H_{37}NO_3Si$ 

- 5 **Etapa A** De manera similar a los procedimientos descritos en **ejemplo 111a, etapa A, etapa B, etapa C y etapa D**, 1,1-bis(hidroxiometil)-ciclobutano (Waterstone) (3,8 g, 33 mmol) se hizo reaccionar con cloruro de tionilo (8 g, 72 mmol) en éter etílico anhidro a 0 °C, a continuación se hizo reaccionar con NaCN (2 g, 41 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro 120 °C durante 18 h, a continuación se trató con *tert*-butildimetilclorosilano (1 g, 6 mmol) e imidazol (1 g, 15 mmol) en diclorometano a temperatura ambiente, seguido de la reacción con DIBAL (1 M en heptano, 6,4 ml, 6,4 mmol) a 0 °C para dar [1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclobutil]-acetaldehído como un aceite incoloro (rendimiento: 0,48 g, 6 % para cuatro etapas).

- 15 **Etapa B** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *tert*-butílico de glicina (0,26 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con [1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclobutil]-acetaldehído (0,48 g, 2 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *tert*-butílico del ácido [2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclopropil]-et-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite incoloro (0,71 g, 100 %).

**Ejemplo 115b**

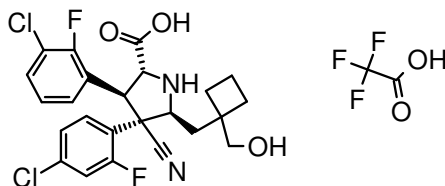
- 20 Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclobutilmetil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico

25 P. M. 665,73  $C_{34}H_{44}Cl_2F_2N_2O_3Si$ 

- De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 100b**, el éster *tert*-butílico del ácido [2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclopropil]-et-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 115a** (0,71 g, 2 mmol) se hizo reaccionar con (*Z*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (0,49 g, 1,6 mmol) preparado en el **ejemplo 52a**, AgF (0,3 g, 2,4 mmol), y trietilamina (0,55 ml, 4 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la reacción con DBU (1 ml) en *tert*-butanol (15 ml) a 100 °C durante 2 h para dar éster *tert*-butílico del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclobutilmetil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como una goma amarilla (0,7 g, 67 %).

**Ejemplo 115c**

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroxiometil-ciclobutilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico

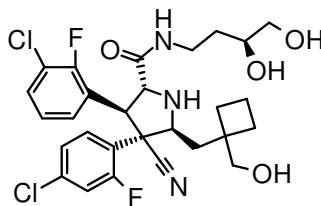
40 P. M. 495,36  $C_{24}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$ 

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-5-

[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclobutilmetil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 115b** (0,7 g, 1 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclobutilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,6 g, 100 %).

### Ejemplo 115d

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclobutilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 582,48

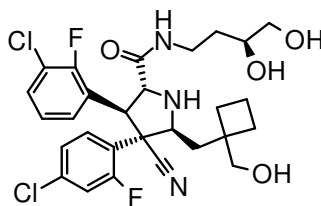
$C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c y 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclobutilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 115c** (0,6 g, 1 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,43 g, 3 mmol), HATU (0,67 g, 1,8 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,86 ml, 4,9 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclobutilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,32 g, 56 %).

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$ : 582,1733, hallado: 582,1733.

### Ejemplo 115e

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclobutilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 582,48

$C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$

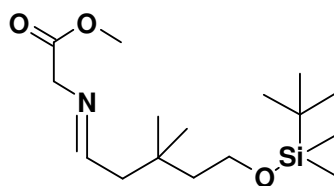
La ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclobutilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,25 g) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclobutilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (104 mg, 41 %) y ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclobutilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (103 mg, 41 %).

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$ : 582,1733, hallado: 582,1733.

### Ejemplo 116a

Preparación del intermedio éster metílico del ácido [5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-pent-(E)-ilidenamino]-acético



P. M. 315,53 C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>Si

5 **Etapa A** A la solución de ácido 3,3-dimetilglutárico (Aldrich) (5,1 g, 32 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) a 0 °C se le añadió una solución de BH<sub>3</sub>.THF (1 M, 100 ml, 100 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió solución de HCl acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc) para dar 3,3-dimetil-pentano-1,5-diol como un aceite incoloro (1,5 g, 34 %).

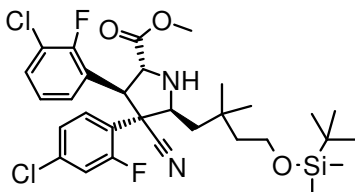
15 **Etapa B** A una mezcla de 3,3-dimetil-pentano-1,5-diol (1,5 g, 11 mmol) e imidazol (1,4 g, 20 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió *tert*-butildimetilclorosilano (1,7 g, 11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo a continuación con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró para dar 5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxy)-3,3-dimetil-pentan-1-ol como un aceite incoloro (2,7 g, 100 %).

20 **Etapa C** A una solución de cloruro de oxalilo (0,97 ml, 11 mmol) (Aldrich) en diclorometano (20 ml) a -78 °C se le añadió la solución de dimetilsulfóxido (1,6 ml, 22 mmol) en diclorometano (5 ml) gota a gota. Después de 5 min, la solución de 5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxy)-3,3-dimetil-pentan-1-ol (2,5 g, 10 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadió trietilamina (5 ml, 36mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. A continuación, se añadió agua. Las capas orgánicas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con 10 % de HCl, NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar 5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxy)-3,3-dimetil-pentanal como un aceite amarillo claro (Rendimiento: 1,75 g, 71 %).

30 **Etapa D** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, clorhidrato del éster metílico de glicina (0,9 g, 7,2 mmol) se hizo reaccionar con 5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxy)-3,3-dimetil-pentanal (1,75 g, 7,2 mmol) y trietilamina (1,49 ml, 11 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster metílico del ácido [4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxy)-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite incoloro (2,3 g, 100 %).

### Ejemplo 116b

35 Preparación del intermedio éster metílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[4-(*tert*-tutil-dimetil-silaniloxy)-2,2-dimetil-butil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico

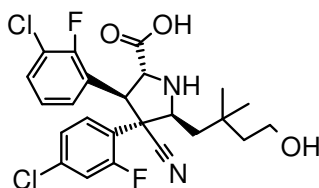


40 P. M. 625,66 C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si

45 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster metílico del ácido [5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxy)-3,3-dimetil-pent-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 116a** (6,4 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (1,58 g, 5,1 mmol) preparado en el **ejemplo 52a**, AgF (1g, 7,8 mmol), y trietilamina (1,8 ml, 13 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 48 h para dar éster metílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[4-(*tert*-tutil-dimetil-silaniloxy)-2,2-dimetil-butil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como una goma amarilla (1,6 g, 50 %).

### Ejemplo 116c

50 Preparación del intermedio ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico

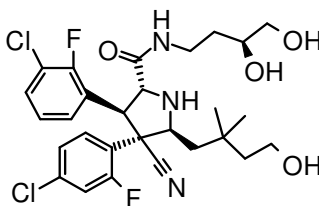


P. M. 483,35  $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3$

- 5 Al éster metílico del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-5-[4-(*tert*-tutil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-butil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 116b** (0,7 g, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió solución de tetrahidrofurano (1 M, Aldrich) de TBAF (1,34 ml, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró, el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadió una solución acuosa (1 M) de LiOH (10 ml, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El "pH" de la mezcla se ajustó a ~4-5 por solución acuosa de HCl. La mezcla se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se concentró para dar el intermedio ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido amarillo claro (0,3 g, 54 %)

#### Ejemplo 116d

- 20 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico



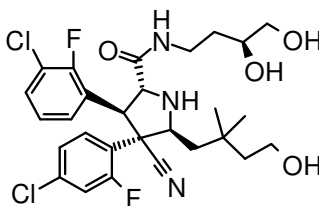
P. M. 584,49  $C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$

- 25 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c y 42d**, el ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 116c** (0,18 g, 0,36 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,16 g, 1 mmol), HATU (0,25 g, 0,65 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,07 ml, 0,43 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,1 g, 54 %).

- 35 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$ : 584,1889, hallado: 584,1889.

#### Ejemplo 116e

- 40 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 584,49  $C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$

- 45 La ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,35 g) se separó por cromatografía SFC quiral para

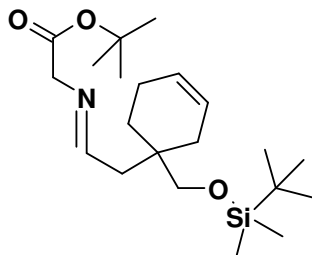
proporcionar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (157 mg, 45 %) y ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (155 mg, 44 %).

5

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 584,1889, hallado: 584,1891.

### Ejemplo 117a

10 Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido [2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclohex-3-enil]-et-(E)-ilidenamino]-acético



15

P. M. 381,64 C<sub>21</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>3</sub>Si

**Etapa A** De manera similar a los procedimientos descritos en **ejemplo 111a etapa A., etapa B., etapa C., y etapa D.**, 3-ciclohexeno-1,1-dimetanol (Aldrich) (5,3 g, 37 mmol) se hizo reaccionar con cloruro de tionilo (15 g, 135 mmol) en éter etílico anhidro a 0 °C, a continuación se hizo reaccionar con NaCN (3 g, 61 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro 120 °C durante 18 h, a continuación se trató con *tert*-butildimetilclorosilano (3,9 g, 26 mmol) e imidazol (2,4 g, 36 mmol) en diclorometano a temperatura ambiente, seguido de la reacción con DIBAL (1 M en heptano, 26 ml, 26 mmol) a 0 °C para dar 1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclohex-3-enecarbaldehído como un aceite amarillo claro (Rendimiento: 6 g, 64 % para cuatro etapas).

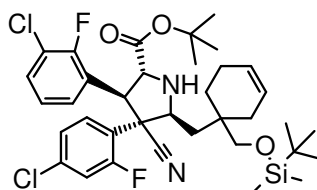
20

**Etapa B** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *tert*-butílico de glicina (1,2 g, 9 mmol) se hizo reaccionar con 1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclohex-3-enecarbaldehído (2,5 g, 9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *tert*-butílico del ácido [2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclohex-3-enil]-et-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite amarillo claro (3,5 g, 100 %).

25

### Ejemplo 117b

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclohex-3-enilmetil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico



35

P. M. 691,77 C<sub>36</sub>H<sub>46</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 100b**, el éster *tert*-butílico del ácido [2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclohex-3-enil]-et-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 117a** (3,5 g, 9 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (2,3 g, 7 mmol) preparado en el **ejemplo 52a**, AgF (1,4 g, 11 mmol), y trietilamina (2,6 ml, 19 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la reacción con DBU (9 ml) en *tert*-butanol (10 ml) a 100 °C durante 2 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclohex-3-enilmetil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (2,6 g, 51 %).

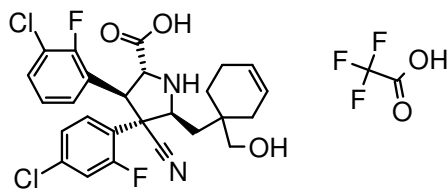
40

45

### Ejemplo 117c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclohex-3-enilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico

50

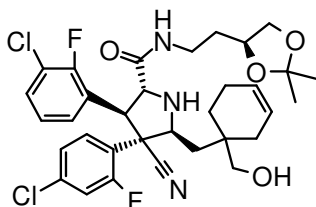


P. M. 521,40  $C_{26}H_{24}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butilico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-ciclohex-3-enilmetil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 117b** (2,6 g, 3,8 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroxi-metil-ciclohex-3-enilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (2,2 g, 92 %).

#### Ejemplo 117d

15 Preparación del intermedio [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroxi-metil-ciclohex-3-enilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico

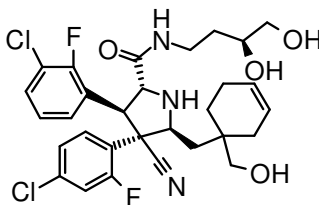


20 P. M. 648,58  $C_{33}H_{37}Cl_2F_2N_3O_4$

Una mezcla de sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroxi-metil-ciclohex-3-enilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 117c** (1 g, 1,6 mmol), HATU (1,07 g, 2,8 mmol) e *i*Pr<sub>2</sub>NEt (1,37 ml, 7,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó a continuación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua, salmuera. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas se combinaron, y se concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, a continuación se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc) para dar [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroxi-metil-ciclohex-3-enilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,48 g, 47 %).

#### Ejemplo 117e

35 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroxi-metil-ciclohex-3-enilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico



40 P. M. 608,51  $C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$

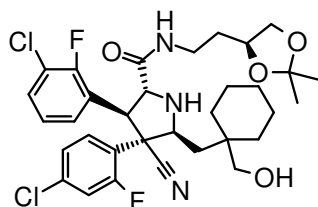
De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42d**, la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroxi-metil-ciclohex-3-enilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 117d** (0,2 g, 0,3 mmol) se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl (1 N, 1 ml, 1 mol) en tetrahidrofurano (9 ml) a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-

dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclohex-3-enilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,14 g, 75 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 608,1889, hallado: 608,1888.

### Ejemplo 118a

Preparación del intermedio [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico



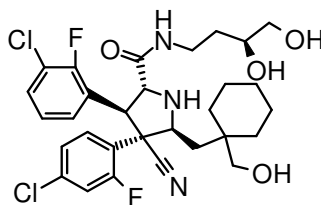
P. M. 650,60

C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

- 15 A una solución de [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclohex-3-enilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,28 g, 0,43 mmol) preparado en el **ejemplo 117d** en acetato de etilo (10 ml) se le añadió PtO<sub>2</sub> (0,1 g). La suspensión se agitó con fuerza en atmósfera de H<sub>2</sub> (345 kPa, 50 psi) durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró para dar [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,27 g, 96 %)

### Ejemplo 118b

- 25 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico



30

P. M. 610,51

C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

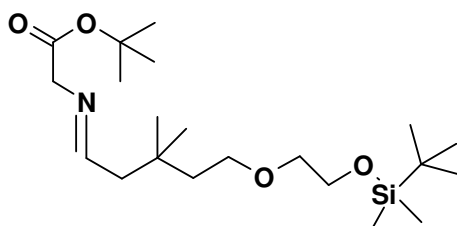
- 35 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42d**, la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 118a** (0,27 g, 0,4 mmol) se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl (1 N, 1 ml, 1 mol) en tetrahydrofurano (9 ml) a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-hidroximetil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,23 g, 91 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 610,2046, hallado: 610,2042.

### Ejemplo 119a

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido [5-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-3,3-dimetil-pent-(E)-ilidenamino]-acético

45

P. M. 401,67  $C_{21}H_{43}NO_4Si$ 

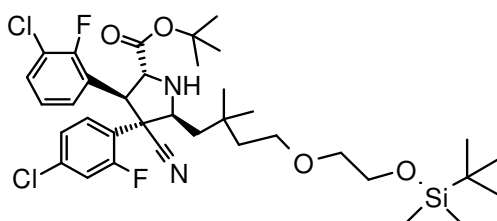
5 **Etapa A** A la solución de 3,3-dimetil-pentano-1,5-diol (1,5 g, 11 mmol) preparada en el **ejemplo 116a etapa A**, en dimetilformamida anhidra (15 ml) se le añadió NaH (60 %, 0,68 g, 17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, a continuación se añadió (2-bromoetoxy)-*tert*-butildimetilsilano (3,3 g, 14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexano = 1:3) para dar 5-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxy)-etoxy]-3,3-dimetil-pentan-1-ol como un aceite amarillo (0,3 g, 9 %).

15 **Etapa B** A una solución de cloruro de oxalilo (0,1 ml, 1 mmol) (Aldrich) en diclorometano (5 ml) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se le añadió la solución de dimetilsulfóxido (0,16 ml, 2,2 mmol) en diclorometano (1 ml) gota a gota. Después de 5 min, la solución de 5-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxy)-etoxy]-3,3-dimetil-pentan-1-ol (0,3 g, 1 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 15 min. Se añadió trietilamina (0,5 ml, 3,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. A continuación, se añadió agua. Las capas orgánicas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con 10 % de HCl,  $NaHCO_3$  saturado, salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró para dar 5-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxy)-etoxy]-3,3-dimetil-pentanal como un aceite amarillo (Rendimiento: 0,27 g, 94 %).

25 **Etapa C** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *tert*-butílico de glicina (0,13 g, 1 mmol) se hizo reaccionar con 5-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxy)-etoxy]-3,3-dimetil-pentanal (0,27 g, 1 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *tert*-butílico del ácido [5-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxy)-etoxy]-3,3-dimetil-pent-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite incoloro (0,4 g, 100 %).

### Ejemplo 119b

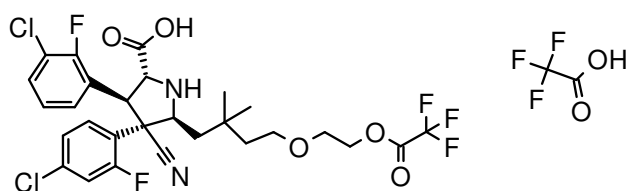
30 Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-{4-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxy)-etoxy]-2,2-dimetil-butil}-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico

P. M. 711,80  $C_{36}H_{50}Cl_2F_2N_2O_4Si$ 

35 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 100b**, éster *tert*-butílico del ácido [5-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxy)-etoxy]-3,3-dimetil-pent-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **Ejemplo 119a** (0,4 g, 1 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (0,3 g, 1 mmol) preparado en el **ejemplo 52a**, AgF (0,2 g, 1,5 mmol), y trietilamina (0,3 ml, 2,4 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la reacción con DBU (1 ml) en *tert*-butanol (2 ml) a  $100\text{ }^\circ\text{C}$  durante 2 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-{4-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxy)-etoxy]-2,2-dimetil-butyl}-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como una goma blanca (0,49 g, 60 %).

### Ejemplo 119c

45 Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[2-(2,2,2-trifluoro-acetoxi)-butil]-pirrolidin-2-carboxílico

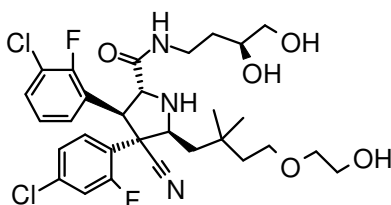


P. M. 483,35  $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

- 5 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-5-[4-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-2,2-dimetil-butil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 119b** (0,49 g, 0,55 mmol) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[2,2-dimetil-4-[2-(2,2,2-trifluoro-acetoxi)-etoxi]-butil]-pirrolidin-2-carboxílico como un aceite amarillo (0,37 g, 97 %).

#### Ejemplo 119d

- 15 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-2,2-dimetil-butil]-pirrolidin-2-carboxílico



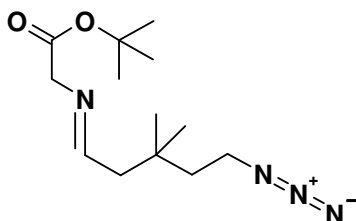
20 P. M. 628,54  $C_{30}H_{37}Cl_2F_2N_3O_5$

- De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 117d y 117e**, la sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[2,2-dimetil-4-[2-(2,2,2-trifluoro-acetoxi)-etoxi]-butil]-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 119c** (0,37 g, 0,58 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,25 g, 1,7 mmol), HATU (0,4 g, 1 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,5 ml, 2,9 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se trató con solución acuosa saturada de  $K_2CO_3$  en tetrahidrofurano, seguido de reacción con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[4-(2-hidroxi-etoxi)-2,2-dimetil-butil]-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido amarillo claro (90 mg, 25 %).

30 EMAR ( $ES^+$ )  $m/z$  Calc. para  $C_{30}H_{37}Cl_2F_2N_3O_5 + H [(M+H)^+]$ : 628,2151, hallado: 628,2150.

#### Ejemplo 120a

- 35 Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido [5-azido-3,3-dimetil-pent-(E)-ilidenamino]-acético



40 P. M. 268,36  $C_{13}H_{24}N_4O_2$

- Etapa A** A la solución de 5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-pentan-1-ol (1,1 g, 5 mmol) preparada en el **ejemplo 116a etapa B**. y trietilamina (1,39 ml, 10 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C se le añadió una solución en diclorometano (10 ml) de cloruro de metanosulfonilo (Aldrich) (0,46 ml, 6mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió agua. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa diluida de HCl, solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ ,

salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró para dar éster 5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-pentílico del ácido metanosulfónico como un aceite amarillo (1,48 g, 99 %).

5 **Etapa B** A la solución de éster 5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-pentílico del ácido metanosulfónico (1,48 g, 4,96 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 ml) se le añadió  $\text{NaN}_3$  (1,6 g, 25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió, y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  para dar (5-azido-3,3-dimetil-pentiloxi)-*tert*-butil-dimetil-silano como un aceite amarillo (0,8 g, 67 %).

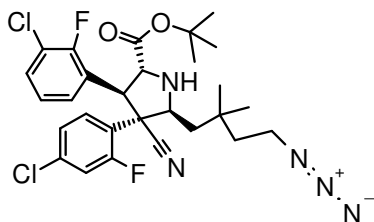
10 **Etapa C** A una solución de (5-azido-3,3-dimetil-pentiloxi)-*tert*-butil-dimetil-silano (0,8 g, 3 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió solución de tetrahidrofurano (1 M, Aldrich) de TBAF (4,9 ml, 4,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró, el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:3) para dar 5-azido-3,3-dimetil-pentan-1-ol como un aceite incoloro (0 g, 76 %)

15 **Etapa D** A una solución de cloruro de oxalilo (0,24 ml, 2,7 mmol) (Aldrich) en diclorometano (12 ml) a -78 °C se le añadió la solución de dimetilsulfóxido (0,38 ml, 5,5 mmol) en diclorometano (1 ml) gota a gota. Después de 5 min, la solución de 5-azido-3,3-dimetil-pentan-1-ol (0,39 g, 2,5 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadió trietilamina (1,2 ml, 9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. A continuación, se añadió agua. Las capas orgánicas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con 10 % de HCl,  $\text{NaHCO}_3$  saturado, salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró para dar 5-azido-3,3-dimetil-pentanal como un aceite amarillo (rendimiento: 0,38 g, 99 %).

25 **Etapa C** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *tert*-butílico de glicina (0,32 g, 2,45 mmol) se hizo reaccionar con 5-azido-3,3-dimetil-pentanal (0,38 g, 2,45 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente durante 18 h para dar éster *tert*-butílico del ácido [5-azido-3,3-dimetil-pent-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite amarillo (0,65 g, 100 %).

### 30 Ejemplo 120b

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidín-2-carboxílico



35

P. M. 578,49

$\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$

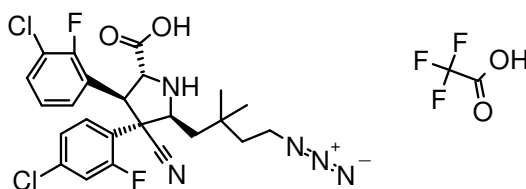
40 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 100b**, el éster *tert*-butílico del ácido [5-azido-3,3-dimetil-pent-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 120a** (0,65 g, 2,45 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (0,76 g, 2,45 mmol) preparado en el **ejemplo 52a**, AgF (0,47 g, 3,7 mmol), y trietilamina (0,55 ml, 6 mmol) en diclorometano (80 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la reacción con DBU (3 ml) en *tert*-butanol (3 ml) a 100 °C durante 2 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidín-2-carboxílico como una goma amarilla (0,5 g, 36 %).

45

### Ejemplo 120c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidín-2-carboxílico

50



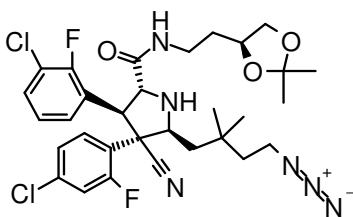


P. M. 522,39  $C_{24}H_{23}Cl_2F_2N_5O_3 \cdot C_2HF_3O_2$ 

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butilico del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 120b** (0,5 g, 0,86 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido amarillo (0,54 g, 96 %).

**Ejemplo 120d**

Preparación del intermedio [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico



15

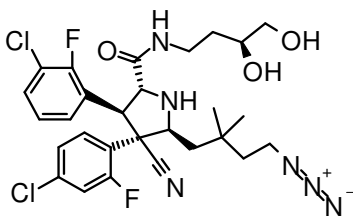
P. M. 649,57  $C_{31}H_{36}Cl_2F_2N_6O_3$ 

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c**, la sal trifluoroacetato del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 120c** (0,54 g, 0,85 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,37 g, 2,54 mmol), HATU (0,58 g, 1,5 mmol) e *i*Pr<sub>2</sub>NEt (0,74 ml, 4,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, para dar [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido amarillo claro (0,5 g, 91 %).

**Ejemplo 120e**

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico

30



35

P. M. 609,50  $C_{28}H_{32}Cl_2F_2N_6O_3$ 

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42d**, la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 120d** (40 mg, 0,06 mmol) se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl (1 N, 3 ml, 3 mol) en tetrahidrofurano (7 ml) a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanquecino (29 mg, 79 %).

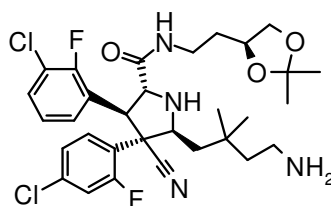
40

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{28}H_{32}Cl_2F_2N_6O_3 + H [(M+H)^+]$ : 609,1954, hallado: 609,1954.

**Ejemplo 121a**

Preparación del intermedio [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico

45



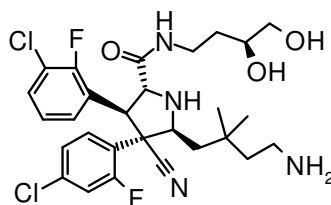
P. M. 623,58

 $C_{31}H_{38}Cl_2F_2N_4O_3$ 

5 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 118a**, la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-azido-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 120d** (0,5 g, 0,77 mmol) se trató con  $PtO_2$  y  $H_2$  en acetato de etilo para dar [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como una goma negra (0,47 g, 98 %).

**Ejemplo 121b**

15 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 583,50

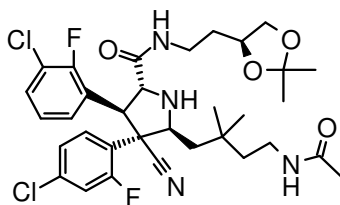
 $C_{28}H_{34}Cl_2F_2N_4O_3$ 

20 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42d**, la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 121a** (50 mg, 0,08 mmol) se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl (1 N, 3 ml, 3 mol) en tetrahidrofurano (7 ml) a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanquecino (29 mg, 62 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{28}H_{34}Cl_2F_2N_4O_3 + H [(M+H)^+]$ : 583,2049, hallado: 583,2047.

**Ejemplo 122a**

Preparación del intermedio [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-acetilamino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 665,61

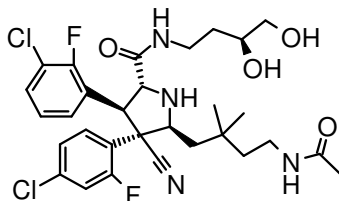
 $C_{33}H_{40}Cl_2F_2N_4O_4$ 

40 A una solución de [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico (60 mg, 0,096 mmol) preparada en el **ejemplo 121a** y trietilamina (0,033 ml, 0,24 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió cloruro de acetilo (0,08 ml, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, a continuación se añadió agua. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (2 % MeOH en EtOAc) para dar [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-acetilamino-2,2-dimetil-

butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como una goma blanquecina (60 mg, 94 %).

### Ejemplo 122b

5 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-acetilamino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico



10

P. M. 625,54

$C_{30}H_{36}Cl_2F_2N_4O_4$

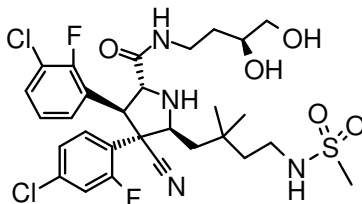
De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42d**, la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-acetilamino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 122a** (60 mg, 0,09 mmol) se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl (1 N, 1 ml, 1 mol) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-acetilamino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (50 mg, 89 %).

15

20 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{30}H_{36}Cl_2F_2N_4O_4 + H [(M+H)^+]$ : 625,2155, hallado: 625,2151.

### Ejemplo 123

25 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(4-metanosulfonilamino-2,2-dimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico



30

P. M. 661,59

$C_{29}H_{36}Cl_2F_2N_4O_5S$

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 122a y 122b**, la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico (60 mg, 0,096 mmol) preparada en el **ejemplo 121a** se hizo reaccionar con trietilamina y cloruro de metanosulfonilo (13 mg, 0,11 mmol) en diclorometano, seguido de la reacción con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(4-metanosulfonilamino-2,2-dimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanquecino (57 mg, 90 %).

35

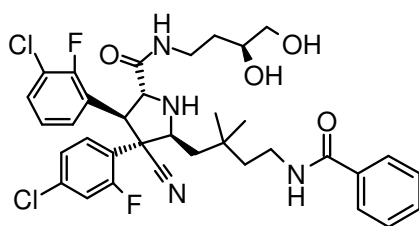
40 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{29}H_{36}Cl_2F_2N_4O_5S + H [(M+H)^+]$ : 661,1825, hallado: 661,1821.

40

### Ejemplo 124

45 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-benzoilamino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico

45



P. M. 687,61

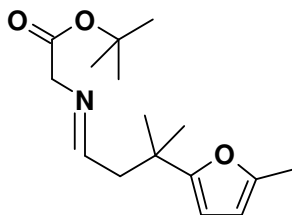
C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

5 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 122a y 122b**, la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico (80 mg, 0,13 mmol) preparada en el **ejemplo 121a** se hizo reaccionar con trietilamina y cloruro de benzoilo (22 mg, 0,16 mmol) en tetrahidrofurano, seguido de la reacción con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-benzoilamino-2,2-dimetil-butil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanquecino (57 mg, 90 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 687,2311, hallado: 687,2308.

### 15 Ejemplo 125a

Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido [3-metil-3-(5-metil-furan-2-il)-but-(E)-ilidenamino]-acético



20

P. M. 279,38

C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>

**Etapa A** A una solución de malonato de dimetilo (6,5 g, 49 mmol), 2-acetil-5-metilfuran (6,1 g, 49 mmol) y piridina (16 g, 200 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (300 ml) a 0 °C se le añadió una solución en diclorometano (1 M) de TiCl<sub>4</sub> (100 ml, 100 mmol) durante un periodo de 1 h. Después de que se finalizara la adición, la mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se añadió agua para desactivar la reacción. La mezcla se extrajo con éter etílico. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1;10) para dar éster dimetílico del ácido 2-[1-(5-metil-furan-2-il)-etiliden]-malónico como un aceite amarillo (3,7 g, 32 %).

**Etapa B** A una suspensión de CuI (7,61 g, 40 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) a -50 °C se le añadió cloruro de metilmagnesio (3 M, 27 ml, 80 mmol) durante un periodo de 15 min. Después de que se finalizara la adición, la mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. A continuación, la temperatura de la mezcla se redujo hasta -50 °C, se añadió una solución en tetrahidrofurano (50 ml) de éster dimetílico del ácido 2-[1-(5-metil-furan-2-il)-etiliden]-malónico (3,7 g, 15,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó que se calentara lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl para desactivar la reacción. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para retirar la mayor parte del tetrahidrofurano. El residuo se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:20, 1:10) para dar éster dimetílico del ácido 2-[1-metil-1-(5-metil-furan-2-il)-etil]-malónico como un aceite incoloro (2,5 g, 63 %).

**Etapa C** A una solución de éster dimetílico del ácido 2-[1-metil-1-(5-metil-furan-2-il)-etil]-malónico (2,5 g, 9,8 mmol) en DMSO (30 ml) se le añadió LiCl (1 g, 23,7 mmol) y H<sub>2</sub>O (0,17 ml, 9,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 170 °C durante 3 h, a continuación se vertió en agua helada, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:20, 1:20) para dar éster metílico del ácido 3-metil-3-(5-metil-furan-2-il)-butírico como un aceite incoloro (1,5 g, 78 %).

**Etapa D** A una solución de éster metílico del ácido 3-metil-3-(5-metil-furan-2-il)-butírico (1,5 g, 7,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) a 0 °C se le añadió una solución en tetrahidrofurano (1 M) de LiAlH<sub>4</sub> (10 ml,

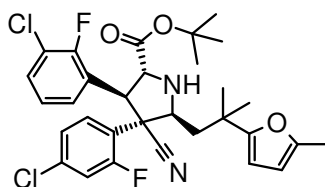
10 mmol) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, a continuación se vertió en agua helada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, solución acuosa de HCl, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar 3-metil-3-(5-metil-furan-2-il)-butan-1-ol como un aceite amarillo (1,2 g, 77 %).

5 **Etapla E** A una solución de cloruro de oxalilo (0,91 g, 7,1 mmol) (Aldrich) en diclorometano (20 ml) a -78 °C se le añadió la solución de dimetilsulfóxido (1 ml, 14,3 mmol) en diclorometano (5 ml) gota a gota. Después de 5 min, la solución de 3-metil-3-(5-metil-furan-2-il)-butan-1-ol (1,2 g, 7,1 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadió trietilamina (3,6 ml, 26 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. A continuación, se añadió agua. Las capas orgánicas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con 10 % de HCl, NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar 3-metil-3-(5-metil-furan-2-il)-butiraldehído como un aceite amarillo (Rendimiento: 1 g, 83 %).

15 **Etapla F** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *terc*-butílico de glicina (0,79 g, 6 mmol) se hizo reaccionar con 3-metil-3-(5-metil-furan-2-il)-butiraldehído (1 g, 6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 5 h para dar éster *terc*-butílico del ácido [3-metil-3-(5-metil-furan-2-il)-but-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite incoloro (1,7 g, 100 %).

## 20 **Ejemplo 125b**

Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[2-metil-2-(5-metil-furan-2-il)-propil]-pirrolidin-2-carboxílico



25

P. M. 589,52

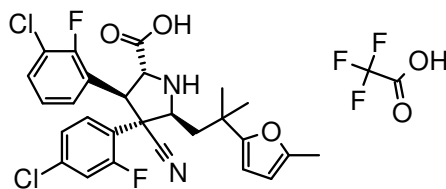
C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

30 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 100b**, el éster *terc*-butílico del ácido [[3-metil-3-(5-metil-furan-2-il)-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 125a** (1,7 g, 6 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (1,48 g, 4,8 mmol) preparado en el **Ejemplo 52a**, AgF (0,9 g, 7 mmol), y trietilamina (1,7 ml, 12 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la reacción con DBU (5,7 ml) en *terc*-butanol (10 ml) a 100 °C durante 2 h para dar éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[2-metil-2-(5-metil-furan-2-il)-propil]-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido amarillo (1,3 g, 46 %).

35

## **Ejemplo 125c**

40 Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dietil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico



45

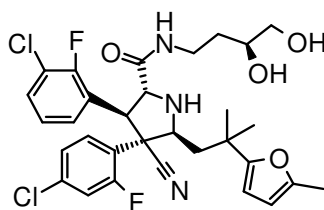
P. M. 533,41

C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

50 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[2-metil-2-(5-metil-furan-2-il)-propil]-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 125b** (1,3 g, 2,2 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[2-metil-2-(5-metil-furan-2-il)-propil]-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido marrón (1,3 g, 92 %).

## **Ejemplo 125d**

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[2-metil-2-(5-metil-furan-2-il)-propil]-pirrolidin-2-carboxílico



5

P. M. 620,52

C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c y 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[2-metil-2-(5-metil-furan-2-il)-propil]-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 125c** (0,6 g, 0,93 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,4 g, 2,8 mmol), HATU (0,6 g, 1,7 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,8 ml, 4,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahydrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[2-metil-2-(5-metil-furan-2-il)-propil]-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,16 g, 29 %).

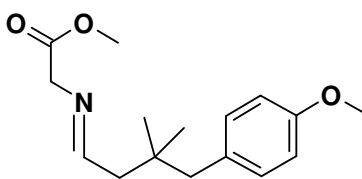
10

15

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 620,1889, hallado: 620,1889.

## 20 Ejemplo 126a

Preparación del intermedio éster metílico del ácido [4-(4-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenamino]-acético



25

P. M. 277,37

C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>

**Etapa A** En argón, una mezcla de NaOH (2,8 g, 70 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (0,6 g, 1,6 mmol) en benceno (8 ml) y H<sub>2</sub>O (2,8 ml) se calentó a 70 °C para formar una mezcla homogénea. Una mezcla de cloruro de 4-metoxibencilo (Aldrich) (10 g, 64 mmol) e isobutiraldehído (5,76 g, 80 mmol) en benceno (22 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción resultante se calentó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:30) para dar 2-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propionaldehído como un aceite incoloro (4,1 g, 33 %).

35

**Etapa B** A una mezcla de cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio (14,6 g, 42 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (60 ml) a 0 °C se le añadió una solución en tetrahydrofurano (Aldrich, 1 M) de LiHMDS (42 ml, 42 mmol) gota a gota. Después de que se finalizara la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min. A continuación, se añadió una solución en tetrahydrofurano (40 ml) de 2-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propionaldehído (4,1g, 21 mmol). La mezcla de reacción se dejó que se calentara lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió agua para desactivar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:30, 1:20) para dar un aceite amarillo (3,5 g). El aceite se disolvió en una solución acuosa de HCl (2 N, 50 ml, 100 mmol) y tetrahydrofurano (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:10,1:5) para dar 3-(4-metoxi-fenil)-3-metil-butiraldehído como un aceite incoloro (2,1 g, 47 %).

40

45

Se ha informado de transformaciones similares en el documento US6531494 y los procedimientos descritos se usaron sin modificaciones.

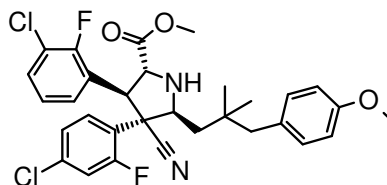
50

**Etapa C** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, clorhidrato del éster metílico de glicina (1,25 g, 10 mmol) se hizo reaccionar con 3-(4-metoxi-fenil)-3-metil-butiraldehído (2,1 g, 10 mmol) y trietilamina (2,2 g,

20 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente durante 5 h para dar éster metílico del ácido [4-(4-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite incoloro (2,7 g, 97 %).

### Ejemplo 126b

5 Preparación del intermedio éster metílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[3-(4-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-propil]-pirrolidin-2-carboxílico



10

P. M. 587,50

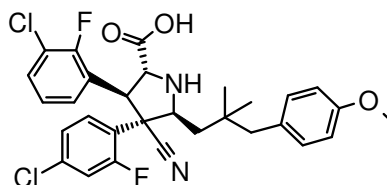
$\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1c**, el éster metílico del ácido [4-(4-metoxi-fenil)-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 126a** (2,7 g, 9,7 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (3,1 g, 10 mmol) preparado en el **Ejemplo 52a**, AgF (1,27 g, 10 mmol), y trietilamina (6 g, 60 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 20 h para dar éster metílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[3-(4-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-propil]-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido amarillo (4 g, 70 %).

15

### Ejemplo 126c

20 Preparación del intermedio ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[3-(4-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-propil]-pirrolidin-2-carboxílico



25

P. M. 573,47

$\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$

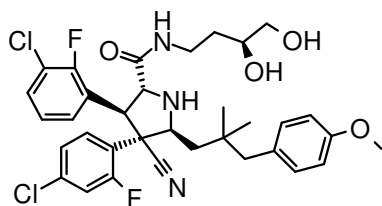
Al éster metílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[3-(4-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-propil]-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 126b** (4 g, 6,8 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se le añadió una solución acuosa (1 N) de NaOH (20 ml, 20 mmol) y metanol (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El "pH" de la mezcla se ajustó a ~4-5 por solución acuosa de HCl. La mezcla se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentró para dar ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[3-(4-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-propil]-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido amarillo claro (4 g, 100 %).

30

35

### Ejemplo 126d

40 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[3-(4-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-propil]-pirrolidin-2-carboxílico



45

P. M. 660,59

$\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$

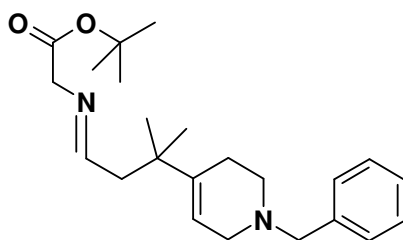
De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c y 42d**, el ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-

5 fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[3-(4-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-propil]-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 126c** (0,5 g, 0,87 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,25 g, 1,7 mmol), HATU (0,6 g, 1,7 mmol) e  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,45 ml, 2,6 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[3-(4-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-propil]-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,16 g, 29 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$ : 660,2202, hallado: 660,2198.

### 10 Ejemplo 127a

Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido [3-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético



15

P. M. 370,54  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$

20 **Etapa A** A una solución en tetrahidrofurano (Aldrich, 1,8 M) de LDA (60 ml, 109 mmol) a  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  se le añadió éster etílico del ácido isobutírico (Alfa) (12,2 ml, 91 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 h, a continuación se añadió una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de 1-bencil-piperidin-4-ona (12 ml, 68 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se añadió solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  para desactivar la reacción. La mezcla se extrajo con éter etílico. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con éter etílico. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera, agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró para dar éster etílico del ácido 2-(1-bencil-4-hidroxi-piperidin-4-il)-2-metil-propiónico como un aceite naranja (18,5 g, 89 %).

25

30 **Etapa B** A una solución de éster etílico del ácido 2-(1-bencil-4-hidroxi-piperidin-4-il)-2-metil-propiónico (18,5 g, 61 mmol) en cloroformo (75 ml) se le añadió cloruro de tionilo (8,9 ml, 120 mmol) y dimetilformamida (0,17 ml). La mezcla de reacción se calentó a  $100\text{ }^\circ\text{C}$  durante 18 h, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. Al residuo resultante se le añadió solución acuosa de NaOH (10 N) para ajustar el "pH" de la mezcla a básico. La mezcla se extrajo a continuación con éter etílico dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró para dar éster etílico del ácido 2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propiónico como un aceite marrón (13 g, 75 %).

35

40 **Etapa C** A una solución de éster etílico del ácido 2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propiónico (6 g, 21 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (75 ml) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  se le añadió una solución en tetrahidrofurano (1 M) de  $\text{LiAlH}_4$  (84 ml, 84 mmol) en nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y solución acuosa de NaOH (2 N). La mezcla se filtró para retirar el precipitado, y el filtrado se concentró. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, solución acuosa de HCl, salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró para dar 2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propan-1-ol como un aceite marrón (4,73 g, 77 %).

40

45 **Etapa D** A una solución de cloruro de oxalilo (2,46 ml, 28 mmol) (Aldrich) en diclorometano (150 ml) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se le añadió la solución de dimetilsulfóxido (4 ml, 56 mmol) en diclorometano (25 ml) gota a gota. Después de 5 min, la solución de 2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propan-1-ol (6,3 g, 25,6 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 15 min. Se añadió trietilamina (12,8 ml, 92 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. A continuación, se añadió agua. Las capas orgánicas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con 10 % de HCl,  $\text{NaHCO}_3$  saturado, salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró para dar 2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propionaldehído como un aceite marrón (rendimiento: 5,6 g, 89 %).

50

55 **Etapa E** A una mezcla de cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio (12,6 g, 37 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  se le añadió una solución en tetrahidrofurano (Aldrich, 1 M) de  $\text{LiHMDS}$  (46 ml, 46 mmol) gota a gota. Después de que se finalizara la adición, la mezcla de reacción se agitó a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante 20 min. A continuación, se añadió una solución en tetrahidrofurano (40 ml) de 2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propionaldehído (5,6 g, 23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante 2 h. Se añadió agua para desactivar la reacción. La

55

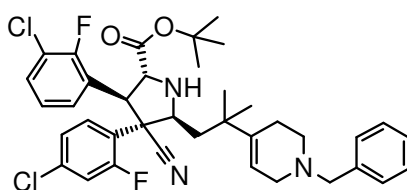


mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se concentró. El residuo se disolvió en una solución acuosa de HCl (2 N, 50 ml, 100 mmol) y tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:3) para dar 3-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-metil-butiraldehído como un aceite amarillo (1,65 g, 28 %).

**Etapa F** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *terc*-butílico de glicina (0,84 g, 6,4 mmol) se hizo reaccionar con 3-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-metil-butiraldehído (1,65 g, 6,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 5 h para dar éster *terc*-butílico del ácido [3-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite amarillo (2,4 g, 100 %).

### Ejemplo 127b

- 15 Preparación del intermedio éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico

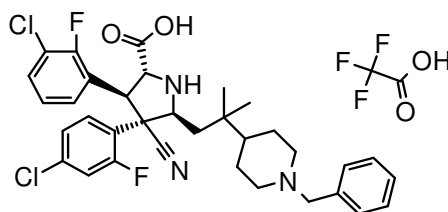


20 P. M. 680,67  $C_{38}H_{41}Cl_2F_2N_3O_3$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 100b**, éster *terc*-butílico del ácido [3-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **ejemplo 127a** (2,4 g, 6,4 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (1,8 g, 6,4 mmol) preparado en el **ejemplo 52a**, AgF (1,3 g, 10 mmol), y trietilamina (2 ml, 14,5 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la reacción con DBU (7 ml) en *terc*-butanol (30 ml) a 100 °C durante 2 h para dar éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido amarillo claro (3,2 g, 81 %).

### Ejemplo 127c

Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico

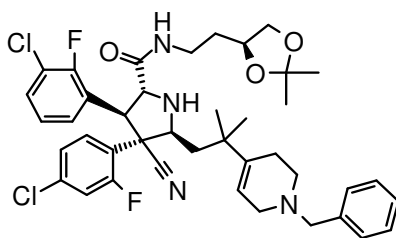


35 P. M. 626,58  $C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *terc*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 127b** (1,5 g, 2,2 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido amarillo (1,6 g, 98 %).

### Ejemplo 127d

Preparación del intermedio [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico



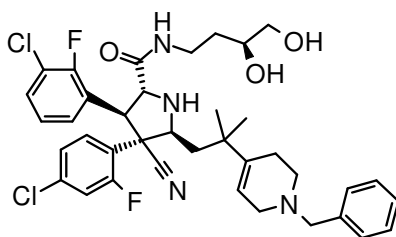
P. M. 751,75

C<sub>41</sub>H<sub>46</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 127c** (1,6 g, 2,2 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,94 g, 6,5 mmol), HATU (2,5 g, 6,5 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (2,3 ml, 13 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h para dar [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como una goma amarilla clara (1 g, 83 %).

**Ejemplo 127e**

- 15 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico



20

P. M. 711,68

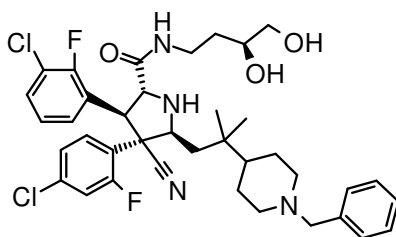
C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

- De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42d**, la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 127d** (1 g, 1,3 mmol) se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl (1 N, 5 ml, 5 mol) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,3 g, 32 %).

- 30 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 711,2675, hallado: 711,2675.

**Ejemplo 128**

- 35 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-piperidin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico



40

P. M. 713,69

C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

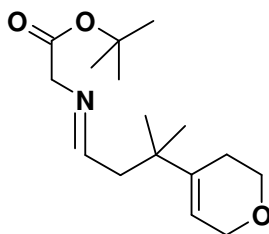
- De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 118a**, la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-

(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 127e** (60 mg, 0,08 mmol) se trató con PtO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub> en acetato de etilo para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-piperidin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanquecino (15 mg, 25 %)

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 713,2832, hallado: 713,2837.

### Ejemplo 129a

Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido [3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético



P. M. 281,40 C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>

**Etapa A** A una solución en hexano (Aldrich, 2 M) de LDA (78 ml, 160 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a -50 °C se le añadió una solución de éster etílico del ácido isobutírico (Alfa) (17 ml, 127 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó -50 °C durante 1 h, a continuación una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de tetrahidro-piran-4-ona (Aldrich) (9,8 g, 98 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se añadió solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl para desactivar la reacción. La mezcla se extrajo con éter etílico. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con éter etílico. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera, agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-2-metil-propiónico como un aceite amarillo (19,5 g, 92 %).

**Etapa B** A una solución de éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-2-metil-propiónico (19,5 g, 90 mmol) en cloroformo (100 ml) se le añadió cloruro de tionilo (13,3 ml, 180 mmol) y dimetilformamida (0,28 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. Al residuo resultante se le añadió solución acuosa de NaOH (10 N) para ajustar el "pH" de la mezcla a básico. La mezcla se extrajo a continuación con acetato de etilo dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar éster etílico del ácido 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propiónico como un aceite marrón (17,6 g, 99 %).

**Etapa C** A una solución de éster etílico del ácido 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propiónico (6 g, 30 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (75 ml) a 0 °C se le añadió una solución en tetrahidrofurano (1 M) de LiAlH<sub>4</sub> (100 ml, 100 mmol) en nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y solución acuosa de NaOH (2 N). La mezcla se filtró para retirar el precipitado, y el filtrado se concentró. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, solución acuosa de HCl, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propan-1-ol como un aceite marrón (4,63 g, 98 %).

**Etapa D** A una solución de cloruro de oxalilo (2,84 ml, 33 mmol) (Aldrich) en diclorometano (150 ml) a -78 °C se le añadió la solución de dimetilsulfóxido (4,6 ml, 65 mmol) en diclorometano (25 ml) gota a gota. Después de 5 min, la solución de 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propan-1-ol (4,6 g, 29 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadió trietilamina (14,8 ml, 110 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. A continuación, se añadió agua. Las capas orgánicas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con 10 % de HCl, NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propionaldehído como un aceite marrón (Rendimiento: 5,6 g, 89 %).

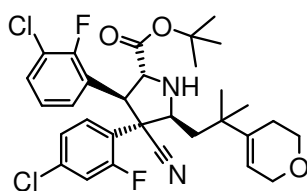
**Etapa E** A una mezcla de cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio (31,3 g, 91 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml) a 0 °C se le añadió una solución en tetrahidrofurano (Aldrich, 1 M) de LiHMDS (110 ml, 110 mmol) gota a gota. Después de que se finalizara la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min. A continuación, se añadió una solución en tetrahidrofurano (40 ml) de 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propionaldehído (4,4 g, 28,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió agua para desactivar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se concentró. El residuo se

5 disolvió en una solución de solución acuosa de HCl (2 N, 50 ml, 100 mmol) y tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:3) para dar 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-metil-butiraldehído como un aceite marrón (2,61 g, 54 %).

10 **Etapa F** De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 1a**, el éster *tert*-butílico de glicina (2 g, 15,5 mmol) se hizo reaccionar con 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-metil-butiraldehído (2,6 g, 15,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 5 h para dar éster *tert*-butílico del ácido [3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético como un aceite amarillo (4,3 g, 100 %).

### Ejemplo 129b

15 Preparación del intermedio éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propil]-pirrolidin-2-carboxílico



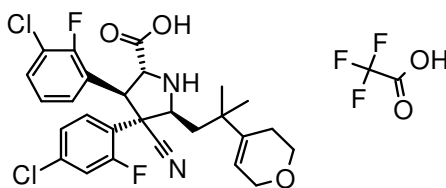
P. M. 591,53

C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

20 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 100b**, el éster *tert*-butílico del ácido [3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-metil-but-(E)-ilidenamino]-acético preparado en el **Ejemplo 129a** (4,3 g, 15,5 mmol) se hizo reaccionar con (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-acrilonitrilo (3,8 g, 12,4 mmol) preparado en el **ejemplo 52a**, AgF (2,4 g, 19 mmol), y trietilamina (4,3 ml, 31mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la reacción con DBU (19 ml) en *tert*-butanol (18 ml) a 100 °C durante 2 h para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propil]-pirrolidin-2-carboxílico como una goma amarilla(5,5 g, 75 %).

### Ejemplo 129c

30 Preparación del intermedio sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propil]-pirrolidin-2-carboxílico



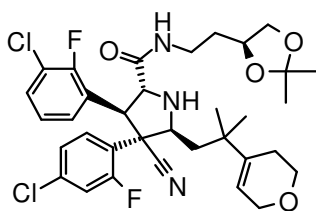
P. M. 535,42

C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

40 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 25a**, el éster *tert*-butílico del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propil]-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 129b** (5,5 g, 9,29 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente para dar sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propil]-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido oscuro (6 g, 99 %).

### Ejemplo 129d

45 Preparación del intermedio [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propil]-pirrolidin-2-carboxílico



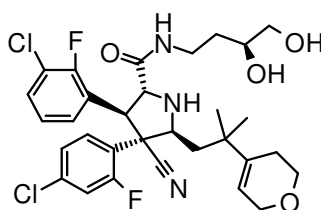
P. M. 662,61

 $C_{34}H_{39}Cl_2F_2N_3O_4$ 

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propil]-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 129c** (0,8 g, 1,2 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,36 g, 2,5 mmol), HATU (0,84 g, 2,2 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,64 ml, 3,7 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h para dar [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-
- 10 (2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-2-metil-propil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-pirrolidin-2-carboxílico como una goma blanquecina (0,6 g, 74 %).

**Ejemplo 129e**

- 15 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propil]-pirrolidin-2-carboxílico



20

P. M. 622,54

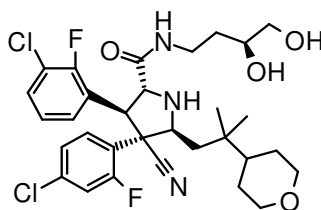
 $C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4$ 

- De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42d**, la [2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propil]-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 129d** (0,6 g, 0,9 mmol) se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl (1 N, 3 ml, 3 mol) en tetrahidrofurano (7 ml) a temperatura ambiente durante 2 h para dar
- 25 ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propil]-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,52 g, 93 %).

30

EMAR ( $ES^+$ )  $m/z$  Calc. para  $C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$ : 622,2046, hallado: 622,2046.**Ejemplo 130**

- 35 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[2-metil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-propil]-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 624,55

 $C_{31}H_{37}Cl_2F_2N_3O_4$ 

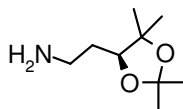
- 40 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 118a**, la ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metil-propil]-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 127e** (0,28 g, 0,45 mmol) se trató con  $PtO_2$  y  $H_2$  en acetato de etilo para dar ((S)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-[2-metil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-propil]-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanquecino
- 45 (0,15 g, 54 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 624,2202, hallado: 624,2207.

### Ejemplo 131a

5

Preparación del intermedio 2-((S)-2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina



10

P. M. 173,26

C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>

**Etapa A** A una suspensión de ácido L-(-)-málico (Aldrich) (10,3 g, 77 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (20 ml) se le añadió ácido p-toluensulfónico monohidratado (0,4 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar ácido ((S)-2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4-il)-acético como un sólido blanco (10,1 g, 75 %).

15

**Etapa B** A la solución de ácido ((S)-2,2-dimetil-5-oxo-[1,3]dioxolan-4-il)-acético (10,1 g, 58 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (20 ml) a 0 °C se le añadió una solución de BH<sub>3</sub>.THF (1 M, 70 ml, 70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió solución de HCl acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc) para dar (S)-5-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona como un aceite incoloro (6,8 g, 72 %).

20

**Etapa C** A una mezcla de (S)-5-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona (6,8 g, 42 mmol) e imidazol (7,5 g, 107 mmol) en dimetilformamida (40 ml) se le añadió *tert*-butildimetilclorosilano (7 g, 45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo a continuación con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró para dar (S)-5-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona como un aceite incoloro (8,6 g, 74 %).

25

30

**Etapa D** A una solución de (S)-5-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona (8,5 g, 31 mmol) en éter dietílico (200 ml) a 0 °C se le añadió una solución en éter dietílico (1,6 M) de metilítio (50 ml, 78 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se vertió en solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar (S)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-pentano-2,3-diol como un aceite amarillo (rendimiento: 6,8 g, 88 %).

35

**Etapa E** A una suspensión de (S)-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-pentano-2,3-diol (6,8 g, 27 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (35 ml) se le añadió ácido p-toluensulfónico monohidratado (0,2g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:20) para dar *tert*-butil-dimetil-[2-((S)-2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-il)-etoxi]-silano como un aceite amarillo (4,56 g, 58 %).

40

45

**Etapa F** A la solución de *tert*-butil-dimetil-[2-((S)-2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-il)-etoxi]-silano (4,56 g, 15,8 mmol) en tetrahydrofurano (20 ml) a 0 °C se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M, 20 ml, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar 2-((S)-2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-il)-etanol como un aceite amarillo (2,7 g, 100 %).

50

**Etapa G** A una solución de 2-((S)-2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-il)-etanol (2,7 g, 15,8 mol) y trietilamina (4,6 g, 45 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (2,7 g, 24 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h, a continuación se añadió agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró para dar éster 2-((S)-2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-il)-etílico del ácido metanosulfónico como un aceite amarillo (2,5 g, 62 %).

55

**Etapa H** A una solución de éster 2-((S)-2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-il)-etílico del ácido metanosulfónico (2,5 g, 9,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadió NaN<sub>3</sub> (6 g, 70 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 4 h. A continuación, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó,

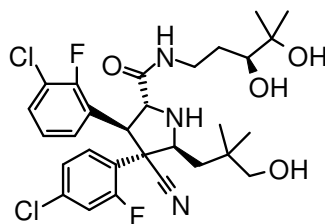
60

se lavó con agua, salmuera varias veces, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentró para dar (S)-5-(2-azido-etil)-2,2,4,4-tetrametil-[1,3]dioxolano como un aceite amarillo (1,6 g, 80 %).

**Etapa I** Una suspensión de (S)-5-(2-azido-etil)-2,2,4,4-tetrametil-[1,3]dioxolano (1,6 g, 8 mmol) y  $\text{PtO}_2$  (0,32 g) en acetato de etilo (15 ml) se agitó con fuerza en un aparato Parr en atmósfera de  $\text{H}_2$  (345 kPa, 50 psi) durante 18 h. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró para dar 2-((S)-2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina como un aceite incoloro (1,3 g, 94 %).

### Ejemplo 131b

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 598,51

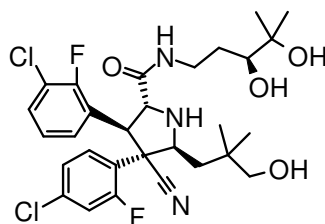
$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$

De manera similar al procedimiento descrito en los ejemplos 42c y 42d, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el ejemplo 105c (0,82 g, 1,37 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina preparada en el ejemplo 131a (0,5 g, 2,88 mmol), HATU (0,94 g, 2,5 mmol) e  $\text{iPr}_2\text{NET}$  (1,2 ml, 6,9 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 2 h para dar ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,53 g, 70 %).

EMAR ( $\text{ES}^+$ ) m/z Calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$ : 598,2046, hallado: 598,2047.

### Ejemplo 131c

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 598,51

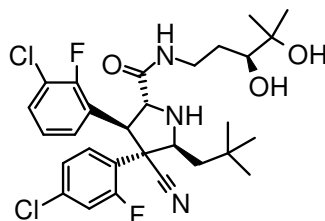
$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$

La ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,47 g) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (0,18 g, 38 %) y ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (0,18 g, 38 %).

EMAR ( $\text{ES}^+$ ) m/z Calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$ : 598,2046, hallado: 598,2045.

### Ejemplo 132a

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



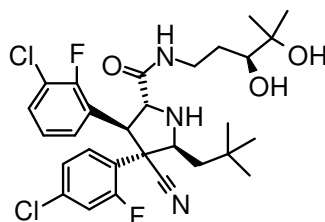
P. M. 582,52  $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

5 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 52c** (0,67 g, 1,15 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina preparada en el **ejemplo 131a** (0,4 g, 2,3 mmol), HATU (0,79 g, 2,1 mmol) e  $iPr_2NEt$  (1 ml, 5,8 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente para dar ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,29 g, 43 %).

15 EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 582,2097, hallado: 582,2098.

#### Ejemplo 132b

20 Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



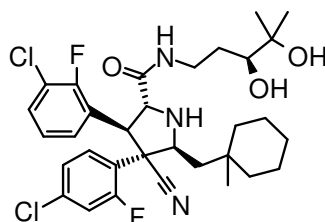
P. M. 582,52  $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

25 La ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,25 g) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (103 mg, 41 %) y ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (114 mg, 45 %).

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 582,2097, hallado: 582,2098.

#### 35 Ejemplo 133a

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 622,58  $C_{32}H_{39}Cl_2F_2N_3O_3$

40

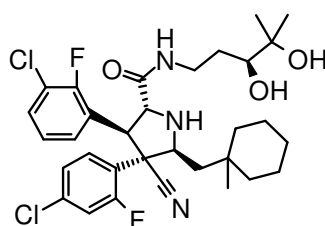


De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c y 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 102c** (0,72 g, 1,15 mmol) se hizo reaccionar con 2-((S)-2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina preparada en el **ejemplo 131a** (0,4 g, 2,3 mmol), HATU (0,79 g, 2,1 mmol) e  $iPr_2NEt$  (1 ml, 5,8 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente para dar ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,25 g, 42 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{32}H_{39}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 622,2410, hallado: 622,2411.

### Ejemplo 133b

Preparación de ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 622,58

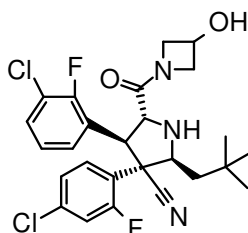
$C_{32}H_{39}Cl_2F_2N_3O_3$

La ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,2 g) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (61 mg, 32 %) y ((S)-3,4-dihidroxi-4-metil-pentil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (78 mg, 39 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{32}H_{39}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 622,2410, hallado: 622,2412.

### Ejemplo 134

Preparación de rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-(3-hidroxi-azetidín-1-carbonil)-pirrolidin-3-carbonitrilo



P. M. 522,42

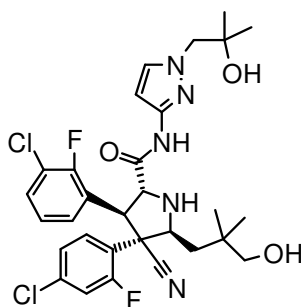
$C_{26}H_{27}Cl_2F_2N_3O_2$

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 52c** (0,25 g, 0,43 mmol) se hizo reaccionar con clorhidrato de azetidín-3-ol (Matrix) (0,25 g, 2,7 mmol), HATU (0,4 g, 1 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,6 g, 4,6 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h para dar rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-(3-hidroxi-azetidín-1-carbonil)-pirrolidin-3-carbonitrilo como un sólido blanco (0,2 g, 89 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{26}H_{27}Cl_2F_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$ : 522,1521, hallado: 522,1520.

### Ejemplo 135a

Preparación de [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



5

P. M. 620,53

 $C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_3$ 

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 105c** (0,55 g, 0,92 mmol) se hizo reaccionar con 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (0,17 g, 1,1 mmol), EDCI (0,26 g, 1,38 mmol), HOBT (0,19 g, 1,4 mmol) y  $NEt_3$  (0,26 ml, 1,8 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h para dar [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,11 g, 20 %).

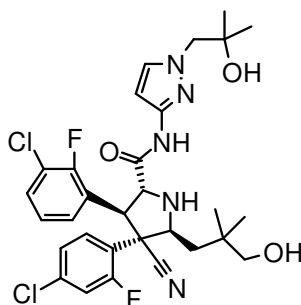
15

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_3 + H [(M+H)^+]$ : 620,2002, hallado: 620,1997.

#### Ejemplo 135b

Preparación de [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

20



25

P. M. 620,53

 $C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_3$ 

La [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,11 g) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar ([1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (40 mg, 36 %) y [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (39 mg, 35 %).

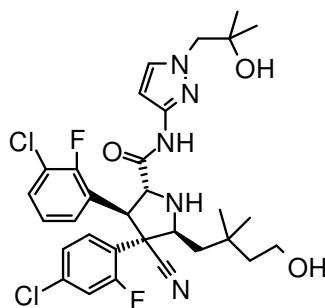
30

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_3 + H [(M+H)^+]$ : 620,2002, hallado: 620,1999.

#### Ejemplo 136a

Preparación de [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico

40



P. M. 634,55

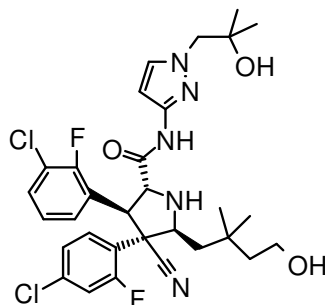
 $C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_5O_3$ 

5 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 1e**, el ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 116c** (0,48 g, 0,78 mmol) se hizo reaccionar con 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (0,15 g, 0,9 mmol), HATU (0,6 g, 1,6 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,41 ml, 2,4 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h para dar [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,27 g, 55 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_5O_3 + H [(M+H)^+]$ : 634,2158, hallado: 634,2153.

### Ejemplo 136b

15 Preparación de [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 634,55

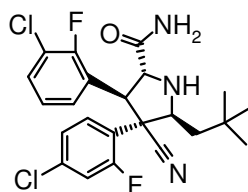
 $C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_5O_3$ 

20 La [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,25 g) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (105 mg, 42 %) y [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (105 mg, 42 %).

30 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_5O_3 + H [(M+H)^+]$ : 634,2158, hallado: 634,2157.

### Ejemplo 137

35 Preparación de amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 466,36

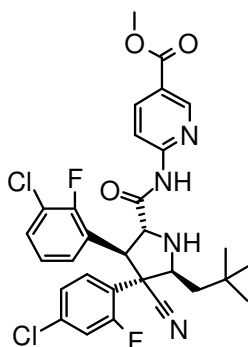
 $C_{23}H_{23}Cl_2F_2N_3O$ 

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 52c** (0,5 g, 0,86 mmol) se hizo reaccionar con una solución en dioxano (0,5 M) de amoníaco (2 ml, 1 mmol), HATU (0,38 g, 1 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,6 g, 4,6 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h para dar amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,3 g, 75 %).

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{23}H_{23}Cl_2F_2N_3O + H [(M+H)^+]$ : 466,1259, hallado: 466,1259.

**Ejemplo 138**

- 15 Preparación de éster metílico del ácido rac-6-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-nicotínico

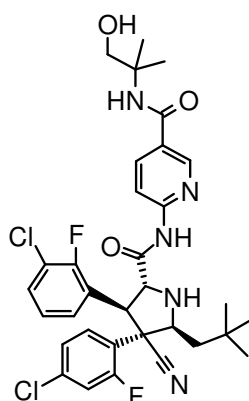


- 20 P. M. 601,48  $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$
- 25 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 52c** (0,5 g, 0,86 mmol) se hizo reaccionar con éster metílico del ácido 6-amino-nicotínico (Aldrich) (0,3 g, 2 mmol), HATU (0,38 g, 1 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,6 g, 4,6 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h para dar éster metílico del ácido rac-6-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-nicotínico como un sólido blanco (0,3 g, 58 %).

- 30 EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3 + H [(M+H)^+]$ : 601,1580, hallado: 601,1578.

**Ejemplo 139**

- 35 Preparación de rac-6-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida



P. M. 658,57

C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

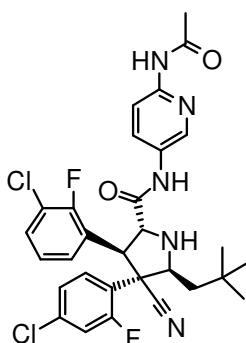
5 A una solución de éster metílico del ácido rac-6-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino-nicotínico preparado en el **ejemplo 138** (0,2 g, 0,33 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió una solución acuosa (1 N) de NaOH (1 ml, 1 mmol) y metanol (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, y el "pH" de la solución se ajustó a 5-6 por solución acuosa de HCl. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar ácido rac-6-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino-nicotínico como una espuma blanca (0,12 g).

15 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 1e**, el ácido rac-6-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino-nicotínico (0,12 g, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con 2-amino-2-metil-1-propanol (Aldrich) (0,1 g, 1,1 mmol), HATU (0,2 g, 0,5 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,3 g, 2,3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h para dar rac-6-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-nicotinamida como un sólido blanco (30 mg, 22 %).

20 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 658,2158, hallado: 658,2155.

#### Ejemplo 140

25 Preparación de (6-acetilamino-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



30 P. M. 600,49

C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

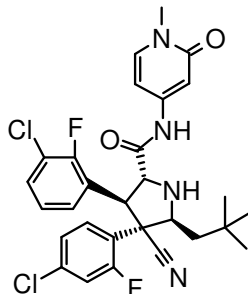
35 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 52c** (0,16 g, 0,28 mmol) se hizo reaccionar con N-(5-amino-piridin-2-il)-acetamida (Aldrich) (0,12 g, 0,79 mmol), HATU (0,1 g, 0,26 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,2 g, 1,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h para dar (6-acetilamino-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,15 g, 89 %).

40 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 600,1739, hallado: 600,1739.

**Ejemplo 141a**

Preparación de (1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

5



P. M. 573,47

 $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2$ 

10 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 52c** (0,2 g, 0,43 mmol) se hizo reaccionar con 4-amino-1-metil-1H-piridin-2-ona (Molbridge) (0,11 g, 0,86 mmol), HATU (0,29 g, 0,77 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,15 ml, 0,86 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h para dar (1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (35 mg, 14 %).

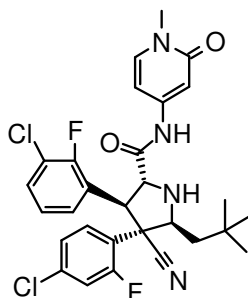
15

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$ : 573,1630, hallado: 573,1633.

**Ejemplo 141b**

20

Preparación de (1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



25

P. M. 573,47

 $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2$ 

La (1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (68 mg) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar (1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (16 mg, 24 %) y (1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (16 mg, 24 %).

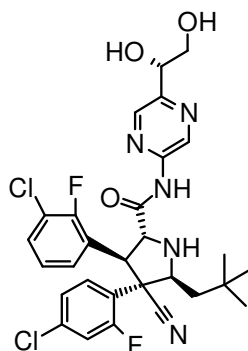
30

35 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$ : 573,1630, hallado: 573,1626.

**Ejemplo 142**

40

Preparación de [5-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 604,48

C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

5 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c y 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 52c** (0,1 g, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con 5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-ilamina (46 mg, 0,24 mmol), T3P (Aldrich) (0,32 ml, 0,53 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,11 ml, 0,64 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se hizo reaccionar con solución acuosa de HCl en tetrahidrofurano a temperatura ambiente para dar [5-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (14 mg, 11 %).

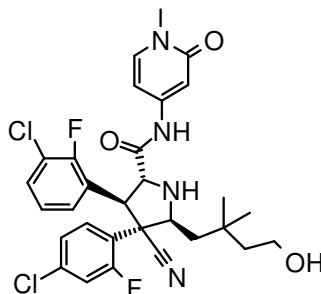
EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 604,1689, hallado: 604,1687.

15

**Ejemplo 143**

Preparación de (1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico

20



P. M. 603,49

C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

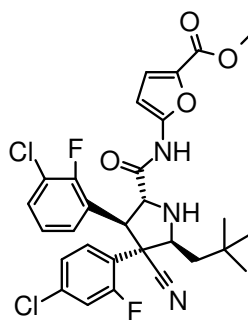
25 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 116c** (0,5 g, 0,8 mmol) se hizo reaccionar con 4-amino-1-metil-1H-piridin-2-ona (Molbridge) (0,18 g, 1,5 mmol), HATU (0,62 g, 1,6 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,71 ml, 4,1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 20 h para dar (1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(4-hidroxi-2,2-dimetil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (25 mg, 5,1 %).

30

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 603,1736, hallado: 603,1739.

**Ejemplo 144**

Preparación de éster metílico del ácido rac-5-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino-furan-2-carboxílico



P. M. 590,45

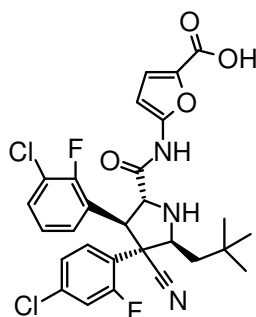
 $C_{29}H_{27}Cl_2F_2N_3O_4$ 

5 A una solución de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,5 g, 1,07 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de oxalilo (0,11 ml, 1,28 mmol) y DMF (0,03 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h, a continuación se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml), se le añadieron trietilamina (0,45 ml, 3,2 mmol) y DMAP (20 mg, 0,14 mmol), seguido de la adición de 5-amino-2-furoato de metilo (Lancaster) (0,38 g, 2,7 mmol). La mezcla  
10 de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con diclorometano dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:3) para dar éster metílico del ácido rac-5-  
15 {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-furan-2-carboxílico como un sólido blanquecino (0,1 g, 16 %).

15

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{29}H_{27}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$ : 590,1420, hallado: 590,1418.**Ejemplo 145**

20 Preparación de ácido rac-5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-furan-2-carboxílico



25

P. M. 576,43

 $C_{28}H_{25}Cl_2F_2N_3O_4$ 

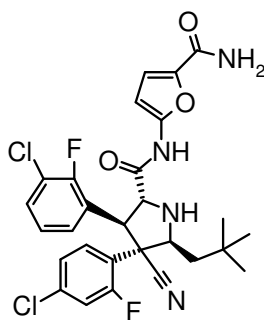
A una solución de éster metílico del ácido rac-5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-furan-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 144** (80 mg, 0,14 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió una solución acuosa (2 ml) de LiOH (32 mg, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 66 h, y el "pH" de la solución se ajustó a 5-6 por solución acuosa de HCl. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró para dar ácido rac-5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-furan-2-carboxílico como un sólido amarillo (60 mg, 74 %).

35

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{28}H_{25}Cl_2F_2N_3O_4 + H [(M+H)^+]$ : 576,1263, hallado: 576,1264.**Ejemplo 146**

40 Preparación de amida del ácido rac-5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-furan-2-carboxílico





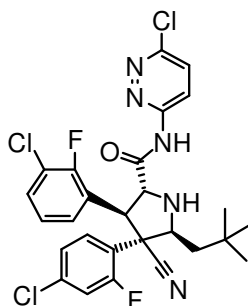
P. M. 575,44

 $C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_3$ 

- 5 A una solución de ácido rac-5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-furan-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 145** (60 mg, 0,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añadió  $NH_4Cl$  (28 mg, 0,5 mmol), EDCI (40 mg, 0,2 mmol), HOBT (28 mg, 0,2 mmol) y  $NEt_3$  (0,029 ml, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 20 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc) para dar amida del ácido rac-5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-furan-2-carboxílico como un sólido blanco (30 mg, 50 %).
- 15 EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_3 + H [(M+H)^+]$ : 575,1423, hallado: 575,1425.

**Ejemplo 147**

- 20 Preparación de (6-cloro-piridazin-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



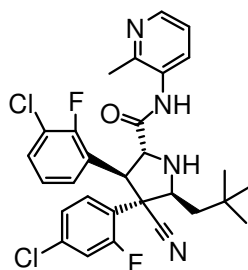
P. M. 578,88

 $C_{27}H_{24}Cl_3F_2N_5O$ 

- 25 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 52c** (0,3 g, 0,51 mmol) se hizo reaccionar con 3-amino-6-cloro-piridazina (Alfa) (0,15 g, 1,2 mmol), HATU (0,2 g, 0,5 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,6 g, 4,6 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 48 h para dar (6-cloro-piridazin-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido amarillo (0,15 g, 51 %).

**Ejemplo 148**

- 35 Preparación de (2-metil-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 557,47

 $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O$ 

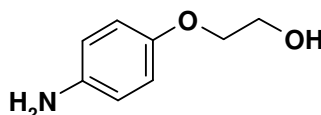
5 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 52c** (0,3 g, 0,52 mmol) se hizo reaccionar con 3-amino-2-metil-piridina (Aldrich) (0,11 g, 1,1 mmol), HATU (0,36 g, 0,94 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,27 g, 1,6 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 20 h para dar (2-metil-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido amarillo (0,16 g, 55 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O + H [(M+H)^+]$ : 557,1681, hallado: 557,1677.

**Ejemplo 149a**

15

Preparación del intermedio 2-(4-amino-fenoxi)-etanol



20

P. M. 153,18

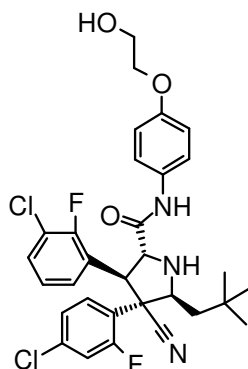
 $C_8H_{11}NO_2$ 

Una suspensión de 2-(4-nitrofenoxi)etanol (Aldrich) (2 g, 10,9 mmol) y Pd/C (Aldrich, 10 %, 0,2 g) en metanol (50 ml) se agitó con fuerza en un aparato Parr en atmósfera de  $H_2$  (345 kPa, 50 psi) durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró para dar 2-(4-amino-fenoxi)-etanol como un sólido amarillo claro (1,6 g, 96 %).

25

**Ejemplo 149b**

30 Preparación de [4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 602,51

 $C_{31}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$ 

35 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 1e**, el ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,4 g, 0,86 mmol) se hizo reaccionar con 2-(4-amino-fenoxi)-etanol (0,24 g, 1,5 mmol), HATU (0,58 g, 1,5 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,3 ml, 1,7 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (20 ml) a temperatura ambiente durante 20 h para dar [4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

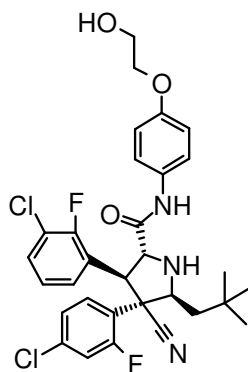
40

como un sólido blanco (0,4 g, 78 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 602,1784, hallado: 602,1783.

### 5 Ejemplo 149c

Preparación de [4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



10

P. M. 602,51

C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

15

La [4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-amida del rac-ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,25 g) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar [4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (94 mg, 37 %) y [4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (100 mg, 40 %).

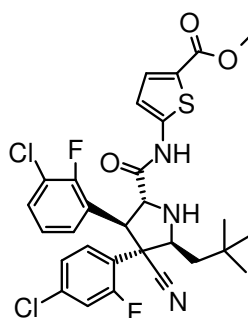
20

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 602,1784, hallado: 602,1784.

### Ejemplo 150

25

Preparación de éster metílico del ácido rac-5-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-tiofen-2-carboxílico



30

P. M. 606,52

C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

35

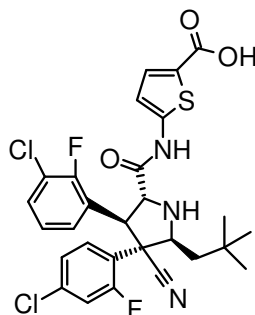
De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 144**, el ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,3 g, 0,64 mmol) se hizo reaccionar con cloruro de oxalilo (0,12 ml, 1,4 mmol), trietilamina (0,22 ml, 1,6 mmol), DMAP (5 mg), y 5-amino-2-tiofen-carboxilato (Princeton) (0,14 g, 0,96 mmol) para dar éster metílico del ácido rac-5-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-tiofen-2-carboxílico como un sólido amarillo (0,11 g, 28 %).

40

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 606,1191, hallado: 606,1191.

### Ejemplo 151a

Preparación de ácido rac-5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-tiofen-2-carboxílico



5

P. M. 592,49

 $C_{28}H_{25}Cl_2F_2N_3O_3S$ 

A una solución de éster metílico del ácido rac-5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-tiofen-2-carboxílico preparado en el **ejemplo 150** (90 mg, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió una solución acuosa (3 ml) de LiOH (36 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 66 h, y el "pH" de la solución se ajustó a 5 por solución acuosa de HCl. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró para dar ácido rac-5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-tiofen-2-carboxílico como un sólido amarillo (60 mg, 74 %).

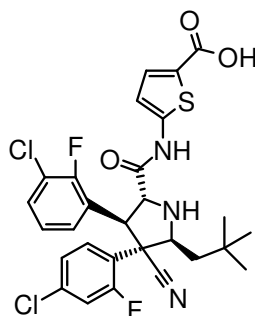
15

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{28}H_{25}Cl_2F_2N_3O_3S + H [(M+H)^+]$ : 592,1035, hallado: 592,1035.

#### Ejemplo 151b

20

Preparación de ácido 5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-tiofen-2-carboxílico



25

P. M. 592,49

 $C_{28}H_{25}Cl_2F_2N_3O_3S$ 

El ácido rac-5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-tiofen-2-carboxílico (50 mg) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar ácido 5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-tiofen-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (12 mg, 24 %) y ácido 5-[[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-tiofen-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (12 mg, 24 %).

30

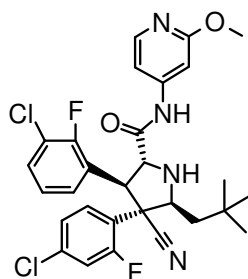
EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{28}H_{25}Cl_2F_2N_3O_3S + H [(M+H)^+]$ : 592,1035, hallado: 592,1035.

35

#### Ejemplo 152

Preparación de (2-metoxi-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

40



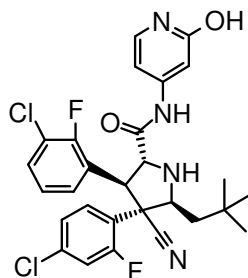
P. M. 573,47

 $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2$ 

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 1e**, el ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,4 g, 0,75 mmol) se hizo reaccionar con 2-metoxi-piridin-4-ilamina (Oakwood) (0,1 g, 0,9 mmol), HATU (0,51 g, 1,35 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,33 ml, 1,9 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente para dar (2-metoxi-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (0,2 g, 47 %).

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$ : 573,1630, hallado: 573,1633.**Ejemplo 153**

- 15 Preparación de (2-hidroxi-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



- 20 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 1e**, el ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,49 g, 1,1 mmol) se hizo reaccionar con 4-amino-piridin-2-ol (Molbridge) (0,14 g, 1,3 mmol), HATU (0,72 g, 1,9 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,46 ml, 2,6 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente para dar (2-hidroxi-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanquecino (20 mg, 3,4 %).

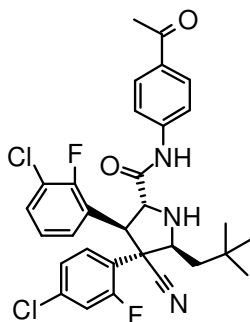
P. M. 559,44

 $C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_2$ 

- 30 EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$ : 559,1474, hallado: 559,1477.

**Ejemplo 154**

- 35 Preparación de (4-acetil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 584,49

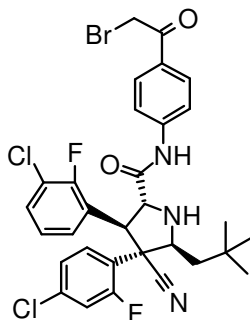
 $C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_2$ 

5 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 1e**, el ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,35 g, 0,75 mmol) se hizo reaccionar con 1-(4-amino-fenil)-etanona (Aldrich) (0,12 g, 0,9 mmol), HATU (0,5 g, 1,3 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,33 ml, 2,6 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente para dar (4-acetil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco  
10 (0,12 g, 27 %).

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$ : 584,1678, hallado: 584,1680.

**Ejemplo 155**

15 Preparación de [4-(2-bromo-acetil)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

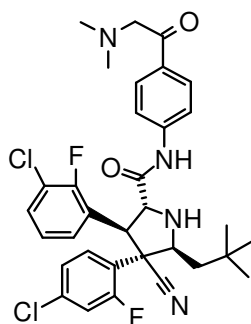


20 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 1e**, el ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,35 g, 0,75 mmol) se hizo reaccionar con 1-(4-amino-fenil)-2-bromo-etanona (Astatech) (0,17 g, 0,9 mmol), HATU (0,5 g, 1,3 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,33 ml, 2,6 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente para dar [4-(2-bromo-acetil)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (36 mg, 7 %).

30 EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{31}H_{28}BrCl_2F_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$ : 662,0783, hallado: 662,0782.

**Ejemplo 156**

35 Preparación de [4-(2-dimetil-amino-acetil)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



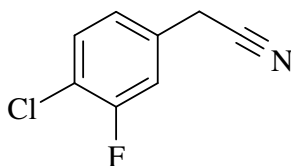
P. M. 627,56

 $C_{33}H_{34}Cl_2F_2N_4O_2$ 

- 5 A la solución de [4-(2-bromo-acetil)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (30 mg, 0,045 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió una solución en tetrahidrofurano (2 M) de dimetilamina (0,057 ml, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró para dar [4-(2-dimetilamino-acetil)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido amarillo (10 mg, 35 %)

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{33}H_{34}Cl_2F_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$ : 627,2100, hallado: 627,2102.**Ejemplo 157**

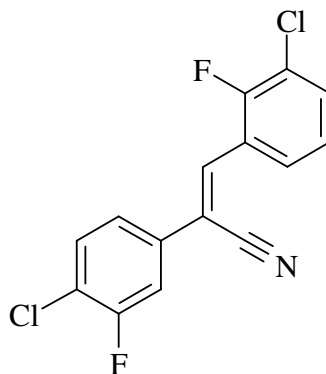
Preparación de 4-cloro-3-fluoro-fenil)-acetonitrilo



- 20 A una solución de 4-bromo-1-cloro-2-fluoro-benceno en éter diisopropílico (50 ml) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se le añadió *t*-butillitio manteniendo la temperatura por debajo de  $-70\text{ }^\circ\text{C}$ . Se formó un precipitado blanco. Después de 30 minutos, se añadió cloruro de cinc, manteniendo la temperatura por debajo de  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ . La mezcla resultante se añadió a una solución de bromoacetonitrilo (0,8 ml, 12,1 mmol), acetilacetato de níquel(II) (0,1485 g, 0,578 mmol), y tri-*o*-tolilfosfina (0,1787 g, 0,578 mmol) en THF (100 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas con pentano retirado por destilación. La reacción se concentró a presión reducida y se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. La capa orgánica se retuvo y la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Las partes orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite marrón. Purificación por cromatografía en columna, columna de sílice de 40 g, (1 al EtOAc al 100 %/heptano) para proporcionar 4-cloro-3-fluoro-fenil)-acetonitrilo, 0,47 g, 33,6 %.

**Ejemplo 158**

Preparación de (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-acrilonitrilo

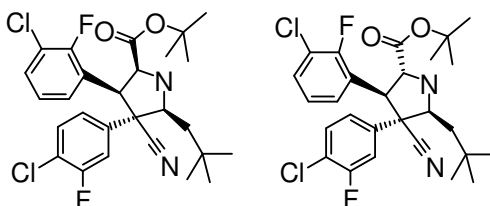


35

Una mezcla de 4-cloro-3-fluorobencilnitrilo (1,0 g, 5,92 mmol), 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (0,938 g, 5,92 mmol), NaOH 2 N (4 ml) y alcohol isopropílico se agitó a t.a.. La mezcla se agitó durante 10 min. para proporcionar un precipitado sólido que se recogió por filtración con múltiples lavados con agua. El sólido se secó a presión reducida para proporcionar un sólido blanco (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-acrilonitrilo, 1,62 g, 89,3 %; EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>15</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 308,9924, hallado: 308,9926.

### Ejemplo 159

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido rac-(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico y éster *tert*-butílico del ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



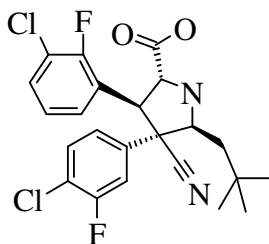
15

P. M. 523,46      C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

A una solución de (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-acrilonitrilo y éster *tert*-butílico del ácido [3,3-dimetil-but-(Z)-ilidenamino]-acético en dicloroetano (20 ml) se le añadió TEA (1,46 ml, 10,44 mmol), AgF (0,661 g, 5,22 mmol) y se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se desactivó a continuación con solución de NH<sub>4</sub>Cl (sat.) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se separó, se filtró a través de Celite y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el disolvente se retiró por presión reducida para proporcionar aceite bruto que se purificó con cromatografía en columna de sílice (EtOAc al 1-20 %/heptano) para proporcionar dos productos; éster *tert*-butílico del ácido rac-(2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,410 g, 15 %) como un sólido amarillo. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 523,1725, hallado: 523,1725 y éster *tert*-butílico del ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,92 g, 33,7 %) como un sólido amarillo. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 523,1725, hallado: 523,1722.

### Ejemplo 160

Preparación de ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



35

P. M. 467,35      C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

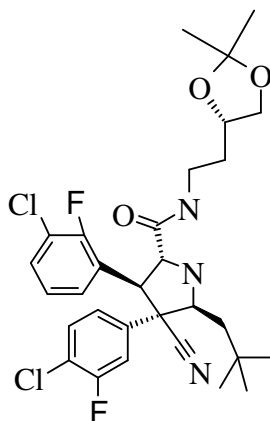
Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,6 g, 1,15 mmol) se enfrió hasta 0 °C, a continuación se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (2 ml) lentamente. La reacción se agitó a t.a. durante 2 horas. La mezcla se vertió a continuación en hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un residuo que se trituró con acetato de etilo/heptano y los precipitados se recogieron por filtración y se lavó con éter para proporcionar el producto ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,526 g, 98,1 %) como un sólido blanco. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 467,1099, hallado: 467,1097.

### Ejemplo 161

Preparación de [2-((*S*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-



4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



5

P. M. 594,53 C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Una mezcla de ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (125 mg, 0,267 mmol), 2-((*S*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (0,2 mg, 1,3 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 114,1 mg, 0,3 mmol) e *iPr*<sub>2</sub>NEt (0,3 ml, 3,22 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se filtró y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar [2-((*S*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-amida del ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (101 mg, 63,5 %) como un polvo blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) *m/z* Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 594,2097, hallado: 594,2096.

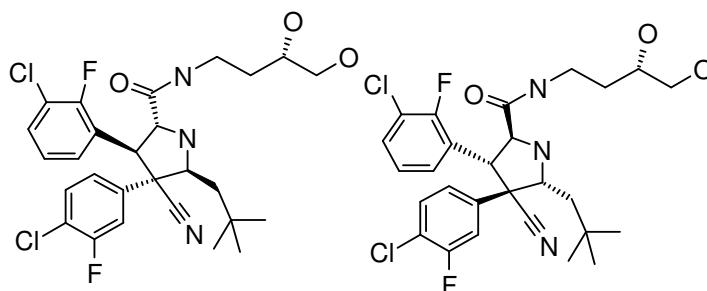
10

15

**Ejemplo 162**

Preparación de ((*S*)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico y ((*S*)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

20



25

P. M. 554,47 C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Una mezcla de [1-((*R*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1*H*-pirazol-3-il]-amida del ácido *rac*-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (81 mg, 0,133 mmol), *p*-toluensulfonato de piridinio (5 mg, 0,0198 mmol) y metanol (4 ml) se calentó en microondas a 120 °C durante 5 min. Se evaporó el disolvente y se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar ((*S*)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (20,7 mg, 22 %) como un polvo blanco. EMAR (ES<sup>+</sup>) *m/z* Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 554,1784, hallado: 554,1780. ((*S*)-3,4-dihidroxi-butil)-amida del ácido *rac*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (18,8 mg, 20 %) como un polvo blanco. EMAR (ES<sup>+</sup>) *m/z* Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 554,1784, hallado: 554,1781.

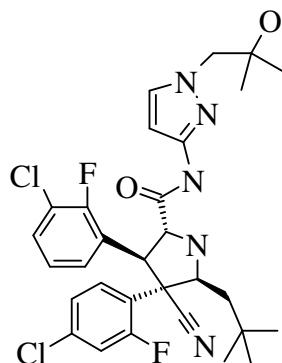
30

35

**Ejemplo 163**

Preparación de [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1*H*-pirazol-3-il]-amida del ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

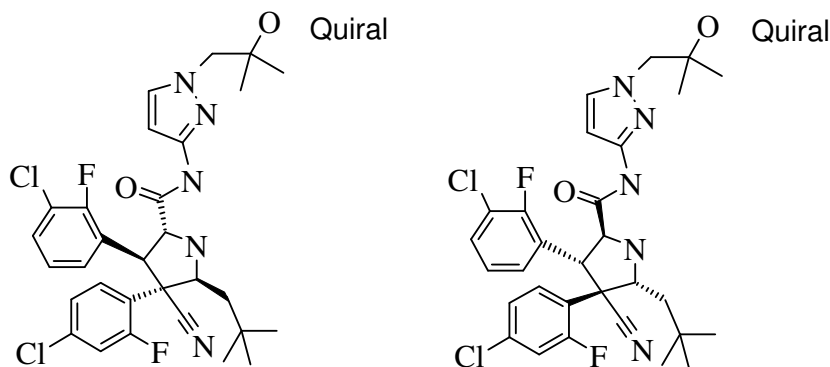
40

P. M. 604,526 C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

5 Una mezcla de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmol), 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (62 mg, 0,3 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 114,06 mg, 0,3 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,1 ml, 0,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (23,1 mg, 20,8 %) como un polvo blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 604,2052, hallado: 604,2052.

### 15 Ejemplo 164

Preparación de [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral y [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral

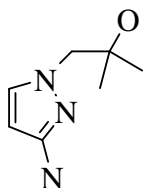
P. M. 604,526 C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

25 El racemato [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,25 g) se sometió a purificación por SFC (30 % metanol/agua, 690 kPa, 100 psi) para proporcionar [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido 2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral (117 mg, 21 %) como un polvo blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 604,2052, hallado: 604,2051 y [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral (110 mg, 19,8 %) como un polvo blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 604,2052, hallado: 604,2052.

### 35 Ejemplo 165

Preparación de 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol

40

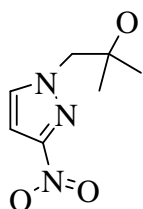
P. M. 155,22  $C_8H_{15}N_2O$ 

5 Una mezcla de 2-metil-1-(3-nitro-pirazol-1-il)-propan-2-ol (0,3 g, 1,6 mmol), Zn en polvo (0,42 g, 6,5 mmol), cloruro de amonio (0,85 g, 16 mmol) y metanol (2 ml) se calentó en microondas a 120 °C durante 10 min. La suspensión resultante se filtró a través de Celite con lavados con metanol y THF. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se valoró con acetato de etilo y se filtró de nuevo para eliminar la sal cloruro de amonio. El producto 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol fue un sólido amarillo (233 mg, 94 %).

10

**Ejemplo 166**

Preparación de 2-metil-1-(3-nitro-pirazol-1-il)-propan-2-ol



15

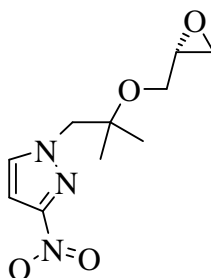
P. M. 185,18  $C_7H_{11}N_3O_3$ 

20 Una mezcla de 3-nitro-1H-pirazol (10,0 g, 88,43 mmol), 2,2-dimetil-oxirano (15,7 ml, 176,9 mmol), carbonato de potasio (18,2 g, 132 mmol) y DMF (100 ml) se agitó a 100 °C durante 1 h, a continuación se agitó a t.a. La mezcla se diluyó a continuación con acetato de etilo y agua, la capa orgánica se separó, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , y se filtró. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó (EtOAc al 50 %/heptano) para proporcionar el producto 2-metil-1-(3-nitro-pirazol-1-il)-propan-2-ol como un sólido ceroso (4,88 g, 30 %).

25

**Ejemplo 167**

Preparación de 1-[2-metil-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-3-nitro-1H-pirazol



30

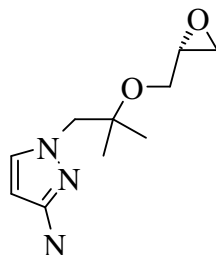
P. M. 241,25  $C_{10}H_{15}N_3O_4$ 

35 Una mezcla de 2-metil-1-(3-nitro-pirazol-1-il)-propan-2-ol (1,31 g, 7,07 mmol), y DMF (60 ml) se agitó a 0 °C durante 5 min, a continuación se añadió NaH (dispersión en aceite al 60 %, 0,85 g, 21,2 mmol) y se agitó 20 min a 0 °C. Se añadió 3-nitrobencenosulfonato de R-(-)-glicidilo (2,75 g, 10,6 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 h a continuación se calentó hasta t.a. durante 14 h. La mezcla se diluyó a continuación con  $NH_4Cl$  (s), acetato de etilo, la fase orgánica se separó, se lavó con  $NaHCO_3$  (sat.) se secó con  $Na_2SO_4$ , y se filtró. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía en columna (columna Analogix de 40-240 g, EtOAc al 70 %/heptano para proporcionar el producto 1-[2-metil-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-3-nitro-1H-pirazol como un sólido blanco (0,7 g, 41 %).

40

**Ejemplo 168**

Preparación de 1-[2-metil-2-((*R*)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-ilamina



5

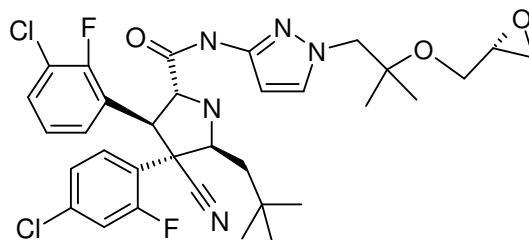
P. M. 211,27 C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Una mezcla de 1-[2-metil-2-((*R*)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-3-nitro-1H-pirazol (0,3 g, 1,24 mmol), y acetato de etilo (15 ml), etanol (15 ml) se sometió a H-Cube (Thales Nano) a 1 ml/ min a 10 °C, 69 kPa (10 psi) de hidrógeno. No se redujo completamente tras el primer periodo de tiempo. Se volvió a someter y se completa la reducción del grupo nitro por RMN. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 1-[2-metil-2-((*R*)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-ilamina como un aceite (0,27 g, 100 %).

10

### Ejemplo 169

15 Preparación de {1-[2-metil-2-((*R*)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidin-2-carboxílico



20

P. M. 660,589 C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

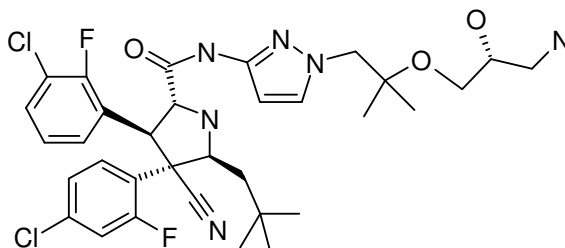
Una mezcla de ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,56 g, 1,2 mmol), 1-[2-metil-2-((*R*)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-ilamina (0,27 g, 1,12 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 0,912 g, 2,4 mmol) e *i*Pr<sub>2</sub>NEt (1,5 ml, 8,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se filtró y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía en columna (columna Analogix de 25-80 g, acetato de etilo al 1-100%/heptano) para dar {1-[2-metil-2-((*R*)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidin-2-carboxílico (222 mg, 28 %) como un sólido blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) *m/z* Calc. para C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 660,2315, hallado: 660,2312.

25

30

### Ejemplo 170

35 Preparación de {1-[2-((*R*)-3-amino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



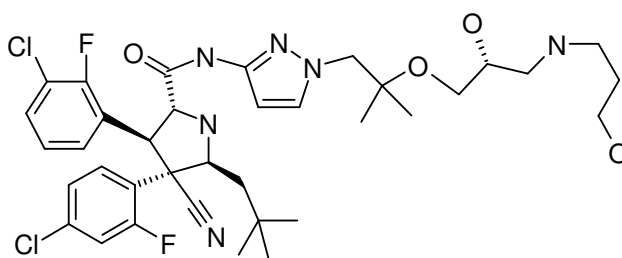
40

P. M. 677,63 C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

Una mezcla de {1-[2-metil-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidin-2-carboxílico (43,6 mg, 0,066 mmol), alcohol isopropílico (2 ml), e hidróxido de amonio (1 ml) se calentó en microondas a 130 °C durante 15 min. La mezcla se diluyó a continuación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se filtró y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar {1-[2-((R)-3-amino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (11,4 mg, 26 %) como un sólido blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 677,2580, hallado: 677,2576.

### Ejemplo 171

Preparación de (1-{2-[(R)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-propilamino)-propoxi]-2-metil-propil}-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

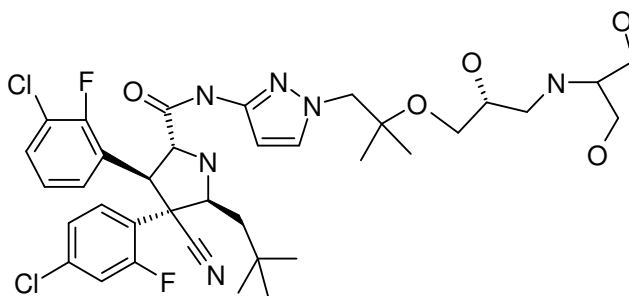


P. M. 735,699 C<sub>36</sub>H<sub>46</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

Una mezcla de {1-[2-metil-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidin-2-carboxílico (43,6 mg, 0,066 mmol), alcohol isopropílico (2 ml), diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,56 mmol) y 3-amino-1-propanol (0,1 ml, 1,3 mmol) se calentó en microondas a 130 °C durante 15 min. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar (1-{2-[(R)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-propilamino)-propoxi]-2-metil-propil}-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (10,1 mg, 20,8 %) como un polvo blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>36</sub>H<sub>46</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 735,2999, hallado: 735,2998.

### Ejemplo 172

Preparación de (1-{2-[(R)-2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-propoxi]-2-metil-propil}-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



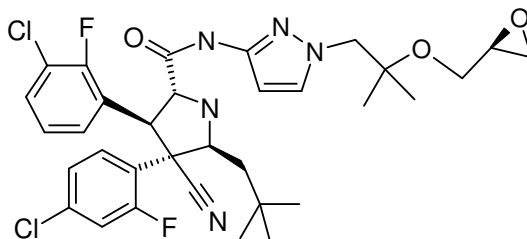
P. M. 751,698 C<sub>36</sub>H<sub>46</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

Una mezcla de {1-[2-metil-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidin-2-carboxílico (43,6 mg, 0,066 mmol), alcohol isopropílico (2 ml), diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,56 mmol) y serinol (0,1 ml, 1,09 mmol) se calentó en microondas a 130 °C durante 15 min. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar (1-{2-[(R)-2-hidroxi-3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-propoxi]-2-metil-propil}-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (14,2 mg, 28,6 %) como un polvo

blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>36</sub>H<sub>46</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 751,2948, hallado: 751,2943.

### Ejemplo 173

- 5 Preparación de {1-[2-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidin-2-carboxílico

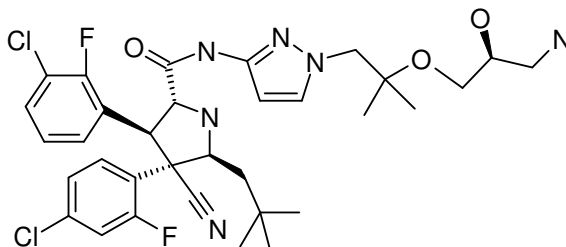


10 P. M. 660,589 C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Una mezcla de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,12 g, 0,28 mmol), 1-[2-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-ilamina (52,4 mg, 0,248 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 0,212 g, 0,56 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,25 ml, 1,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se filtró y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía en columna (columna de 4 g, acetato de etilo al 1-100%/heptano) para dar {1-[2-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidin-2-carboxílico (58 mg, 35,4 %) como un sólido blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 660,2315, hallado: 660,2316.

### Ejemplo 174

- 25 Preparación de {1-[2-((S)-3-amino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

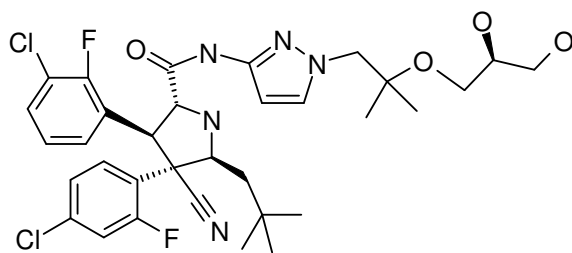


30 P. M. 677,63 C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

Una mezcla de {1-[2-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidin-2-carboxílico (203 mg, 0,307 mmol), alcohol isopropílico (2 ml), e hidróxido de amonio (2,5 ml) se calentó en microondas a 130 °C durante 15 min. La mezcla se diluyó a continuación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se filtró y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar {1-[2-((S)-3-amino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (50,2 mg, 24,1 %) como un polvo blanco. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 677,2580, hallado: 677,2577.

### Ejemplo 175

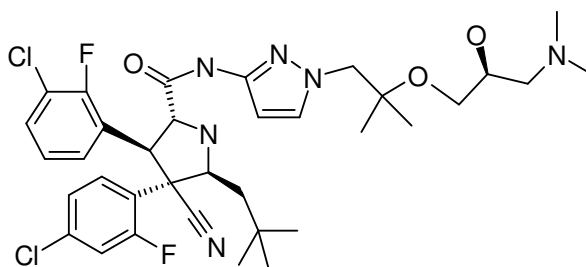
- 45 Preparación de {1-[2-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

P. M. 678,242 C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

- 5 Una mezcla de {1-[2-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidin-2-carboxílico (51,2 mg, 0,078 mmol), agua (2 ml), y acetona (10 ml) se enfrió hasta 0 °C, a continuación una solución de ácido perclórico al 35 % (0,1 ml) se añadió gota a gota. La reacción se agitó 0,5 h adicionales. A continuación, 1 ml adicional de la solución de ácido perclórico al 35 % se añadió a 0 °C, se dejó que la reacción se calentara hasta t.a. durante 12 h.
- 10 La mezcla se diluyó a continuación con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio (sat.). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar {1-[2-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (22,1 mg, 42 %) como un polvo blanco. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 678,2420, hallado: 678,2416; C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> + [(Na+H)<sup>+</sup>]: 700,2239, hallado: 700,2235.

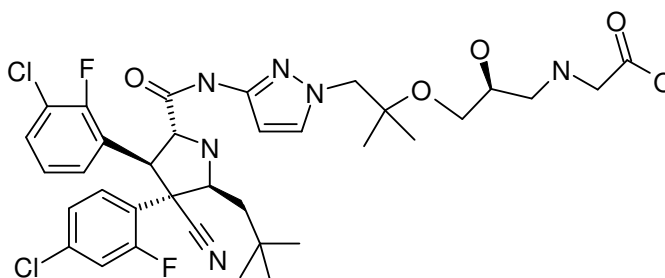
**Ejemplo 176**

- 20 Preparación de {1-[2-((S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

P. M. 705,674 C<sub>35</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

- 25 Una mezcla de {1-[2-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidin-2-carboxílico (87,5 mg, 0,133 mmol), alcohol isopropílico (2 ml), y dimetilamina (0,133 ml, 0,266 mmol, 2 M en dioxano) se calentó en microondas a 130 °C durante 15 min. La mezcla se extrajo con diclorometano y agua. La capa orgánica se separó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar {1-[2-((S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (20,6 mg, 20,8 %) como un polvo blanco. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>35</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 705,2890, hallado: 705,2893.

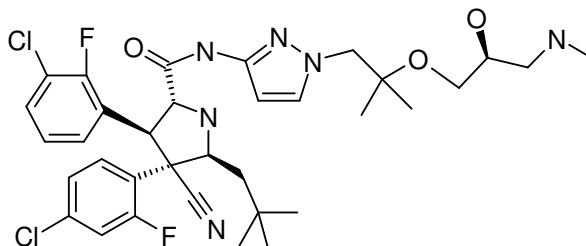
- 35 **Ejemplo 177**
- Preparación de ácido rac-((S)-3-[2-(3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-pirazol-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-2-hidroxi-propilamino)-acético
- 40

P. M. 735,656 C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

- 5 Una mezcla de {1-[2-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidin-2-carboxílico (85,8 mg, 0,133 mmol), alcohol isopropílico (2 ml), y *t*-butilglicina (35 mg, 0,266 mmol) se calentó en microondas a 130 °C durante 15 min. El disolvente se evaporó a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en diclorometano (2 ml) y se enfrió hasta 0 °C; a continuación se añadió TFA (1 ml) lentamente y se agitó durante 4 h. La mezcla se
- 10 concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar ácido rac-((*S*)-3-[2-(3-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-pirazol-1-il]-1,1-dimetil-etoxil]-2-hidroxi-propilamino)-acético (18,1 mg, 19 %) como un polvo blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 735,2635, hallado: 735,2631

### 15 Ejemplo 178

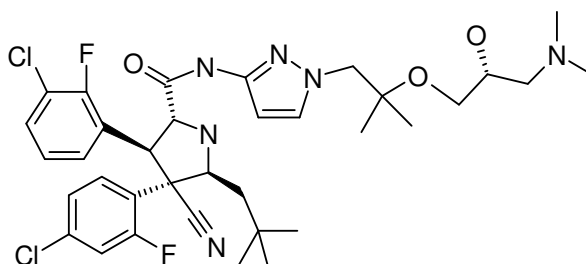
Preparación de {1-[2-((*S*)-2-hidroxi-3-metilamino-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il }-amida del ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)pirrolidin-2-carboxílico

P. M. 691,647 C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

- 20 Una mezcla de {1-[2-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidin-2-carboxílico (87,5 mg, 0,133 mmol), alcohol isopropílico (2 ml), y metilamina (1,0 ml, 2 mmol, 2 M en metanol; frasco usado) se calentó en microondas a 130 °C durante 15 min. El disolvente se evaporó a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar {1-[2-((*S*)-2-hidroxi-3-metilamino-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)pirrolidin-2-carboxílico (14,9 mg, 16,2 %) como un polvo blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 691,2737, hallado: 691,2731.

### Ejemplo 179

- 35 Preparación de {1-[2-((*R*)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



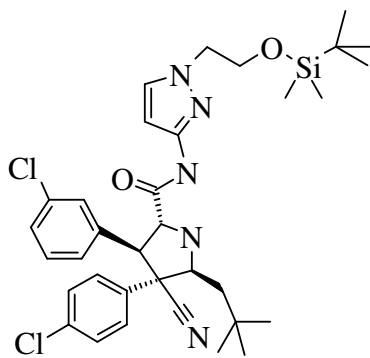


P. M. 705,674 C<sub>35</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

5 Una mezcla de {1-[2-metil-2-((R)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,69 g, 1,04 mmol), alcohol isopropílico (2 ml), y dimetilamina (1,04 ml, 2,08 mmol, 2 M en THF) se calentó en microondas a 130 °C durante 15 min. La mezcla se extrajo con diclorometano y agua. La capa orgánica se separó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (50 % acetato de etilo/heptano) para dar {1-[2-((R)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (147,2 mg, 20,05 %) como un polvo blanco. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>35</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 705,2893, hallado: 705,2893.

**Ejemplo 180**

15 Preparación de {1-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



20

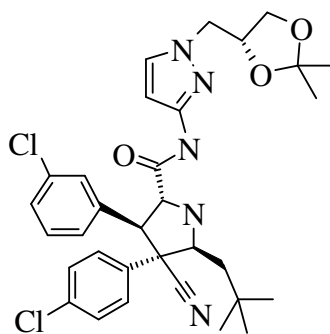
P. M. 654,76 C<sub>34</sub>H<sub>45</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Si

25 Una mezcla de ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmol), 1-[2-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-ilamina (72,42 mg, 0,3 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 76 mg, 0,2 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,1 ml, 0,55 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se filtró y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar {1-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (77,3mg, 59 %) como un polvo blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>34</sub>H<sub>45</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 654,2793, hallado: 654,2790.

30

**Ejemplo 181**

35 Preparación de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



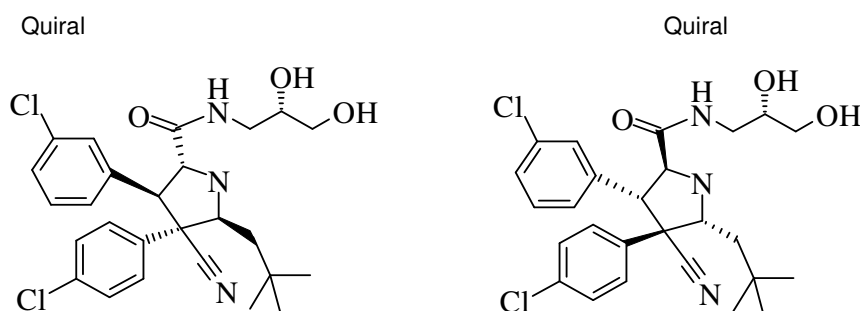
40

P. M. 610,59 C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Una mezcla de ácido *rac*-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmol), 1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1*H*-pirazol-3-ilamina (59,14 mg, 0,3 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 76 mg, 0,2 mmol) e *iPr*<sub>2</sub>*NEt* (0,1 ml, 0,55 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se filtró y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar [1-((*R*)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1*H*-pirazol-3-il]-amida del ácido *rac*-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (91,2mg, 74,68 %) como un polvo blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) *m/z* Calc. para C<sub>34</sub>H<sub>45</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 610,2346, hallado: 610,2345.

### Ejemplo 182

Preparación de ((*S*)-2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido *rac*-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico y ((*S*)-2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

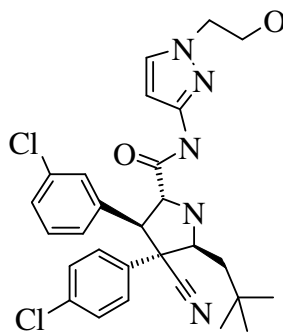


P. M. 504,455    C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Una mezcla de ácido *rac*-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,86, 2,0 mmol), (*S*)-3-amino-propano-1,2-diol (0,27 g, 3,0 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 0,76 g, 2,0 mmol) e *iPr*<sub>2</sub>*NEt* (1,0 ml, 5,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se filtró y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla se concentró a continuación para proporcionar un producto que se purificó por cromatografía en columna de sílice (EtOAc al 1-100 %/heptano) para dar 1,09 g, 100 % de dos diastereoisómeros. La mezcla se somete a SFC para su separación (35 % CH<sub>3</sub>OH, 10 MPa (100 bar), 30 °C) para dar ((*S*)-2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido *rac*-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (187,6 mg, 21,7 %) como un polvo blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) *m/z* Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 504,455, hallado: 504,455 y ((*S*)-2,3-dihidroxi-propil)-amida del ácido *rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (188,1 mg, 74,68 %) como una espuma blanquecina. EMAR (ES<sup>+</sup>) *m/z* Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 504,1815, hallado: 504,1815.

### Ejemplo 183

Preparación de [1-(2-hidroxi-etil)-1*H*-pirazol-3-il]-amida del ácido *rac*-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



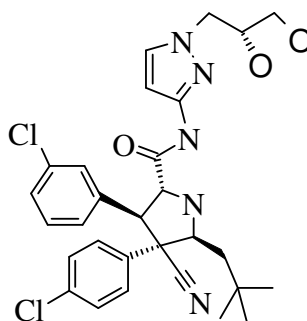
P. M. 540,50    C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

Una mezcla de {1-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1*H*-pirazol-3-il}-amida del ácido *rac*-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-

fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (65,2 mg, 0,0995 mmol), ácido acético (2,0 ml, 31 mmol), agua (1 ml) y se agitó a t.a. durante el fin de semana (48 h). La reacción se completó en un 50 %. La mezcla se diluyó a continuación con EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (s). La fase orgánica se separó, se filtró y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla se concentró a continuación a vacío reducido y se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar [1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (21,6 mg, 40,22 %) como un polvo blanco. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 540,1928, hallado: 540,1926.

#### Ejemplo 184

Preparación de [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

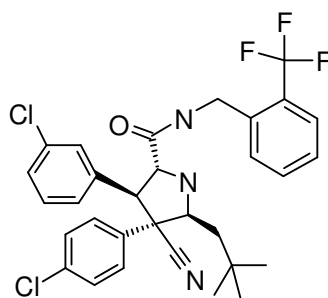


P. M. 570,52      C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Una mezcla de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (81 mg, 0,133 mmol), p-toluensulfonato de piridinio (5 mg, 0,0198 mmol) y metanol (4 ml) se calentó en microondas a 120 °C durante 5 min. El disolvente se evaporó y se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (26,5 mg, 35 %) como un polvo blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 570,2033, hallado: 570,2032.

#### Ejemplo 185

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

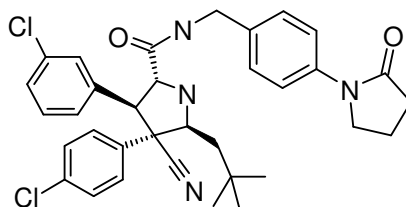


P. M. 588,498      C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O

Una mezcla de ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmol), 2-trifluorometil-bencilamina (52,55 mg, 0,3 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 76 mg, 0,2 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,1 ml, 0,55 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se filtró y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar 2-trifluorometil-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (38 mg, 32,3 %) como un polvo blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 588,1791, hallado: 588,1795.

#### Ejemplo 186

Preparación de 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



5

P. M. 603,59  $C_{34}H_{36}Cl_2N_4O_2$

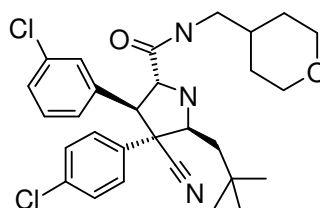
Una mezcla de ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmol), 4-aminometilfenilpirrolidin-2-ona (42,94 mg, 0,3 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 76 mg, 0,2 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,1 ml, 0,55 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con  $CH_2Cl_2$  y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se filtró y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencilamida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (48,9 mg, 40,5 %) como un polvo blanquecino. EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{34}H_{36}Cl_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$ : 603,2288, hallado: 603,2289.

15

#### Ejemplo 187

20

Preparación de (tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



25

P. M. 528,52  $C_{29}H_{35}Cl_2N_3O_2$

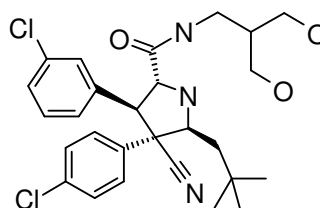
Una mezcla de ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmol), 4-aminometiltetrahidropirano (34,5 mg, 0,3 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 76 mg, 0,2 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,1 ml, 0,55 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con  $CH_2Cl_2$  y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se filtró y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar (tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (10,8 mg, 10,2 %) como un polvo blanquecino. EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{29}H_{35}Cl_2N_3O_2 + H [(M+H)^+]$ : 528,2179, hallado: 528,2180.

30

35

#### Ejemplo 188

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

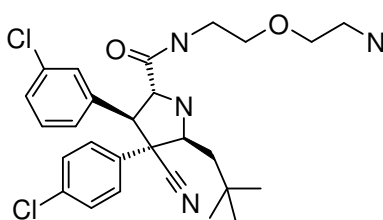


P. M. 504,46  $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3$ 

Una mezcla de ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmol), 2-aminometil-propano-1,3-diol (31,5 mg, 0,3 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 76 mg, 0,2 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,1 ml, 0,55 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con  $CH_2Cl_2$  y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se filtró y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar (3-hidroxi-2-hidroximetil-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (31,2 mg, 30,9 %) como un polvo blanquecino. EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 504,455, hallado: 504,1815.

**Ejemplo 189**

15 Preparación de [2-(2-amino-etoxi)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

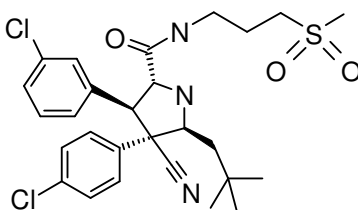


20 P. M. 517,498  $C_{27}H_{34}Cl_2N_4O_2$

Una mezcla de ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmol), 2,2'-oxibis(etilamina) (31,3 mg, 0,3 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 76 mg, 0,2 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,1 ml, 0,55 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (2 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con  $CH_2Cl_2$  y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se filtró y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar [2-(2-amino-etoxi)-etil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (20,3 mg, 19,6 %) como un polvo blanquecino. EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{27}H_{34}Cl_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$ : 517,2132, hallado: 517,2133

**Ejemplo 190**

35 Preparación de (3-metanosulfonil-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



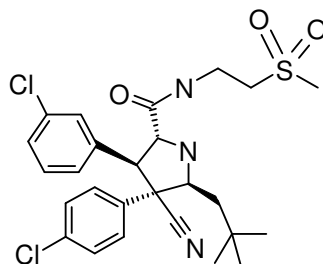
40 P. M. 550,548  $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3S$

Una mezcla de (3-metilsulfanil-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (119,2 mg, 0,23 mmol) y diclorometano (2 ml) se añadió a una solución de ácido acético a reflujo (5 ml, 79,4 mmol) y peróxido de hidrógeno al 30 % (2 ml) durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se almacenó en el congelador durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y diclorometano, la capa orgánica se separó y el disolvente se retiró a presión reducida. El aceite resultante se llevó directamente a la siguiente etapa añadiendo ácido acético (5 ml, 79,4 mmol) y cinc en polvo (0,85 g, 13 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió una cantidad adicional de cinc en polvo (0,85 g, 13 mmol) y se agitó durante 3 h adicionales a temperatura ambiente. La reacción se purifica por filtración a través de Celite, lavando con diclorometano (50 ml). El filtrado se lavó con agua (2x) y la capa orgánica se separó, se secó con  $MgSO_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar aceite bruto. Purificación por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar (3-metanosulfonil-propil)-amida del

ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (36,5 mg, 28,8 %) como un polvo blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 550,1693, hallado: 550,1692.

### 5 Ejemplo 191

Preparación de (2-metanosulfonil-etil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



10

P. M. 536,521 C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

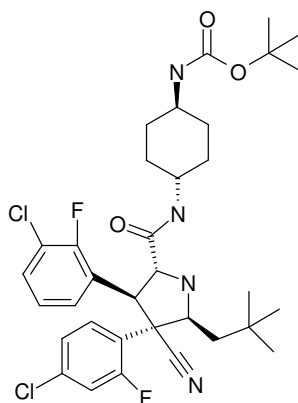
15 Una mezcla de ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmol), 2-metanosulfonil-etilamina (54,6 mg, 0,3 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 76 mg, 0,2 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,1 ml, 0,55 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se filtró y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar (3-hidroxi-2-hidroximetil-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (65,2 mg, 60,8 %) como un polvo blanco. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 536,1536, hallado: 536,1536.

20

### 25 Ejemplo 192

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-ciclohexilamino-1-carboxílico

25



30

Peso molecular = 663,64  
Fórmula molecular = C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

35 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 42c, 42d**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 52c** (582 mg, 1 mmol) se hizo reaccionar con éster *tert*-butílico del ácido 4-amino-ciclohexilamino-1-carboxílico (APAC, 429 mg, 2 mmol), HATU (Aldrich, 760,4 mg, 2 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (Aldrich, 350 µl, 2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se redujo y el residuo se cargó en columna de gel de sílice de 40 g y se eluyó con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2-5 %) para dar una espuma blanca. 783 mg

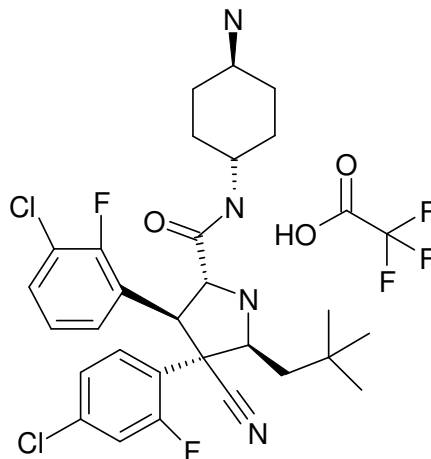
40

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 663,2675, hallado: 663,2675.

**Ejemplo 193**

Preparación de sal trifluoroacetato de rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-trans-ciclohexilamina

5



Peso molecular = 563,52

Fórmula molecular = C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

10

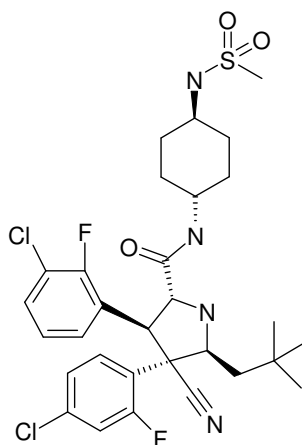
A una solución agitada de ácido trifluoroacético en cloruro de metileno (3 ml/7 ml) a t.a., se le añadió éster *terc*-butílico del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-ciclohexilamino-1-carboxílico (760 mg) y la mezcla se agitó durante 30 min. El disolvente se retiró y el residuo se trató con éter/hexano. El sólido se filtró y se lavó con hexano para dar un sólido blanco. 860 mg. [(M+H)<sup>+</sup>]: 563.

15

**Ejemplo 194**

Preparación de rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-trans-ciclohexil-N-metanosulfonamida

20



Peso molecular = 641,61

Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

25

A una solución agitada de sal trifluoroacetato de rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-trans-ciclohexilamina (80 mg, 0,1 mmol) en cloruro de metileno (5 ml), se le añadió cloruro de metanosulfonylo (Aldrich, 11,6 µl, 0,15 mmol) seguido de la adición de trietilamina (70 µl, 0,50 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h y la reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se sometió a cromatografía en un aparato ISCO (columna, 12 g, eluyente 5 %

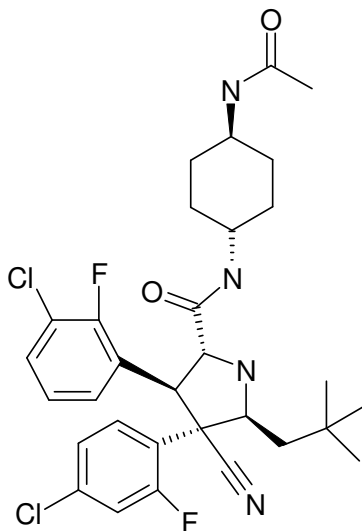
30

MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar un sólido blanco. 44 mg.

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 641,1926, hallado: 641,1926.

### 5 Ejemplo 195

Preparación de rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-trans-ciclohexil-N-metanosulfonamida



10

Peso molecular = 605,56  
Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

15 A una solución agitada de sal trifluoroacetato de rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-trans-ciclohexilamina (80 mg, 0,1 mmol) en cloruro de metileno (5 ml), se añadió anhídrido acético (Aldrich, 16 µl, 0,15 mmol) seguido de la adición de trietilamina (70 µl, 0,50 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. y la reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se sometió a cromatografía en un aparato ISCO (columna, 12 g, eluyente 5 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar un sólido blanco. 30 mg.

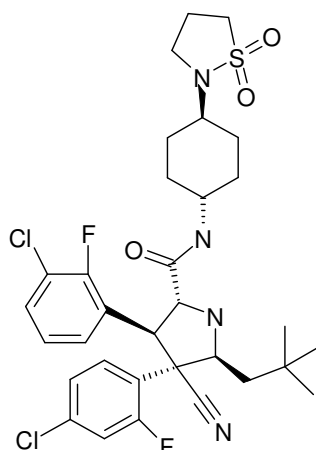
20

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 605,2256, hallado: 605,2259

### 25 Ejemplo 196

Preparación de rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-trans-ciclohexil-(1,1-dioxo)-2-isotiazolidina





Peso molecular = 667,65

Fórmula molecular = C32H38Cl2F2N4O3S

5

A una solución agitada de sal trifluoroacetato de rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-trans-ciclohexilamina (200 mg, 0,253 mmol) en cloruro de metileno (5 ml), se añadió cloruro de 3-cloro-n-propilsulfonilo (Aldrich, 40  $\mu$ l, 0,328 mmol) seguido de la adición de trietilamina (176  $\mu$ l, 1,265 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h y la reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2  $\times$  10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se sometió a cromatografía en un aparato ISCO (columna, 12 g, eluyente 5 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar un sólido blanco. 122 mg.

10

El sólido blanco (80 mg, 0,114 mmol) se disolvió en acetonitrilo/agua (3:1, 1 ml) y se le añadieron KI (10 mg) y KOAc (55 mg, 0,56 mmol) y la mezcla se calentó en un microondas durante 30 min a 150 °C. La mezcla se enfrió y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3  $\times$  8 ml). Los extractos se secaron con sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (5 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar un sólido. 46 mg.

15

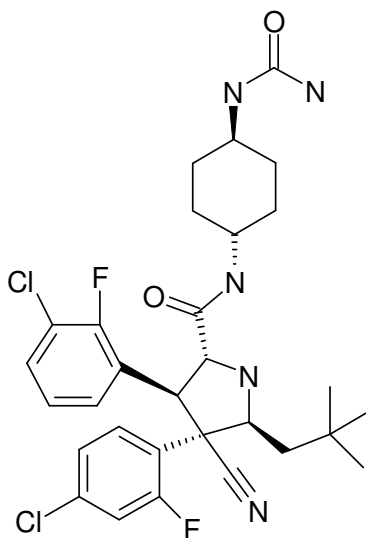
20

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 667,2083, hallado: 667,2084.

### Ejemplo 197

Preparación de rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-trans-ciclohexil-urea

25



Peso molecular = 606,55

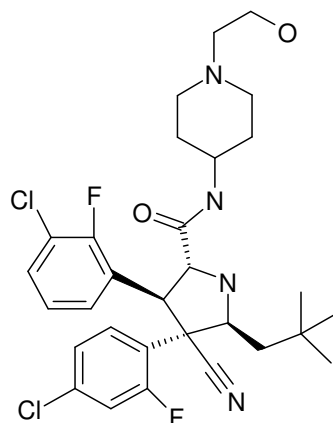
Fórmula molecular = C30H35Cl2F2N5O2

A una solución agitada de sal trifluoroacetato de rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-trans-ciclohexilamina (100 mg, 0,126 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se añadió N-trimetilsililsocianato (Aldrich, 42  $\mu$ l, 0,316 mmol) seguido de la adición de trietilamina (44  $\mu$ l, 0,316 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2  $\times$  10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en una HPLC de fase inversa para dar un sólido blanco. 39 mg.

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 606,2209, hallado: 606,2209

### Ejemplo 198

Preparación de N-[1-(2-hidroxi etil)-piperidin-4-il]amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 593,55

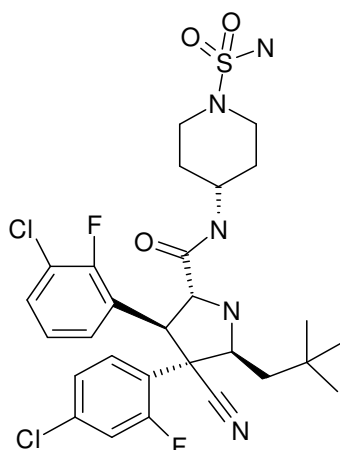
Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

A una solución agitada de sal trifluoroacetato de rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-trans-ciclohexilamina (80 mg, 0,103 mmol) en etanol (5 ml), se le añadió 2-bromoetanol (Aldrich, 11  $\mu$ l, 0,15 mmol) seguido de la adición de carbonato de sodio (106 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (2  $\times$  10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna de 12 g, eluyente, 5 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar un sólido blanco. 22 mg.

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 593,2256, hallado: 593,2256.

### Ejemplo 199

Preparación de amida del ácido rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-piperidin-1-sulfónico



Peso molecular = 628,57

Fórmula molecular = C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S

5

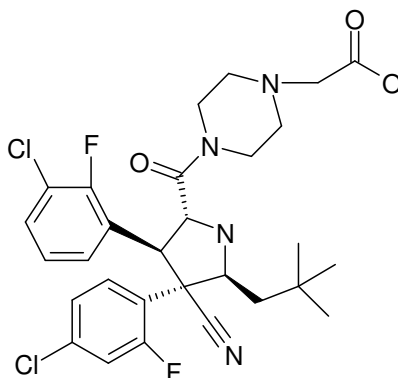
A una solución agitada de sal trifluoroacetato de rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-trans-ciclohexilamina (50 mg, 0,091 mmol) en THF (3 ml), se le añadió sulfamida (Aldrich, 40 mg, 0,416 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 25 min. En un horno microondas. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en una HPLC de fase inversa (25-90, acetonitrilo/agua) para dar un sólido blanco. 49 mg.

10

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 678,1722, hallado: 678,1728.

### 15 Ejemplo 200

Preparación de ácido rac-3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-acético



20

Peso molecular = 593,5062

Fórmula molecular = C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

A una solución agitada de sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (475 mg, 0,871 mmol) en cloruro de metileno (5 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 490 mg, 1,29 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,9 ml, 5,2 mmol) y éster *tert*-butílico del ácido piperazin-1-il-acético (352 mg, 1,29 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna 40 g, eluyente, EtOAc al 50 %/hexanos) para dar un sólido blanco. 525 mg.

30

El sólido (500 mg) se disolvió en 30 % TFA/cloruro de metileno y la solución se agitó durante 2 h a t.a. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se trituró con éter y hexano para dar un sólido blanco. 560 mg.

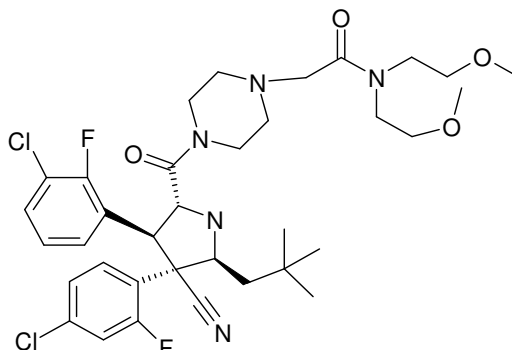
35

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 592,1820, hallado: 592,1819.

**Ejemplo 201**

Preparación de rac-3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-acetamida

5



Peso molecular = 708,6828

Fórmula molecular = C<sub>35</sub>H<sub>45</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

10

A una solución agitada de ácido rac-3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (80 mg, 0,113 mmol) en cloruro de metileno (5 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 65 mg, 0,17 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,06 ml, 0,34 mmol) di-(2-metoxi)-etilamina (Aldrich, 35  $\mu$ l, 0,17 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2  $\times$  10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna de 12 g, eluyente, EtOAc al 20 %/cloruro de metileno) para dar un sólido blanco. 70 mg.

15

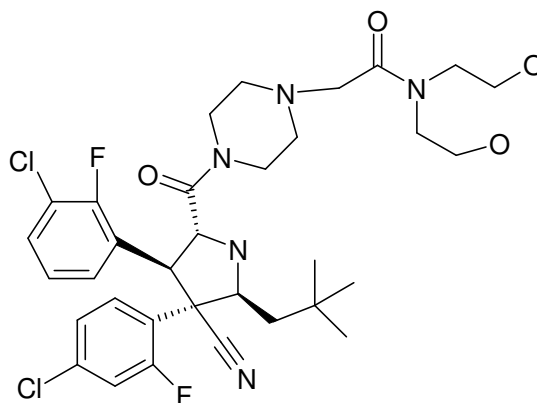
EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 708,2890, hallado: 708,2887

20

**Ejemplo 202**

Preparación de rac-3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-acetamida

25



Peso molecular = 680,6286

Fórmula molecular = C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

30

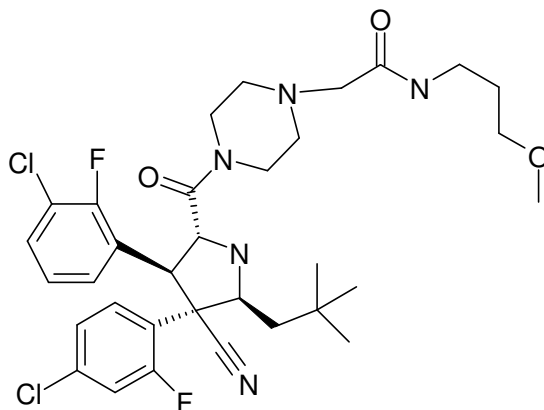
A una solución agitada de ácido rac-3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (80 mg, 0,113 mmol) en cloruro de metileno (5 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 65 mg, 0,17 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,06 ml, 0,34 mmol) di-(2-hidroxi)-etilamina (Across, 35  $\mu$ l, 0,17 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2  $\times$  10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en una HPLC inversa(10-90 %) para dar un sólido blanco. 30 mg.

35

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 680,2577, hallado: 680,2575.

**Ejemplo 203**

5 Preparación de rac-3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-N-(3-metoxi-propil)-acetamida



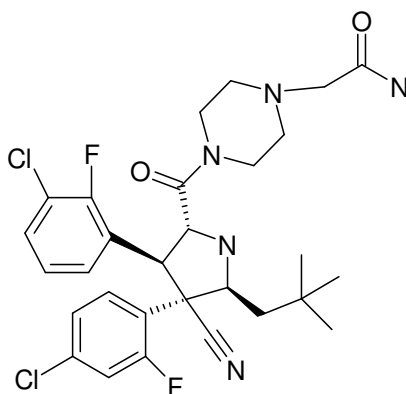
10           Peso molecular = 664,6292  
Fórmula molecular = C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

15 A una solución agitada de ácido rac-3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (80 mg, 0,113 mmol) en cloruro de metileno (5 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 65 mg, 0,17 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,06 ml, 0,34 mmol) y 3-metoxi-propilamina (Aldrich, 0,17 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna de 12 g, eluyente, EtOAc al 20 %/cloruro de metileno) para dar un sólido blanco. 80 mg.

20 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 664,2628, hallado: 664,2625.

**Ejemplo 204**

25 Preparación de rac-2-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-acetamida



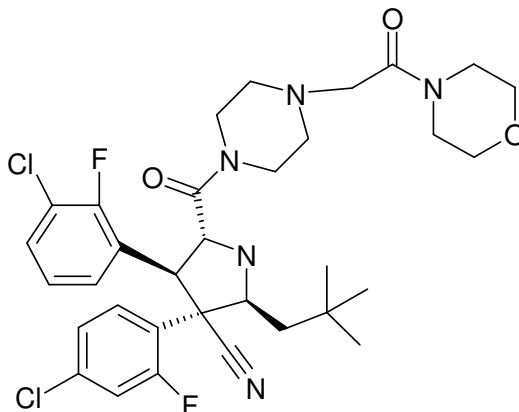
30           Peso molecular = 592,5215  
Fórmula molecular = C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

35 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (80 mg, 0,138 mmol) en cloruro de metileno (5 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 79 mg, 0,21 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,145 ml, 0,83 mmol) y 2-piperazin-1-il-acetamida (Chembridge, 45 mg, 0,21 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna de 12 g, eluyente, EtOAc al 20 %/cloruro de metileno) para dar un sólido blanco. 87 mg.

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 592,2052, hallado: 592,2054.

### Ejemplo 205

5 Preparación de rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piperazin-1-carbonil]-pirrolidin-3-carbonitrilo



10

Peso molecular = 662,6133  
Fórmula molecular = C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

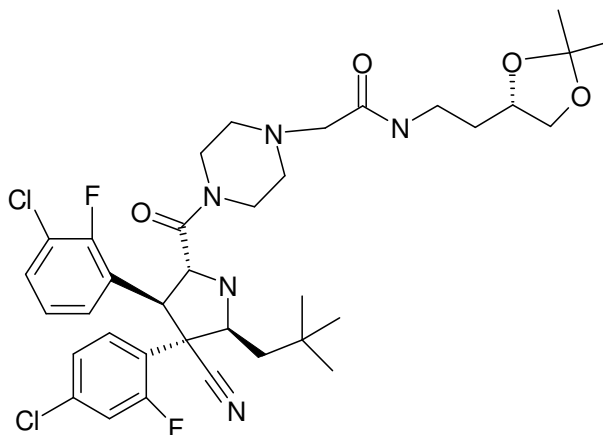
15 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (80 mg, 0,138 mmol) en cloruro de metileno (5 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 79 mg, 0,21 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,145 ml, 0,83 mmol) y 1-morfolin-4-il-2-piperazin-1-il-etanona (Oakwood, 44 mg, 0,21 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna de 12 g, eluyente, EtOAc al 20 %/cloruro de metileno) para dar un sólido blanco. 63 mg.

20

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 662,2471, hallado: 662,2471.

### Ejemplo 206

25 Preparación de rac-2-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-N-[2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-acetamida



30

Peso molecular = 720,6940  
Fórmula molecular = C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

35 A una solución agitada de ácido rac-3-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-acético (80 mg, 0,113 mmol) en cloruro de metileno (5 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 86 mg, 0,23 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,06 ml, 0,34 mmol) y 2-((S)-2,2-

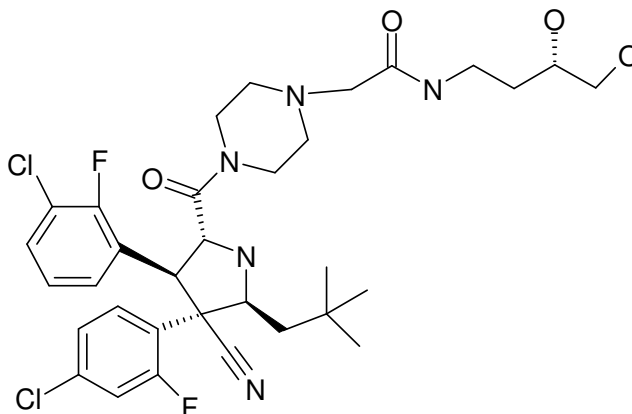
dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etilamina (preparada anteriormente, 33 mg, 0,23 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en una HPLC de fase inversa (eluyente, 40-90 % ACN/agua) para dar un sólido blanco. 27 mg.

5

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 720, hallado: 720.

### Ejemplo 207

10 Preparación de rac-2-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-N-((S)-3,4-dihidroxi-butil)-acetamida



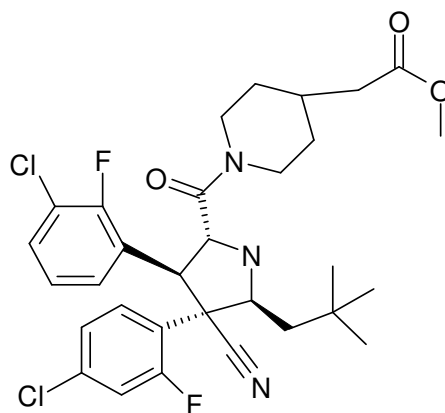
15 Peso molecular = 680,6286  
Fórmula molecular = C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

20 A una solución agitada de rac-2-{4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperazin-1-il}-N-[2-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-acetamida (32 mg, 0,0445 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se le añadió HCl 4 M (2 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en una mezcla de 1,4-dioxano y se liofilizó para dar un sólido blanco. 31 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 680, hallado: 680.

### 25 Ejemplo 208

Preparación de éster metílico del ácido rac-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperidin-4-il}-acético



30

Peso molecular = 606,5457  
Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

35 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (581mg, 1 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 500 mg, 1,3 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,35 ml, 2,2 mmol) y éster metílico del ácido piperidin-4-il-

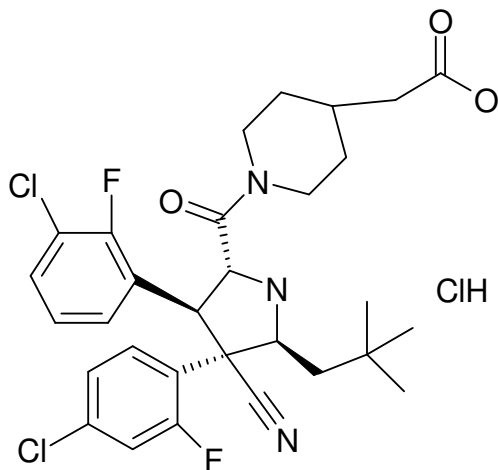
acético (Oakwood, 205 mg, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna de 12 g, eluyente, EtOAc al 20 %/cloruro de metileno) para dar un sólido blanco. 586 mg.

5

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 606,2097, hallado: 606,2096.

### Ejemplo 209

10 Preparación de sal clorhidrato del ácido rac-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperidin-4-il]-acético



15

Peso molecular = 592,5186

Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> HCl

20

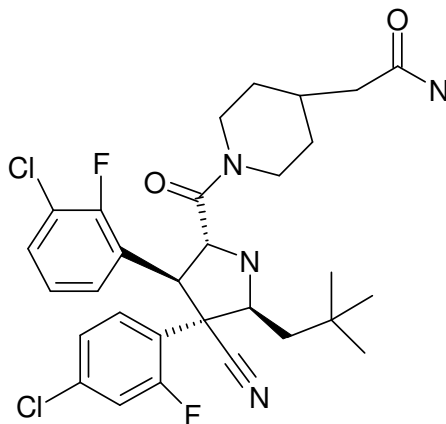
A una solución agitada de éster metílico del ácido rac-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperidin-4-il]-acético (556 mg, 0,92 mmol) en metanol (8 ml), se le añadió LiOH.H<sub>2</sub>O (Aldrich, 80 mg) en 1 ml de agua. La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para retirar el metanol. La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 5 ml) y se acidificó con HCl 3 N. La mezcla se extrajo a continuación con EtOAc (3 x 6 ml). Los extractos se combinaron y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar un sólido blanco. 649 mg.

25

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 592,1940, hallado: 592,1939.

### Ejemplo 210

30 Preparación de rac-2-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperidin-4-il]-acetamida





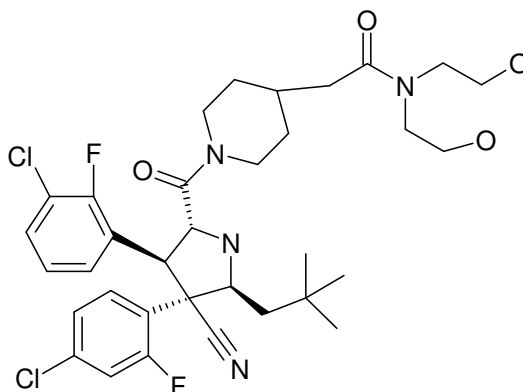
Peso molecular = 591,5339  
 Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

5 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (80 mg, 0,138 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 79 mg, 0,21 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,145 ml, 0,83 mmol) y piperidin-4-il-acetamida (Chembridge, 41 mg, 0,21 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h a continuación durante la noche después de la adición de 3 ml de DMF. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna de 12 g, eluyente, EtOAc al 20 %/cloruro de metileno) para dar un sólido blanco. 21 mg.

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 591,2100, hallado: 591,2100.

### 15 Ejemplo 211

Preparación de rac-2-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperidin-4-il}-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-acetamida



20

Peso molecular = 679,6410  
 Fórmula molecular = C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

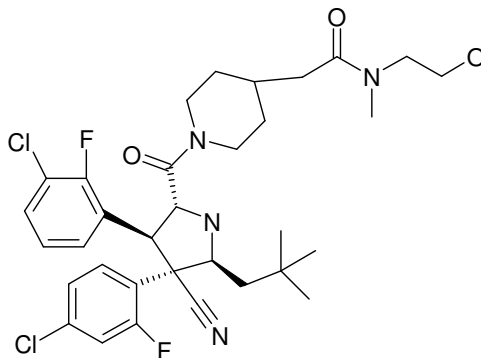
25 A una solución agitada de sal clorhidrato del ácido rac-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperidin-4-il}-acético (80 mg, 0,127 mmol) en cloruro de metileno (5 ml), se le añadieron HATU (65 mg, 0,17 mmol) y DIPEA (80 µl, 0,339 mmol) seguido de 2-(2-hidroxi-etilamina)-etanol (Across, 16 µl, 0,17 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con agua y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 × 10 ml) y los extractos se combinaron y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró y el residuo se sometió a cromatografía en una HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua, 25-85 %) para dar un sólido blanco. 45 mg.

30

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 679, hallado: 679.

### 35 Ejemplo 212

Preparación de rac-2-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperidin-4-il}-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-acetamida



40

Peso molecular = 649,6146

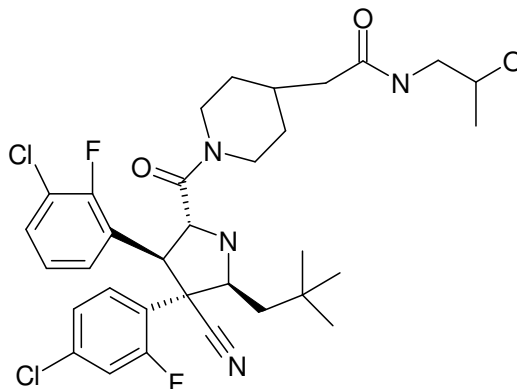
Fórmula molecular = C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

5 A una solución agitada de sal clorhidrato del ácido rac-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperidin-4-il}-acético (80 mg, 0,127 mmol) en cloruro de metileno (5 ml), se le añadieron HATU (77 mg, 0,28 mmol) y DIPEA (94 µl, 0,54mmol) seguido de 2-hidroxi-etil-metilamina (Oakwood, 20mg, 0,27 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con agua y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 × 10 ml) y los extractos se combinaron y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró y el residuo se sometió a cromatografía en una HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua, 25-85 %) para dar un sólido blanco. 46 mg.

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 649,2519, hallado: 645,2518.

### 15 Ejemplo 213

Preparación de rac-2-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperidin-4-il}-N-(2-hidroxi-propil)-acetamida



20

Peso molecular = 649,6146

Fórmula molecular = C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

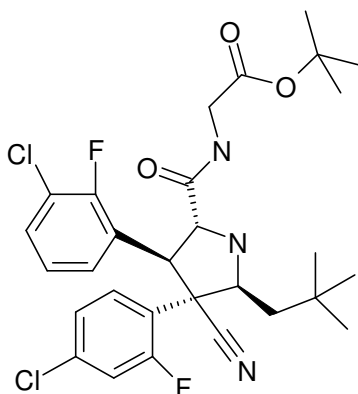
25 A una solución agitada de sal clorhidrato del ácido rac-{1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-piperidin-4-il}-acético (80 mg, 0,127 mmol) en cloruro de metileno (5 ml), se le añadieron HATU (77 mg, 0,28 mmol) y DIPEA (94 µl, 0,54mmol) seguido de 2-hidroxi-2-metil-etilamina (Aldrich, 20mg, 0,27 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante horas. La reacción se desactivó con agua y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 × 10 ml) y los extractos se combinaron y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró y el residuo se sometió a cromatografía en una HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua, 25-85 %) para dar un sólido blanco. 48 mg.

30

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 649,2519, hallado: 645,2519.

### 35 Ejemplo 214

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido rac-[[2-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-acético



Peso molecular = 580,5075

Fórmula molecular = C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

5

A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (515 mg, 1,11 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 422 mg, 1,11 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,5 ml) y acetato de 2-amino-t-butilo (Aldrich, 145 mg, 1,11 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna de 40 g, eluyente, EtOAc al 30 %/hexanos, cloruro) para dar un sólido blanco. 510 mg.

10

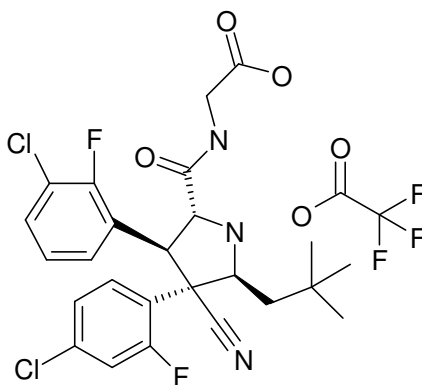
EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 579,1867, hallado: 579,1866.

15

### Ejemplo 215

Preparación de sal trifluoroacetato de ácido rac-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-acético

20



Peso molecular = 524,3991, 114

Fórmula molecular = C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

25

A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido [[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-acético (500 mg) en cloruro de metileno (7 ml), se le añadió TFA (3 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. El disolvente se retiró a presión reducida para dar un sólido blanco. 508 mg.

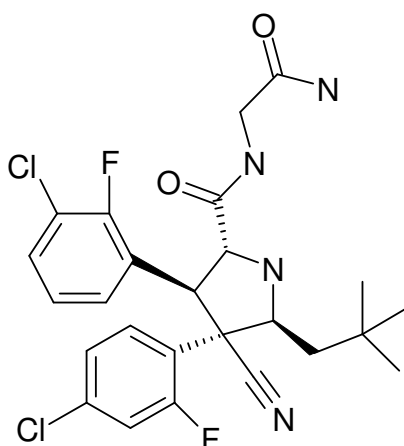
30

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 524, hallado: 524.

### Ejemplo 216

Preparación de carbamoilmetil-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

35



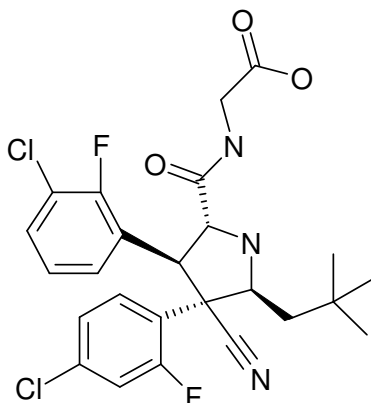
Peso molecular = 523,4144  
 Fórmula molecular = C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

5 A una solución agitada de sal trifluoroacetato del ácido rac-3-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-acético (100 mg, 0,19 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 95 mg, 0,25 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,5 ml) y amoníaco 4 N en metanol (0,2 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se desactivó con adición de  
 10 agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 7 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna 40 g, eluyente, EtOAc al 50 %/hexanos) para dar un sólido blanco. 34 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 523, hallado: 523.

### 15 Ejemplo 217

Preparación de sal trifluoroacetato de ácido 3-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-acético



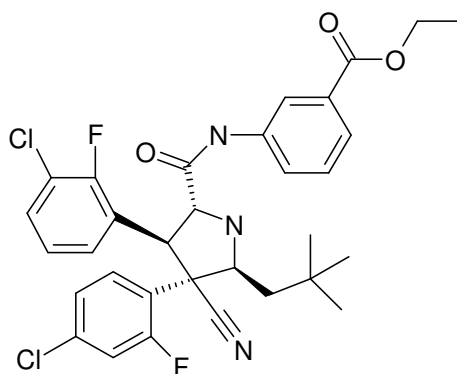
Peso molecular = 524,3991  
 Fórmula molecular = C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.

25 La sal trifluoroacetato del ácido rac-3-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-acético se separó en un aparato SFC (30 % MeOH, 10 MPa (100 bar), 30 °C) para dar el enantiómero deseado.

30 EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 524, hallado: 524.

### Ejemplo 218

35 Preparación de éster etílico del ácido rac-3-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-benzoico



Peso molecular = 614,5250

Fórmula molecular = C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

5

A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,172 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 98 mg, 0,258 mmol) seguido de la adición de DIPEA (90 µl, 0,52 mmol) y éster etílico del ácido 3-aminobenzoico (Aldrich, 43 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna 24 g, eluyente, EtOAc al 10 %/cloruro de metileno) para dar un sólido blanco. 55 mg.

10

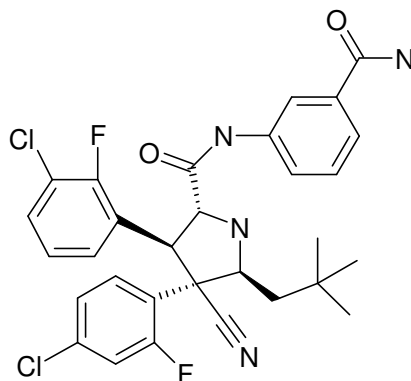
15

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 614,1784, hallado: 614,1783

#### Ejemplo 219

Preparación de (3-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

20



Peso molecular = 585,4861

Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

25

A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,172 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 98 mg, 0,258 mmol) seguido de la adición de DIPEA (90 µl, 0,52 mmol) y 3-aminobenzamida (Oakwood, 35 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna 24 g, eluyente, EtOAc al 30 %/cloruro de metileno) para dar un sólido blanco. 58 mg.

30

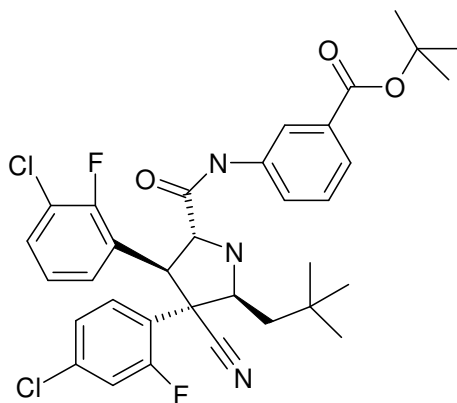
35

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 585,1630, hallado: 585,1629

#### Ejemplo 220

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido rac-3-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-benzoico

40



Peso molecular = 642,5792  
Fórmula molecular = C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

5

A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,172 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 98 mg, 0,258 mmol) seguido de la adición de DIPEA (90 µl, 0,52 mmol) y éster *t*-butílico del ácido 3-aminobenzoico (Aldrich, 50 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna 24 g, eluyente, EtOAc al 5 %/cloruro de metileno) para dar un sólido blanco. 80 mg.

10

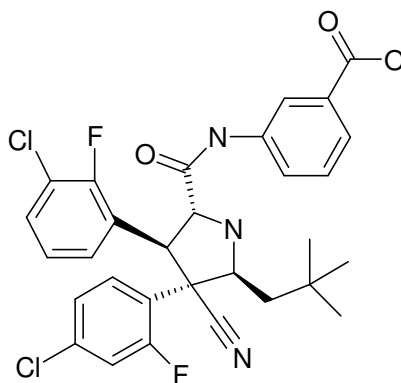
15

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 642,2097, hallado: 642,2101

### Ejemplo 221

Preparación de ácido rac-3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico

20



Peso molecular = 586,4708  
Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

25

El éster *t*-butílico del ácido rac-3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico (20 mg, 0,031 mmol) se trató con 30 % TFA/cloruro de metileno (10 ml) durante la noche. La retirada del disolvente y la liofilización del residuo dieron un polvo blanco. 12 mg.

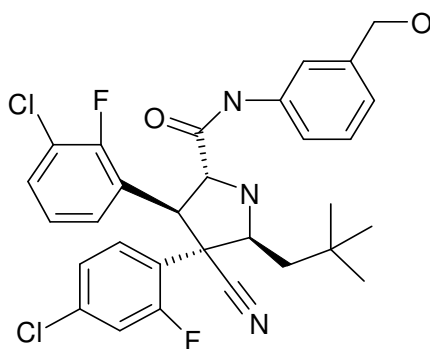
30

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 586,1471, hallado: 586,1467

### Ejemplo 222

Preparación de (3-hidroxi-metil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

35



Peso molecular = 572,4873

Fórmula molecular = C30H29Cl2F2N3O2

5

A una solución agitada de ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (80 mg, 0,172 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 104 mg, 0,27 mmol) seguido de la adición de DIPEA (80  $\mu$ l.) y alcohol 3-aminobencílico (Aldrich, 80  $\mu$ l). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2  $\times$  10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna 24 g, eluyente, ACN/agua, 20-90) para dar un sólido blanco. 40 mg.

10

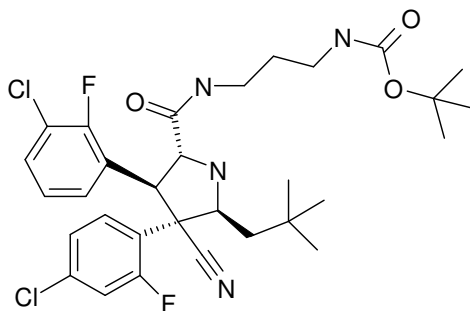
EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 572,1678, hallado: 572,1679

15

### Ejemplo 223

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido *rac*-(3-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-propil)-carbámico

20



Peso molecular = 623,5763

Fórmula molecular = C31H38Cl2F2N4O3

25

A una solución agitada de ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (800 mg, 1,74 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 662 mg, 1,74 mmol) seguido de la adición de DIPEA (1,74 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido (3-amino-propil)-carbámico (Aldrich, 1,74 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2  $\times$  10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna 24 g, eluyente, EtOAc/hexanos, 20 %) para dar un sólido blanco. 810 mg.

30

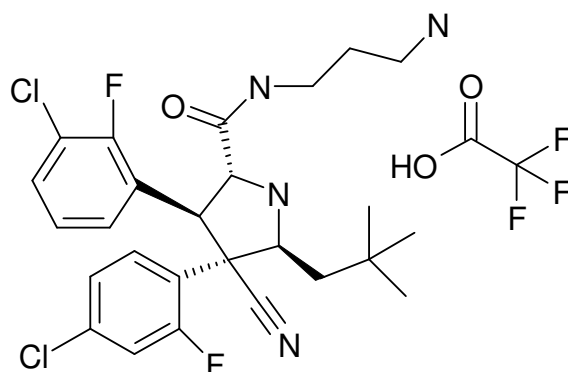
EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 623, hallado: 623.

35

### Ejemplo 224

Preparación de (3-amino-propil)-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

40



Peso molecular = 523,4580 114,0243  
 Fórmula molecular = C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O . C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

5 El éster *tert*-butílico del ácido rac-(3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-propil]-carbámico (815 mg) se trató con 30 % TFA/cloruro de metileno (10 ml) durante la noche. La retirada del disolvente y la liofilización del residuo dieron un polvo blanco. 800 mg.

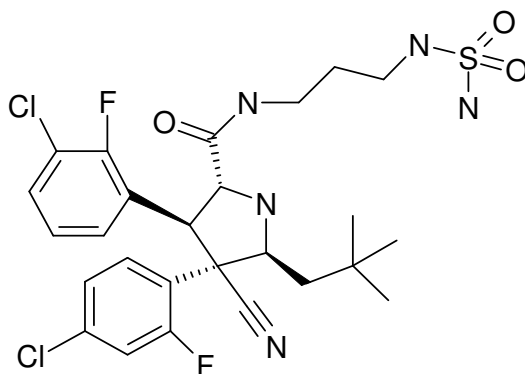
EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 523, hallado: 523.

10

### Ejemplo 225

Preparación de [3-(aminosulfonyl-amino)-propil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

15



Peso molecular = 602,5355  
 Fórmula molecular = C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S

20 A una solución agitada de (3-amino-propil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg) en DMF (3 ml), se le añadieron sulfamida (Aldrich, 62 mg) y carbonato de potasio (50 mg) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se retiró y el residuo se sometió a cromatografía en un aparato ISCO (EtOAc al 70-  
 25 100 %/hexanos) para dar un sólido blanco. 25 mg.

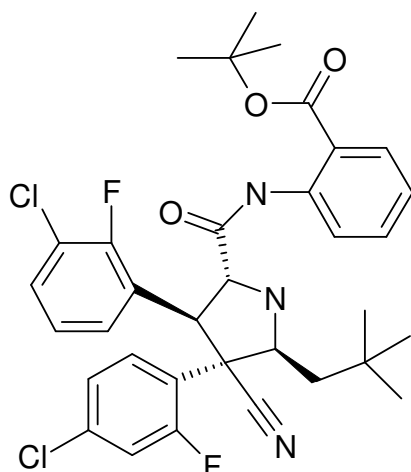
EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 602, hallado: 602.

30

### Ejemplo 226

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido rac-2-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico





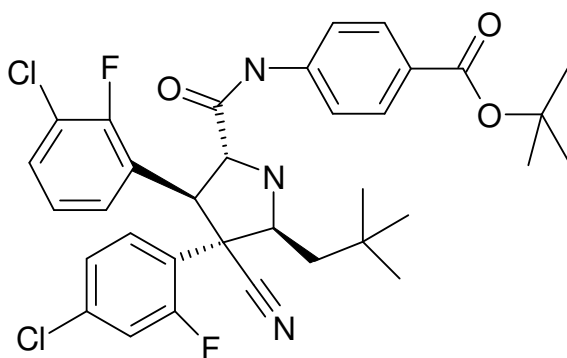
Peso molecular = 642,5792  
 Fórmula molecular = C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

- 5 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (120 mg, 0,21 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 157 mg, 0,41 mmol) seguido de la adición de DIPEA (110 µl, 0,62 mmol) y éster t-butílico del ácido 2-aminobenzoico (Aldrich, 80 mg, 0,41 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna 40 g, eluyente, EtOAc al 20 %/hexanos) para dar un sólido blanco. 71 mg.

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 642,2100, hallado: 642,2009.

### 15 Ejemplo 227

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico



20

Peso molecular = 642,5792  
 Fórmula molecular = C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

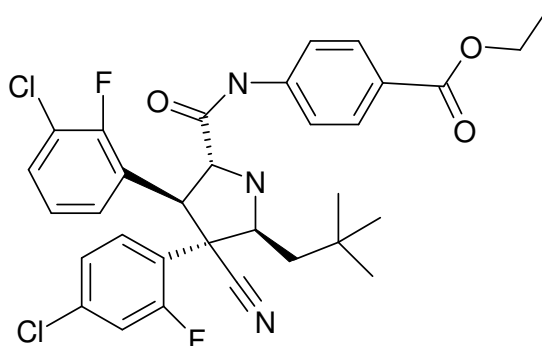
- 25 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (120 mg, 0,21 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 157 mg, 0,41 mmol) seguido de la adición de DIPEA (110 µl, 0,62 mmol) y éster t-butílico del ácido 4-aminobenzoico (Aldrich, 80 mg, 0,41 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna 40 g, eluyente, EtOAc al 20 %/hexanos) para dar un sólido blanco. 55 mg.

30

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 642,2097, hallado: 642,2100.

### Ejemplo 228

Preparación de éster etílico del ácido rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico



5

Peso molecular = 614,5250  
Fórmula molecular = C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,17 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmol) seguido de la adición de DIPEA (90 µl, 0,52 mmol) y éster etílico del ácido 4-aminobenzoico (43 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna 40 g, eluyente, EtOAc al 20 %/hexanos) para dar un sólido blanco. 37 mg.

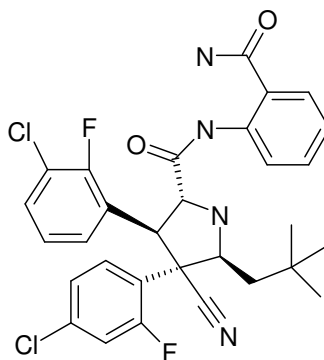
15

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 614,1784, hallado: 614,1786.

### Ejemplo 229

20

Preparación de (2-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



25

Peso molecular = 585,4861  
Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

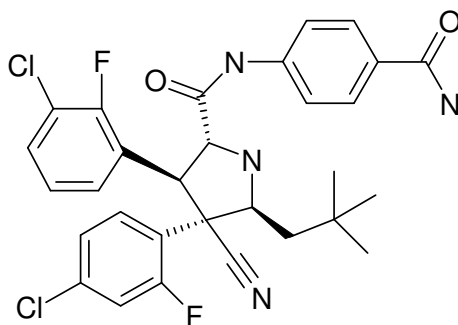
A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,17 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmol) seguido de la adición de DIPEA (90 µl, 0,52 mmol) y 2-aminobenzamida (Aldrich, 35 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna 40 g, eluyente, EtOAc al 20 %/hexanos) para dar un sólido blanco. 30 mg.

35

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 585,1630, hallado: 585,1628.

### Ejemplo 230

Preparación de (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



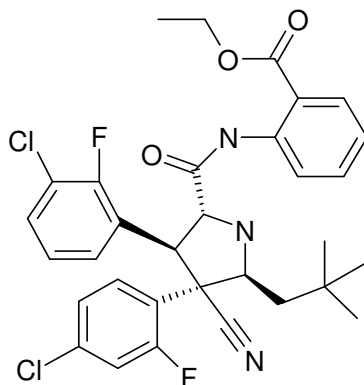
5           Peso molecular = 585,4861  
Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,17 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmol) seguido de la adición de DIPEA (90 µl, 0,52 mmol) y 4-aminobenzamida (Aldrich, 35 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna 40 g, eluyente, EtOAc al 20 %/hexanos) para dar un sólido blanco. 30 mg.

15           EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 585, hallado: 585.

#### Ejemplo 231

20           Preparación de éster etílico del ácido rac-2-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-benzoico



25           Peso molecular = 614,5250  
Fórmula molecular = C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

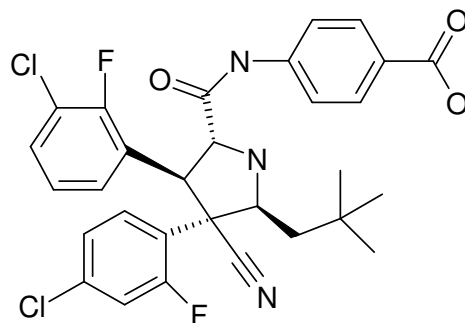
A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,17 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmol) seguido de la adición de DIPEA (90 µl, 0,52 mmol) y éster etílico del ácido 2-aminobenzoico (Aldrich, 43 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna 40 g, eluyente, EtOAc al 20 %/hexanos) para dar un sólido blanco. 13 mg.

35           EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 614,1784, hallado: 614,1787.

#### Ejemplo 232

Preparación de ácido rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-

propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-benzoico



Peso molecular = 586,4708

Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

5

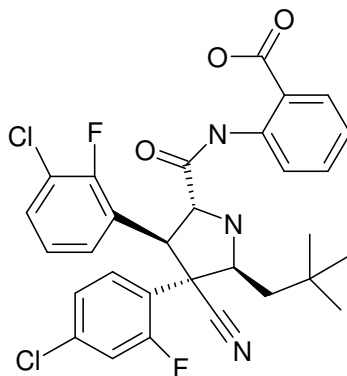
El éster *t*-butilico del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico (35 mg, 0,031 mmol) se trató con 30 % TFA/cloruro de metileno (10 ml) durante la noche. La retirada del disolvente y la liofilización del residuo dieron un polvo blanco. 31 mg.

10

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 586,1471, hallado: 586,1470.

#### Ejemplo 233

15 Preparación de ácido rac-2-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico



Peso molecular = 586,4708

Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

20

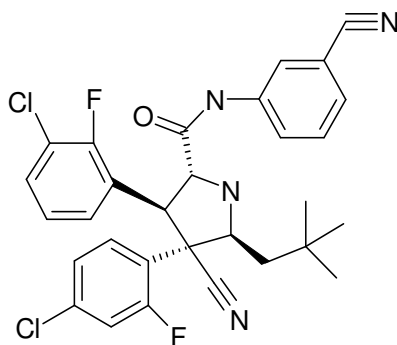
El éster *t*-butilico del ácido rac-2-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico (50 mg, 0,031 mmol) se trató con 30 % TFA/cloruro de metileno (10 ml) durante la noche. La retirada del disolvente y la liofilización del residuo dieron un polvo blanco. 15 mg.

25

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 586,1471, hallado: 586,1473.

#### Ejemplo 234

30 Preparación de (3-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



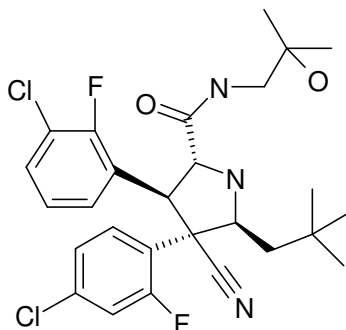
Peso molecular = 567,4707  
 Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O

5 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (250 mg, 0,54 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 247 mg, 0,65 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,65 mmol) y 3-amino-benzonitrilo (Aldrich, 77 mg, 0,65 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna 40 g, eluyente, EtOAc al 35-50 %/hexanos) para dar un sólido blanco. 84 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 567, hallado: 567.

#### 15 Ejemplo 235

Preparación de (2-hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



20  
 25  
 30  
 35

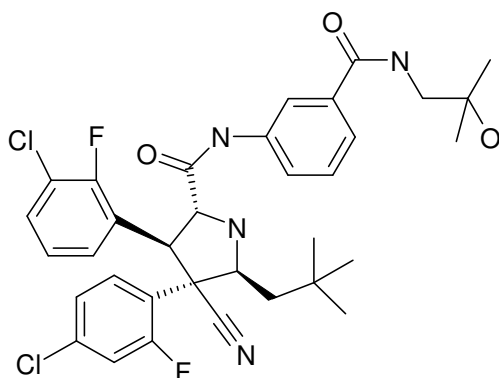
Peso molecular = 538,4698  
 Fórmula molecular = C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (80 mg, 0,14 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 105 mg, 0,28 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,34 mmol) y 2-hidroxi-2-metil-propilamina (Matrix, 25 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a t.a. 1 h. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna 40 g, eluyente, EtOAc al 35-50 %/hexanos) para dar un sólido blanco. 50 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 538,1834, hallado: 538,1834.

#### 35 Ejemplo 236

Preparación de éster 2-hidroxi-2-metil-propílico del ácido rac-3-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-benzoico



Peso molecular = 657,5938

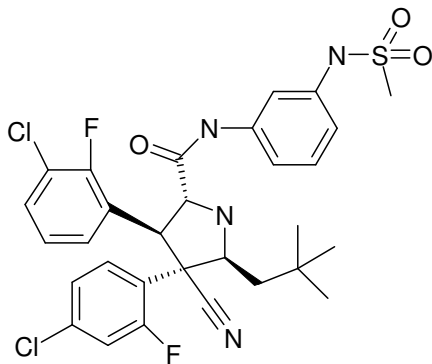
Fórmula molecular = C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

- 5 A una solución agitada de ácido rac-3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico (80 mg, 0,14 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 104 mg, 0,27 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,41 mmol) y 2-hidroxi-2-metil-propilamina (Matrix, 24 mg, 0,27 mmol). La mezcla se agitó a t.a. 1 h. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna 40 g, eluyente, EtOAc al 35-50 %/hexanos) para dar un sólido blanco. 75 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 657,2206, hallado: 657,2208

### 15 Ejemplo 237

Preparación de (3-metanosulfonilamino-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

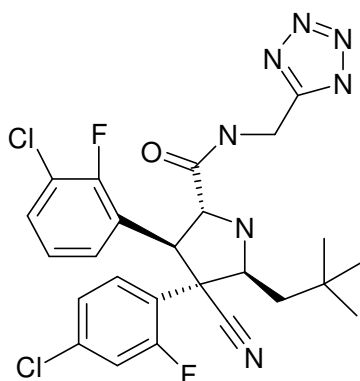


- 20
- Peso molecular = 635,5654
- Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S
- 25 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,22 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 83 mg, 0,22 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,20 ml) y 3-aminofenil-metanosulfonamida (Aldrich, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a t.a. 1 h. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna 40 g, eluyente, EtOAc al 35-80 %/hexanos) para dar un sólido blanco. 64 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 634, hallado: 634.

### 35 Ejemplo 238

Preparación de (1H-tetrazol-5-ilmetil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 548,4271

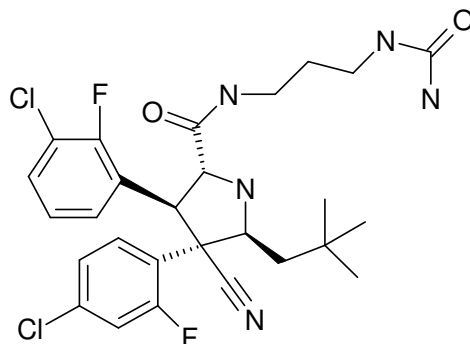
Fórmula molecular = C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O

- 5 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,22 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 83 mg, 0,22 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,20 ml) y bromhidrato de 1H-tetrazol-5-il-metilamina (Aldrich, 54 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó a t.a. 4,5 h. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en una HPLC de fase inversa para dar un sólido blanco. 47 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 548, hallado: 548.

### Ejemplo 239

- 15 Preparación de (3-ureado-propil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



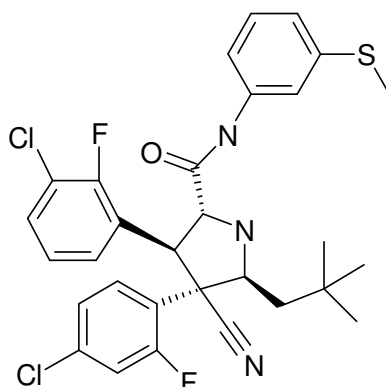
- 20 Peso molecular = 566,4832  
Fórmula molecular = C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

- 25 A una solución agitada de (3-amino-propil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg) en DMF (3 ml), se le añadieron N-trimetilsilisocianato (Aldrich, 0,13 mmol) y isopropiletilamina (Aldrich, 0,15 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se retiró y el residuo se sometió a cromatografía en un aparato ISCO (4-9 % MeOH/EtOAc) para dar un sólido blanco. 52 mg.

- 30 EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 566, hallado: 566.

### Ejemplo 240

- 35 Preparación de (3-metilsulfanil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 588,5519

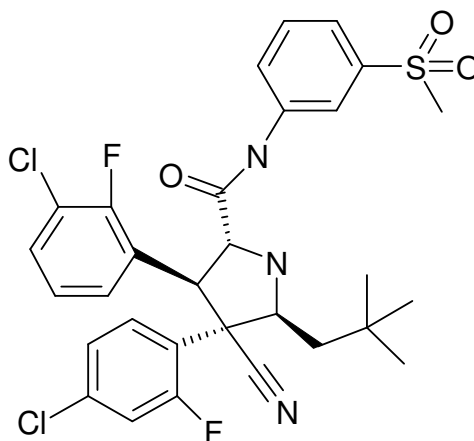
Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>OS

- 5 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (250 mg, 0,44 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 332 mg, 0,88 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,230 ml, 1,31 mmol) y sulfuro de 3-amino-fenilmetilo (Aldrich, 122 mg, 0,88 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna de 50 g, eluyente EtOAc/hexanos, 5-10 %) para dar un sólido blanco. 178 mg.

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 588,1449, hallado: 588,1450.

#### 15 Ejemplo 241

Preparación de (3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



20

Peso molecular = 620,5507

Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

- 25 A una solución agitada de (3-metilsulfanil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (32 mg, 0,0544 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a t.a., se le añadió McPBA (Aldrich, 77 %, 20,6 mg, 0,12 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. La reacción se desactivó con tiosulfato de sodio acuoso y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con carbonato de sodio al 10 % (10 ml) y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se retiró y el residuo se cargó en una columna de gel de sílice (12 g, EtOAc al 10 %/cloruro de metileno) para dar un sólido blanco. 28 mg.

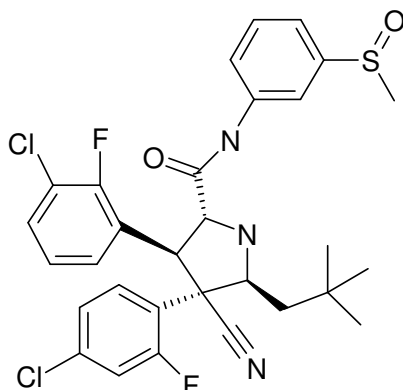
30

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 620,1348, hallado: 620,1347.

#### Ejemplo 242



Preparación de (3-metanosulfinil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



5                   Peso molecular = 604,5513  
Fórmula molecular = C30H29Cl2F2N3O2S

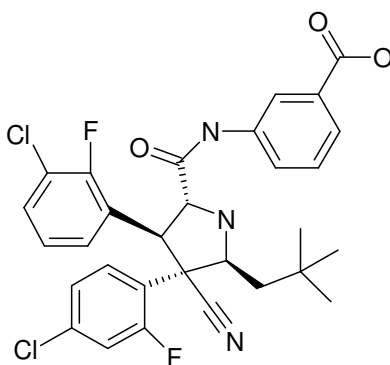
A una solución agitada de (3-metilsulfanil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (12 mg, 0,02 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a t.a., se le añadió McPBA (Aldrich, 77 %, 6 mg, 0,026 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 h. La reacción se desactivó con tiosulfato de sodio acuoso y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con carbonato de sodio al 10 % (10 ml) y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se retiró y el residuo se cargó en una columna de gel de sílice (12 g, EtOAc al 10 %/cloruro de metileno) para dar un sólido blanco. 6 mg.

15                   EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)], 604,1399, hallado: 604,1399.

También se obtuvieron 2 mg de (3-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico.

## 20                   Ejemplo 243

Preparación de ácido 3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico



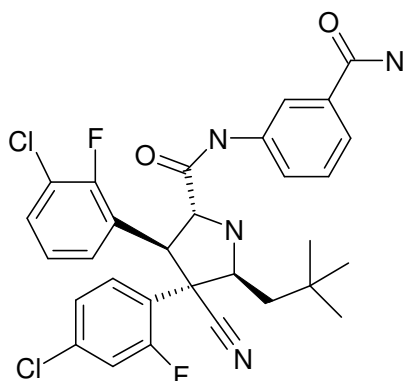
25                   Peso molecular = 586,4708  
Fórmula molecular = C30H27Cl2F2N3O3

El éster *t*-butílico del ácido rac-3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico (26 mg, 0,411 mmol) se trató con TFA al 50 %/cloruro de metileno (10 ml) durante la noche. La retirada del disolvente y la liofilización del residuo dieron un polvo blanco. 250 mg. El sólido se separó en un sistema de SFC Berger en una columna Whelk a 10 MPa (100 bar), 30 °C, y 45 % de metanol para dar dos picos: pico 1, enantiómero no deseado, 78 mg; pico 2, 77 mg como sólido blanco.

35                   EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 586,1471, hallado: 586,1467.

## Ejemplo 244

Preparación de (3-carbamoil-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



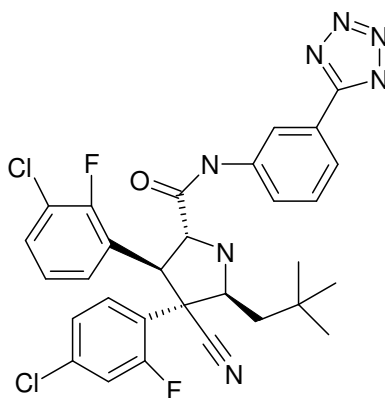
5                   Peso molecular = 585,4861  
Fórmula molecular = C30H28Cl2F2N4O2

10 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,172 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 98 mg, 0,258 mmol) seguido de la adición de DIPEA (90 µl, 0,52 mmol) y 3-aminobenzamida (Oakwood, 35 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna 24 g, eluyente, EtOAc al 30 %/cloruro de metileno) para dar un sólido blanco. 58 mg. El sólido se separó en un sistema de SFC Berger en una columna Whelk a 10 MPa (100 bar), 30 °C, y 35 % de metanol para dar dos picos: pico 1, enantiómero no deseado, 19 mg; pico 2, 21 mg como sólido blanco.

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 585,1630, hallado: 585,1629.

## 20 Ejemplo 245

Preparación de [3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



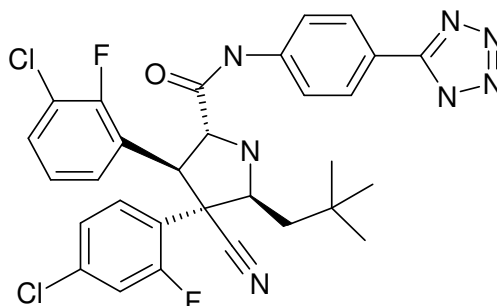
25                   Peso molecular = 610,4988  
Fórmula molecular = C30H27Cl2F2N7O

30 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,172 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 130 mg, 0,344 mmol) seguido de la adición de DIPEA (90 µl, 0,52 mmol) y 3-(1H-tetrazol-5-il)-fenilamina (Alfa, 55 mg, 0,344 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en una HPLC de fase inversa (columna 24 g, eluyente, EtOAc al 30 %/cloruro de metileno) para dar un sólido amarillo. 21 mg.

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 610,1695, hallado: 610,1698.

**Ejemplo 246**

5 Preparación de [4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 610,4988

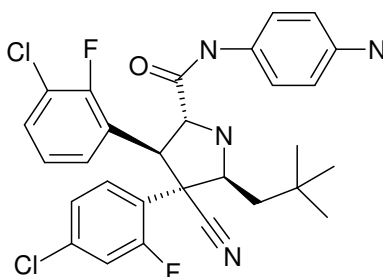
Fórmula molecular = C30H27Cl2F2N7O

10 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,172 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 130 mg, 0,344 mmol) seguido de la adición de DIPEA (90 µl, 0,52 mmol) y 4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilamina (Alfa, 55 mg, 0,344 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en una HPLC de fase inversa (columna 24 g, eluyente, EtOAc al 30 %/cloruro de metileno) para dar un sólido amarillo. 21 mg.

15 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 610,1695, hallado: 610,1696.

**Ejemplo 247**

25 Preparación de (4-amino-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 557,4755

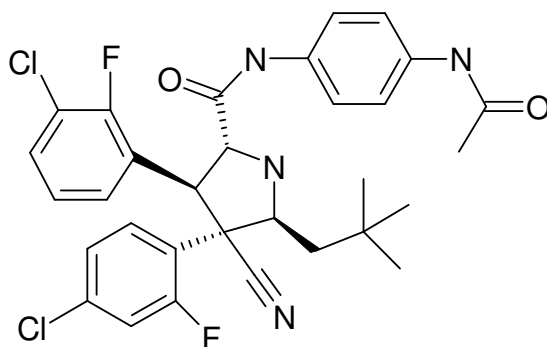
Fórmula molecular = C29H28Cl2F2N4O

30 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (300 mg, 0,66 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 266 mg, 0,66 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,30 ml) y 4-amino-anilina (Aldrich, 143 mg, 1,32 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna 24 g, eluyente, EtOAc al 40-85 %/hexanos) para dar un sólido blanquecino. 298 mg.

35 EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 557, hallado: 557.

**Ejemplo 248**

40 Preparación de (4-acetilamino-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 599,5132

Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

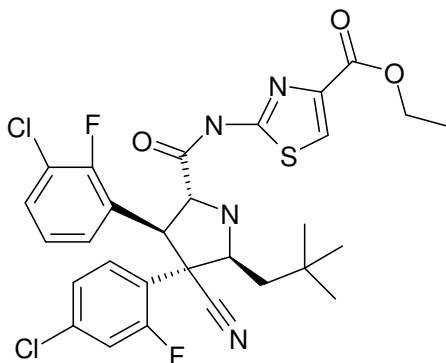
- 5 A una solución agitada de (4-amino-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (40 mg, 0,072 mmol) en cloruro de metileno (5 ml), se le añadió anhídrido acético (0,072 mmol) a temperatura ambiente seguido de trietilamina (0,10 ml). La mezcla se agitó a durante 1 h. y a continuación se sometió a cromatografía en un aparato ISCO (12 g, EtOAc al 40-85 %/hexanos) para dar un sólido blanco. 34 mg.

10

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 599, hallado: 599.

#### Ejemplo 249

- 15 Preparación de éster etílico del ácido rac-2-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino-tiazol-4-carboxílico



Peso molecular = 621,5383

Fórmula molecular = C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

20

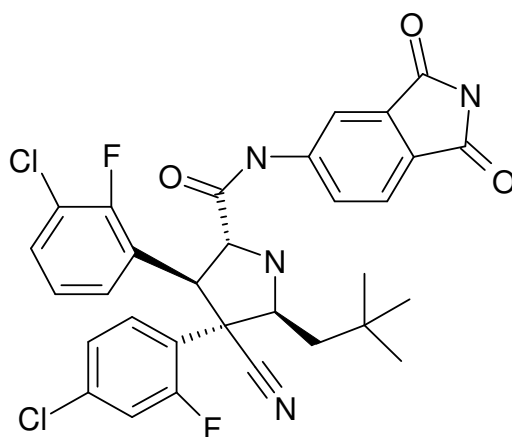
- A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,22 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 83 mg, 0,25 mmol) seguido de la adición de DIPEA (100 µl) y éster etílico del ácido 2-amino-tiazol-4-carboxílico (Oakwood, 43 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2x10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna 24 g, eluyente, EtOAc al 40-80 %/hexanos) para dar un sólido. 32 mg.

25

- 30 EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 621, hallado: 621.

#### Ejemplo 250

- 35 Preparación de (1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



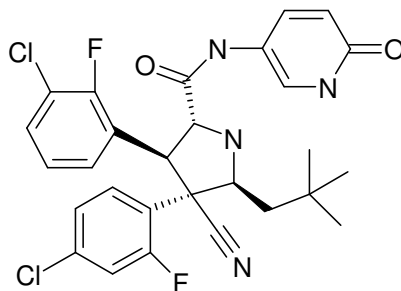
Peso molecular = 611,4807  
 Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

5 A una solución agitada de cloruro de tionilo (2 ml), se le añadió ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (110 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. El exceso de cloruro de tionilo se retiró y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) y se añadió 5-amino-isoindol-1,3-diona (Aldrich, 0,30 mmol) seguido de la adición de trietilamina (0,2 ml). La mezcla se agitó durante la noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna 24 g, eluyente, EtOAc al 40-80 %/hexanos) para dar un sólido amarillo pálido. 10 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 611, hallado: 611.

#### Ejemplo 251

15 Preparación de (6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



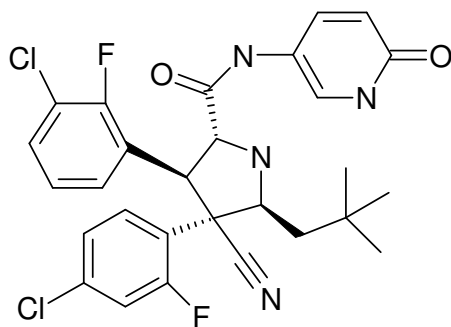
20 Peso molecular = 559,4478  
 Fórmula molecular = C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

25 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (200 mg, 0,44 mmol) en cloruro de metileno (8 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 166 mg, 0,50 mmol) seguido de la adición de DIPEA (200 µl) y 5-amino-2-piridinone (Alfa, 97 mg, 0,88 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna 24 g, eluyente, EtOAc al 40-80 %/hexanos) para dar un sólido. 168 mg.

30 EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 559, hallado: 559.

#### Ejemplo 252

35 Preparación de (6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 559,4478

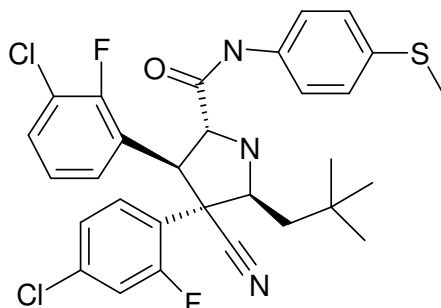
Fórmula molecular = C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

5 La (6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (168 mg) se separó en un aparato de SFC Berger a 10 MPa (100 bar), 30 °C con metanol al 40 % a una tasa de 2 ml/ min para dar dos picos separados. Pico 1, 62 mg, pico 2, 64 mg (deseado).

10 EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 559, hallado: 559.

#### Ejemplo 253

15 Preparación de (4-metilsulfanil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 588,5519

Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>OS

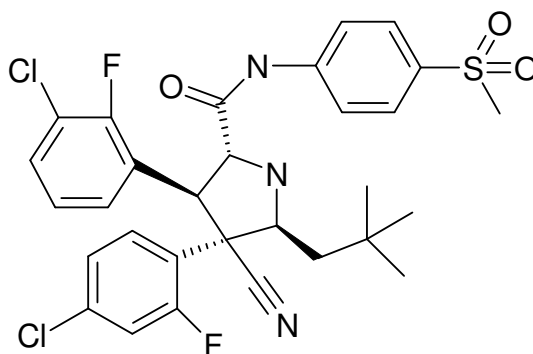
20 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (250 mg, 0,44 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 332 mg, 0,88 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,230 ml, 1,31 mmol) y sulfuro de 4-amino-fenilmetilo (Aldrich, 122 mg, 0,88 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se desactivó con adición de agua.

25 La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna de 50 g, eluyente EtOAc/hexanos, 5-10 %) para dar un sólido blanco. 135 mg.

30 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 588,1449, hallado: 588,1452.

#### Ejemplo 254

35 Preparación de (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 620,5507

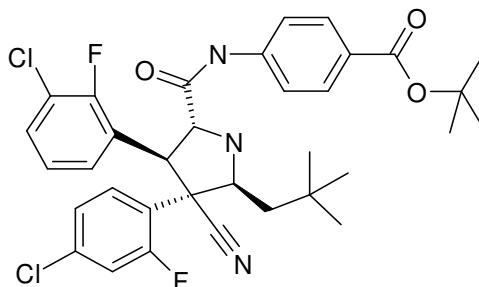
Fórmula molecular = C30H29Cl2F2N3O3S

- 5 A una solución agitada de (3-metilsulfanil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (41 mg, 0,085 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a t.a., se le añadió MCPBA (Aldrich, 77 %, 32 mg, 0,187 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. La reacción se desactivó con tiosulfato de sodio acuoso y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con carbonato de sodio al 10 % (10 ml) y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se retiró y el residuo se cargó en una columna de gel de sílice (12 g, EtOAc al 10 %/cloruro de metileno) para dar un sólido blanco. 38 mg.

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 620,1348, hallado: 620,1348.

#### Ejemplo 255

- 15 Preparación de éster *tert*-butílico del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico



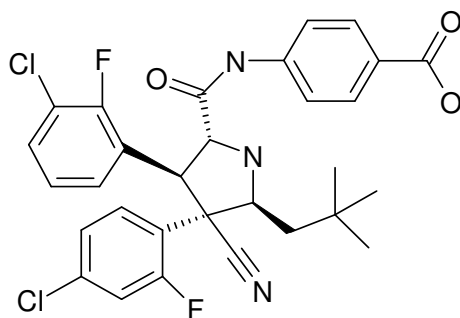
- 20 Peso molecular = 642,5792  
Fórmula molecular = C34H35Cl2F2N3O3

- 25 El éster *tert*-butílico del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico racémico (670 mg) se separó en un sistema de SFC Berger a 30 °C, 10 MPa (100 bar), 20 % MeOH en una columna O.D. para dar dos picos. Pico 1, deseado, 267 mg, sólido blanco; pico 2, el otro enantiómero, no deseado, 267 mg, sólido blanco;

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 42, hallado: 642.

#### 30 Ejemplo 256

- Preparación de ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico



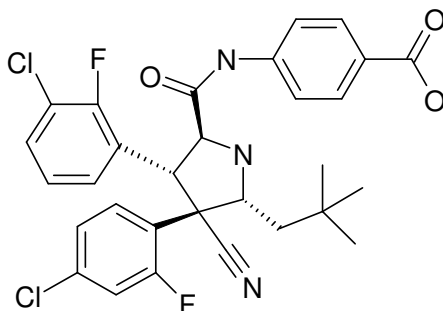
Peso molecular = 586,4708

Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

- 5 El éster *t*-butílico del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico (255 mg, 0,397 mmol) se trató con TFA al 50 %/cloruro de metileno (10 ml) durante la noche. La retirada del disolvente y el tratamiento del residuo con acetonitrilo y agua dieron un sólido blanco después de la filtración y el secado. 236 mg.
- 10 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 586,1471, hallado: 586,1467.

#### Ejemplo 257

- 15 Preparación de ácido 4-[[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico



Peso molecular = 586,4708

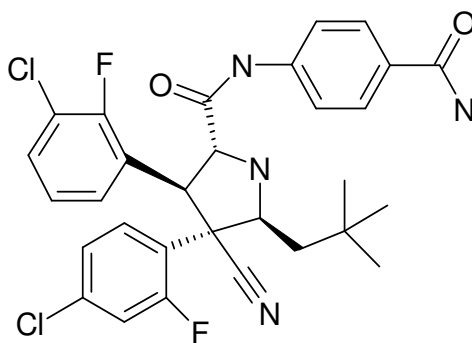
Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

- 20 El éster *t*-butílico del ácido 4-[[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico (preparado anteriormente, 255 mg, 0,397 mmol) se trató con TFA al 50 %/cloruro de metileno (10 ml) durante la noche. La retirada del disolvente y el tratamiento del residuo con acetonitrilo y agua dieron un sólido blanco después de la filtración y el secado. 239 mg.
- 25 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 586,1471, hallado: 586,1467.

#### Ejemplo 258

- 30 Preparación de (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico





Peso molecular = 585,4861

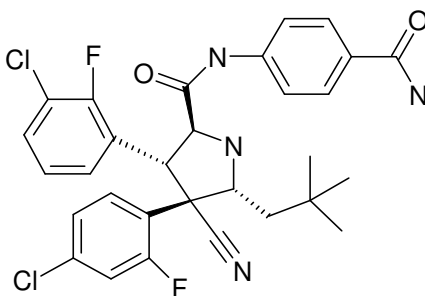
Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

5 La (4-carbamoyl-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (475 mg) se separó en un sistema de SFC Berger a 30 °C, 10 MPa (100 bar), 35 % MeOH en una columna O.D. para dar dos picos. Pico 1, deseado, 38 mg sólido blanco; pico 2, no deseado, 38 mg sólido blanco;

10 EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 585, hallado: 585.

#### Ejemplo 259

15 Preparación de (4-carbamoyl-fenil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 585,4861

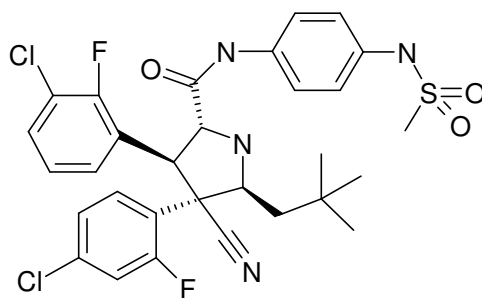
Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

20 La (4-carbamoyl-fenil)-amida del ácido rac-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (475 mg) se separó en un sistema de SFC Berger a 30 °C, 10 MPa (100 bar), 35 % MeOH en una columna O.D. para dar dos picos. Pico 1, no deseado, 38 mg sólido blanco; pico 2, deseado, 38 mg sólido blanco;

25 EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 585, hallado: 585.

#### Ejemplo 260

30 Preparación de (4-metanosulfonilamino-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 635,5654

Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

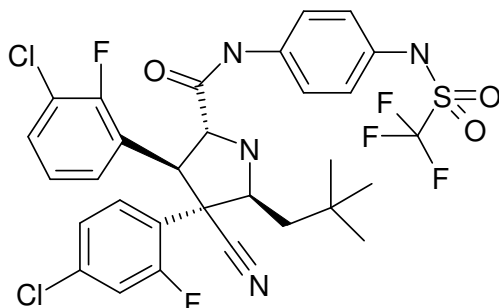
- 5 A una solución agitada de (4-amino-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (preparada anteriormente, 40 mg, 0,072 mmol) en cloruro de metileno (5 ml), se le añadió anhídrido metanosulfónico (Aldrich, 0,072 mmol) a temperatura ambiente seguido de trietilamina (0,10 ml). La mezcla se agitó a durante 1 h. y a continuación se sometió a cromatografía en un aparato ISCO (12 g, EtOAc al 40-85 %/hexanos) para dar un sólido blanco. 31 mg.

10

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 635, hallado: 635.

#### Ejemplo 261

- 15 Preparación de (4-trifluoro-metanosulfonilamino-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 689,5367

Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

20

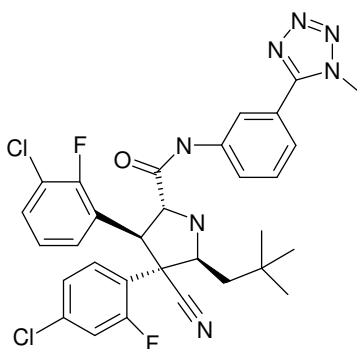
- A una solución agitada de (4-amino-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (80 mg, 0,15 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a 0 °C, se le añadió trifluoroanhídrido metanosulfónico (Aldrich, 0,15 mmol) a temperatura ambiente seguido de trietilamina (0,10 ml). La mezcla se agitó a durante 1 h. y a continuación se sometió a cromatografía en un aparato ISCO (12 g, EtOAc al 40-85 %/hexanos) para dar un sólido blanco. 64 mg.

25

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 689, hallado: 689.

#### 30 Ejemplo 262

- Preparación de [3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 624,5259

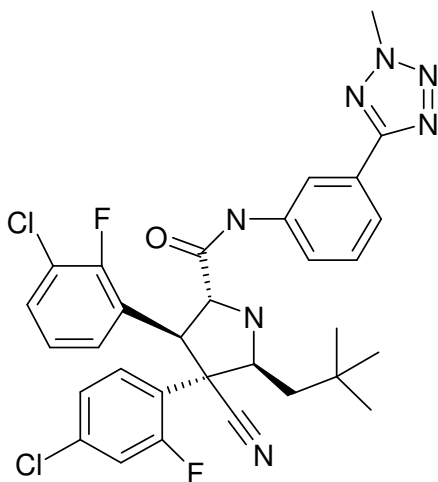
Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O

- 5 A una solución agitada de [3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (44 mg, 0,172 mmol) en acetona (5 ml), se le añadieron bicarbonato de sodio (84 mg, 1 mmol) y sulfato de dimetilo (30  $\mu$ l, 0,22 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 5 h. El disolvente se retiró y el residuo se suspendió en 3 ml de cloruro de metileno. La mezcla se filtró y el filtrado se cargó en una columna de gel de sílice. La elución con EtOAc al 35-70 %/hexanos en un aparato ISCO dio el producto deseado (12 mg) y el otro regioisómero (26 mg).

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 624, hallado: 624.

#### Ejemplo 263

- 15 Preparación de [3-(2-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



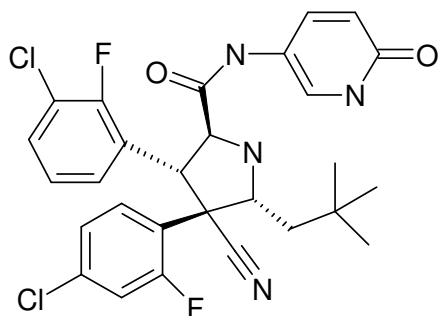
- 20 Peso molecular = 624,5259  
Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O

- 25 A una solución agitada de [3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (44 mg, 0,172 mmol) en acetona (5 ml), se le añadieron bicarbonato de sodio (84 mg, 1 mmol) y sulfato de dimetilo (30  $\mu$ l, 0,22 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 5 h. El disolvente se retiró y el residuo se suspendió en 3 ml de cloruro de metileno. La mezcla se filtró y el filtrado se cargó en una columna de gel de sílice. La elución con EtOAc al 35-70 %/hexanos en un aparato ISCO dio el producto deseado (26 mg) y el otro regioisómero (12 mg).

- 30 EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 624, hallado: 624.

#### Ejemplo 264

- 35 Preparación de (6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 559,4478

Fórmula molecular = C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

5

La (6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (168 mg) se separó en un aparato de SFC Berger a 10 MPa (100 bar), 30 °C con metanol al 40 % a una tasa de 2 ml/ min para dar dos picos separados. Pico 1, 62 mg (deseado), pico 2, 64 mg (no deseado).

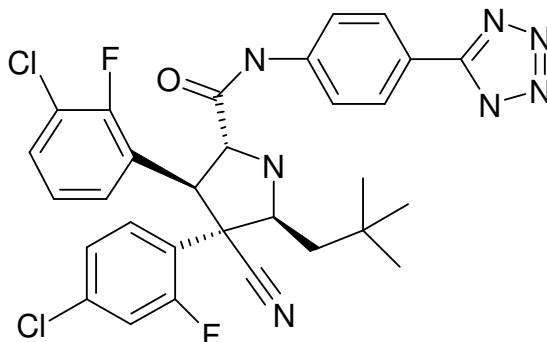
10

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 559, hallado: 559.

#### Ejemplo 265

15

Preparación de [4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 610,4988

Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O

20

La [4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (522 mg) se separó en un aparato de SFC Berger a 10 MPa (100 bar), 30 °C con 35 % de metanol en una columna O.D. para dar dos picos separados. Pico 1, 186 mg (deseado), pico 2, 185 mg (no deseado).

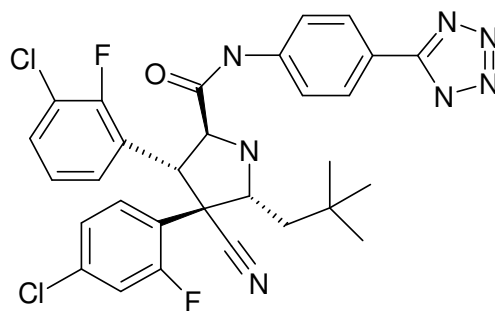
25

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 610, hallado: 610.

#### Ejemplo 266

30

Preparación de [4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 610,4988

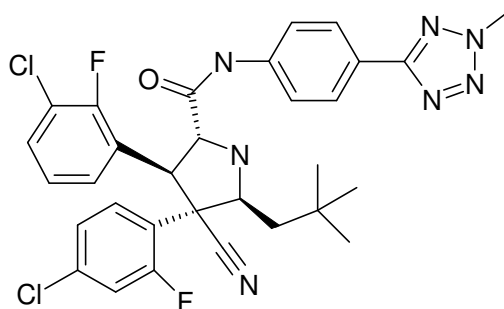
Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O

5 La [4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (522 mg) se separó en un aparato de SFC Berger a 100 MPa (1000 bar), 30 °C con 35 % de metanol en una columna O.D. para dar dos picos separados. Pico 1, 186 mg (no deseado), pico 2, 185 mg (deseado).

10 EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 610, hallado: 610.

#### Ejemplo 267

15 Preparación de [4-(2-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 624,5259

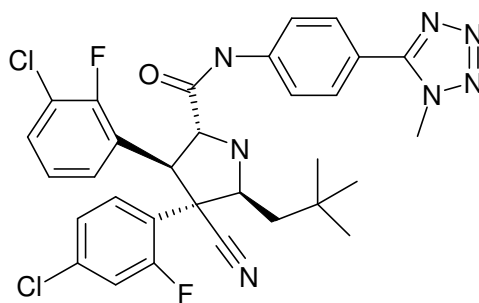
Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O

20 A una solución agitada de [4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (32 mg, 0,0524 mmol) en acetona (5 ml), se le añadieron bicarbonato de sodio (45 mg, 0,6 mmol) y sulfato de dimetilo (0,11 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 5 h. El disolvente se retiró y el residuo se suspendió en 3 ml de cloruro de metileno. La mezcla se filtró y el filtrado se cargó en una columna de gel de sílice. La elución con EtOAc al 35-70 %/hexanos en un aparato ISCO dio el producto deseado (18 mg) y el otro regioisómero (3 mg).

25 EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 624, hallado: 624.

#### 30 Ejemplo 268

Preparación de [4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 624,5259

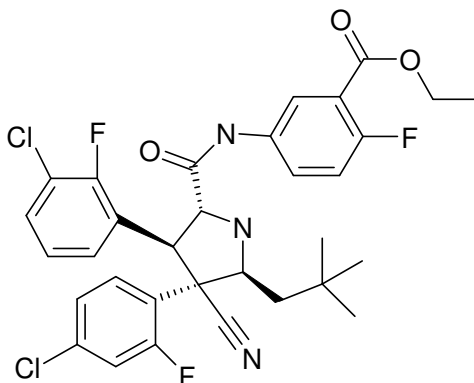
Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O

- 5 A una solución agitada de [4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-metil-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (32 mg, 0,0524 mmol) en acetona (5 ml), se le añadieron bicarbonato de sodio (45 mg, 0,6 mmol) y sulfato de dimetilo (0,11 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 5 h. El disolvente se retiró y el residuo se suspendió en 3 ml de cloruro de metileno. La mezcla se filtró y el filtrado se cargó en una columna de gel de sílice. La elución con EtOAc al 35-70 %/hexanos en un aparato ISCO dio el producto deseado (3 mg) y el otro regioisómero (18 mg).

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 624, hallado: 624.

#### Ejemplo 269

- 15 Preparación de éster etílico del ácido rac-5-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-fluoro-benzoico



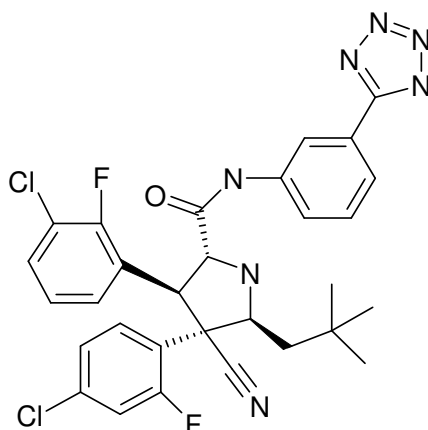
- 20 Peso molecular = 632,5154  
Fórmula molecular = C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

- 25 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,17 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,150 ml, 0,855 mmol) y éster etílico del ácido 5-amino-2-fluoro-benzoico (Oakwood, 63 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (columna de 50 g, eluyente EtOAc/hexanos, 5-20 %) para dar un sólido blanco. 64 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 632, hallado: 632.

#### Ejemplo 270

- 35 Preparación de [3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 610,4988

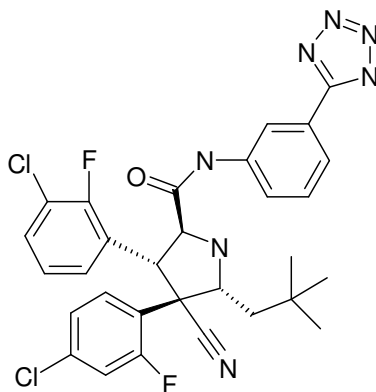
Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O

5 La [3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (690 mg) se separó en un aparato de SFC Berger a 10 MPa (100 bar), 30 °C con 10 % de metanol en una columna O.D. para dar dos picos separados. Pico 1, 256 mg (deseado), pico 2, 186 mg (no deseado).

10 EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 610, hallado: 610.

#### Ejemplo 271

15 Preparación de [3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 610,4988

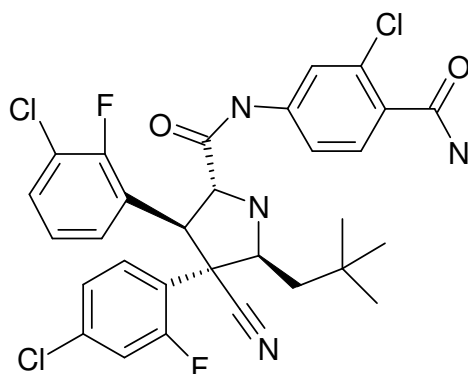
Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O

20 La [3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (690 mg) se separó en un aparato de SFC Berger a 10 MPa (100 bar), 30 °C con 10 % de metanol en una columna O.D. para dar dos picos separados. Pico 1, 256 mg (no deseado), pico 2, 186 mg (deseado).

25 EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 610, hallado: 610.

#### Ejemplo 272

30 Preparación de (4-carbamoil-3-cloro-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



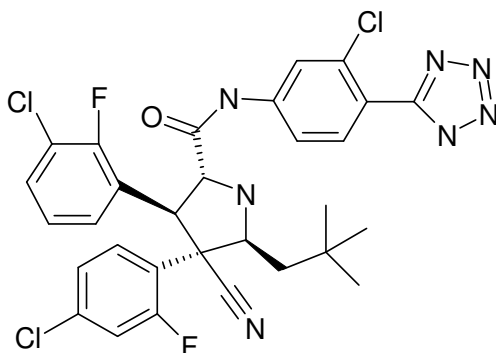
Peso molecular = 619,9311  
 Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

- 5 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,17 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,150 ml, 0,855 mmol) y 4-amino-2-cloro-benzamida (Chembridge, 58 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio.  
 10 El disolvente se retiró y el residuo se purificó en una HPLC de fase inversa para dar un sólido blanco. 6 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 619, hallado: 619.

#### Ejemplo 273

- 15 Preparación de [3-cloro-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



20 Peso molecular = 644,9438  
 Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O

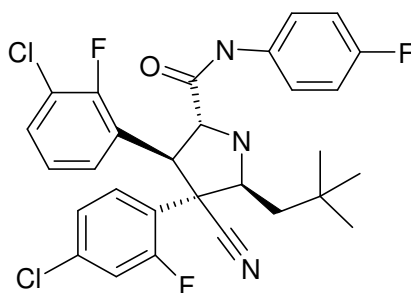
- 25 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,17 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,150 ml, 0,855 mmol) y 3-cloro-4-(1H-tetrazol-5-il)anilina (preparada a continuación, 67 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en una HPLC de fase inversa para dar un sólido blanco. 52 mg.  
 30

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 644, hallado: 644.

#### Ejemplo 274

- 35 Preparación de (4-fluoro-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico





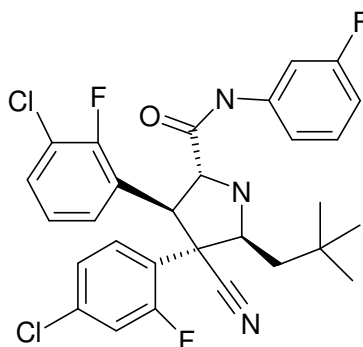
Peso molecular = 560,4513  
 Fórmula molecular = C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O

- 5 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,17 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,150 ml, 0,855 mmol) y 4-fluoro-anilina (Aldrich, 38 mg, 0,32 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (20 g columna, EtOAc al 0-10 %/cloruro de metileno) para dar un sólido blanco. 67 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 560, hallado: 560.

#### 15 Ejemplo 275

Preparación de (3-fluoro-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

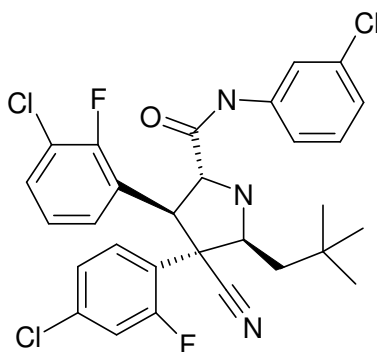


- 20
- Peso molecular = 560,4513  
 Fórmula molecular = C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O
- 25 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,17 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,150 ml, 0,855 mmol) y 3-fluoro-anilina (Aldrich, 38 mg, 0,32 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (20 g columna, EtOAc al 0-10 %/cloruro de metileno) para dar un sólido blanco. 60 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 560, hallado: 560.

#### 35 Ejemplo 276

Preparación de (3-cloro-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 576,9059

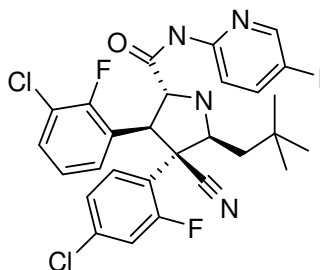
Fórmula molecular = C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O

- 5 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,17 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 98 mg, 0,26 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,150 ml, 0,855 mmol) y 3-cloro-anilina (Aldrich, 44 mg, 0,32 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (20 g columna, EtOAc al 0-10 %/cloruro de metileno) para dar un sólido blanco. 48 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 576, hallado: 576.

#### 15 Ejemplo 277

Preparación de (5-yodo-piridin-2-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

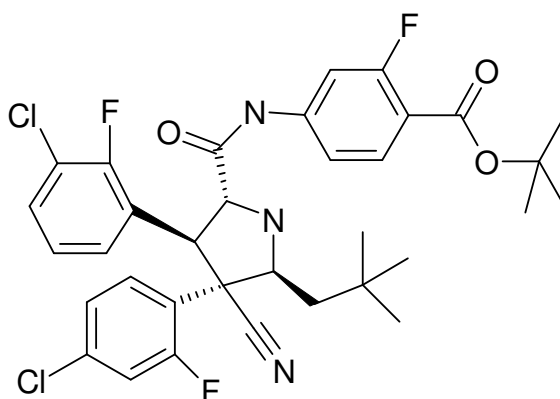


- 20
- Peso molecular = 669,3449
- Fórmula molecular = C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O
- 25 A una solución agitada de sal TFA del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (200 mg, 0,34mmol) en cloruro de metileno (3 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 235 mg, 0,62 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,3 ml, 1,72 mmol) y 5-yodo-piridin-2-ilamina (Aldrich, 138 mg, 0,69 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de sodio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-8 %/cloruro de metileno) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (95 mg, rendimiento de un 41 %).

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 669, hallado: 669.

#### 35 Ejemplo 278

Preparación de éster *terc*-butilico del ácido rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-fluoro-benzoico



Peso molecular = 660,5696

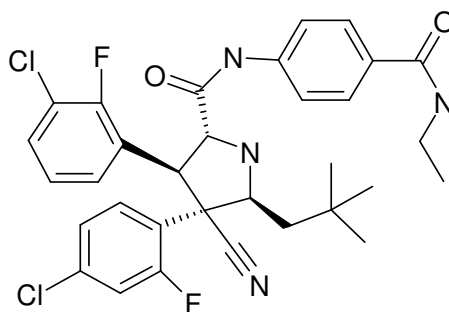
Fórmula molecular = C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

5 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (150 mg, 0,26 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 147 mg, 0,39 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,225 ml, 1,29 mmol) y éster t-butílico del ácido 4-amino-2-fluoro-benzoico (Aldrich, 44 mg, 0,32 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 5,5 h. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (40 g columna, EtOAc al 0-15 %/hexanos) para dar un sólido blanco. 19 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 660, hallado: 660.

### 15 Ejemplo 279

Preparación de (4-etilcarbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



20

Peso molecular = 613,5402

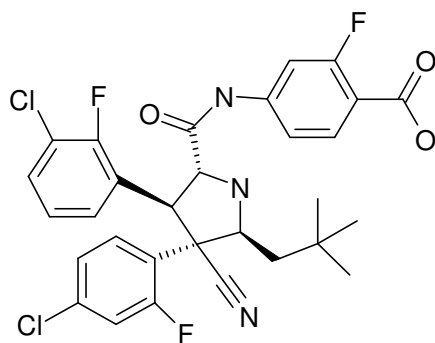
Fórmula molecular = C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

25 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (150 mg, 0,26 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 147 mg, 0,39 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,225 ml, 1,29 mmol) y 4-amino-etil-benzamida (preparada reduciendo el correspondiente precursor de nitró, 56 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (40 g columna, EtOAc al 0-15 %/hexanos) para dar un sólido blanco. 42 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 613, hallado: 613.

### 35 Ejemplo 280

Preparación de ácido rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-2-fluoro-benzoico



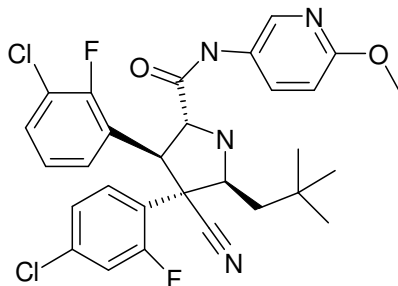
Peso molecular = 604,4612

Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

- 5 El éster *tert*-butílico del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-fluoro-benzoico (35 mg, 0,053 mmol) se trató con TFA al 50 %/cloruro de metileno (10 ml) durante la noche. La retirada del disolvente y el tratamiento del residuo con acetonitrilo y agua dieron un sólido blanco después de la filtración y el secado. 29 mg.
- 10 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 604,1376, hallado: 604,1376.

#### Ejemplo 281

- 15 Preparación de (6-metoxi-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 573,4749

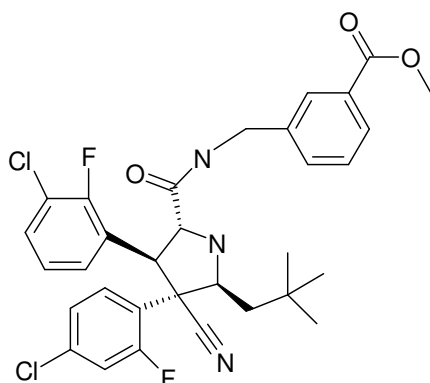
Fórmula molecular = C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

- 20 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,217 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 118 mg, 0,31 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,15 ml, 0,86 mmol) y 3-amino-6-metoxi-piridina (Aldrich, 43 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de
- 25 agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (40 g columna, MeOH al 0-5 %/cloruro de metileno) para dar un sólido blanco. 73 mg.

- 30 EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 573,1630, hallado: 573,1630.

#### Ejemplo 281

- 35 Preparación de éster metílico del ácido rac-3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-metil]-benzoico



Peso molecular = 614,5250

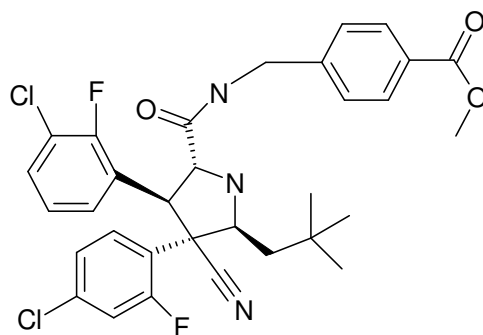
Fórmula molecular = C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

- 5 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (150 mg, 0,26 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 177 mg, 0,46 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,36 ml, 2,06 mmol) y sal clorhidrato del éster metílico del ácido 3-aminometil-benzoico (Aldrich, 104 mg, 0,52 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (40 g columna, EtOAc al 5-15 %/hexanos) para dar un sólido blanco. 118 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 614, hallado: 614.

#### 15 Ejemplo 282

Preparación de éster metílico del ácido rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-benzoico



20

Peso molecular = 614,5250

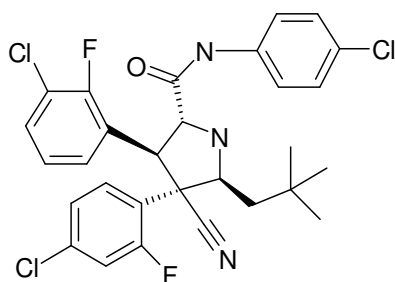
Fórmula molecular = C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

- 25 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (150 mg, 0,26 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 177 mg, 0,46 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,36 ml, 2,06 mmol) y sal clorhidrato del éster metílico del ácido 4-aminometil-benzoico (Aldrich, 104 mg, 0,52 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (40 g columna, EtOAc al 5-15 %/hexanos) para dar un sólido blanco. 119 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 614, hallado: 614.

#### 35 Ejemplo 283

Preparación de (4-cloro-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 576,9059

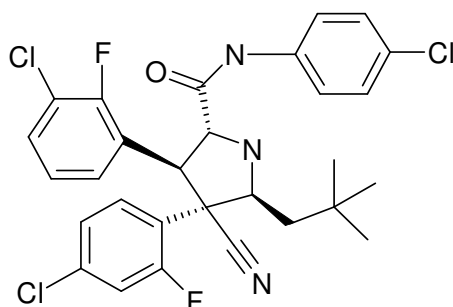
Fórmula molecular = C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O

- 5 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (200 mg, 0,34 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 234 mg, 0,62 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,30 ml, 1,71 mmol) y 4-cloro-anilina (Aldrich, 88 mg, 0,68 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (40 g columna, EtOAc al 5-15 %/hexanos) para dar un sólido blanco. 105 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 576, hallado: 576.

#### 15 Ejemplo 284

Preparación de (4-cloro-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

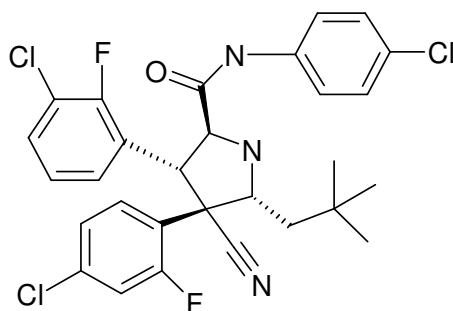


- 20
- Peso molecular = 576,9059  
Fórmula molecular = C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O
- 25 La (4-cloro-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg) se separó en un aparato de SFC Berger a 10 MPa (100 bar), 30 °C, y 45 % de MeOH a través de una columna Whelk para dar un sólido blanco (pico 2, 41 mg).

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 576, hallado: 576.

#### 30 Ejemplo 285

Preparación de (4-cloro-fenil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 576,9059

Fórmula molecular = C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O

- 5 La (4-cloro-fenil)-amida del ácido rac-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (100mg) se separó en un aparato de SFC Berger a 10 MPa (100 bar), 30 °C, y 45 % de MeOH a través de una columna Whelk para dar un sólido blanco (pico 1, 40 mg).

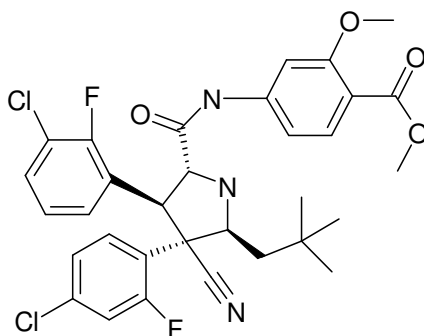
EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 576, hallado: 576.

10

### Ejemplo 286

Preparación de éster metílico del ácido rac-4-([(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-2-metoxi-benzoico

15



Peso molecular = 630,5244

Fórmula molecular = C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

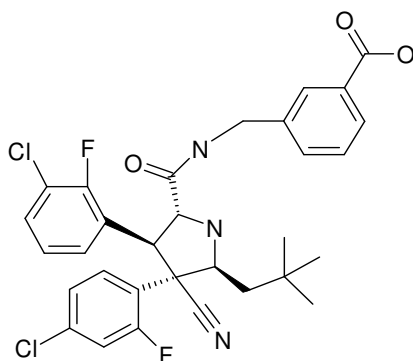
- 20 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (100 mg, 0,17 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 118 mg, 0,31 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,15 ml, 0,86 mmol) y ácido 4-amino-2-metoxi-benzoico (Avocado, 62 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (40 g columna, EtOAc al 5-15 %/cloruro de metileno) para dar un sólido blanco. 29 mg.

25

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 630,1733, hallado: 630,1732.

### 30 Ejemplo 287

Preparación de ácido rac-3-([(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil-benzoico



Peso molecular = 600,4979

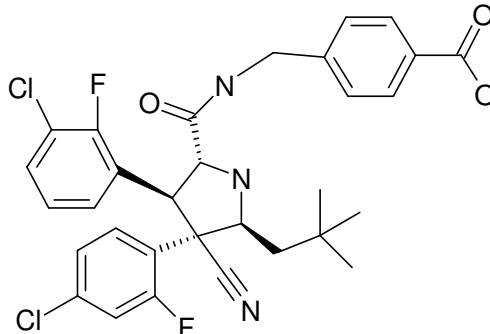
Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

- 5 El éster metílico del ácido rac-3-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil-benzoico (40 mg) se disolvió en MeOH (10 ml) con ayuda de un ligero calentamiento. A la solución agitada se le añadió NaOH (1N, 2 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 h. El disolvente se retiró y el residuo se trató con HCl 1 N para preparar la mezcla ácida. La suspensión blanca se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml) y los extractos se combinaron y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se retiró y el residuo se liofilizó para dar un polvo blanco. 38 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 600, hallado: 600.

#### Ejemplo 288

- 15 Preparación de ácido rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil-benzoico



- 20 Peso molecular = 600,4979  
Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

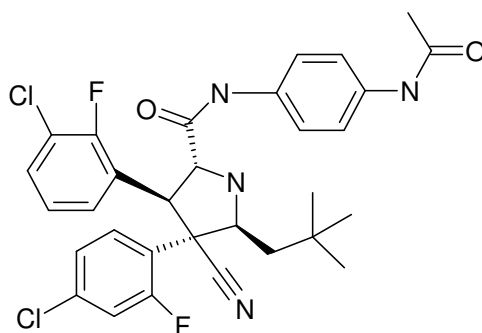
- 25 El éster metílico del ácido rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil-benzoico (40 mg) se disolvió en MeOH (10 ml) con ayuda de un ligero calentamiento. A la solución agitada se le añadió NaOH (1N, 2 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 h. El disolvente se retiró y el residuo se trató con HCl 1 N para preparar la mezcla ácida. La suspensión blanca se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml) y los extractos se combinaron y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se retiró y el residuo se liofilizó para dar un polvo blanco. 38 mg.

- 30 EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 600, hallado: 600.

#### Ejemplo 289

- 35 Preparación de (4-acetilamino-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico





Peso molecular = 599,5132

Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

- 5 La (4-acetilamino-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (360 mg) se separó en un aparato de SFC Berger a 10 MPa (100 bar), 30 °C, y 45 % de MeOH a través de una columna OJ para dar un sólido blanco (pico 1, 103 mg).

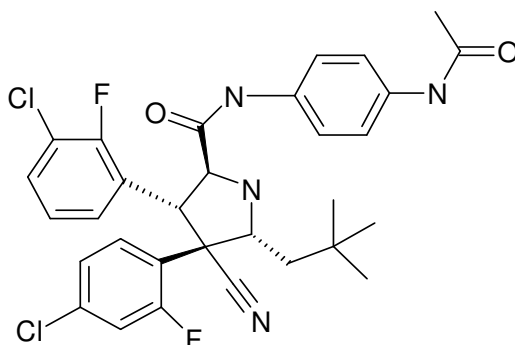
EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 599, hallado: 599.

10

### Ejemplo 290

Preparación de (4-acetilamino-fenil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

15



Peso molecular = 599,5132

Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

- 20 La (4-acetilamino-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (360 mg) se separó en un aparato de SFC Berger a 10 MPa (100 bar), 30 °C, y 45 % de MeOH a través de una columna OJ para dar un sólido blanco (pico 2, 100 mg).

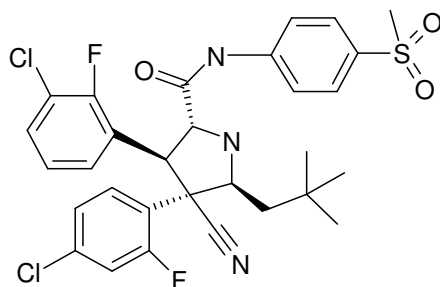
EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 599, hallado: 599.

25

### Ejemplo 291

Preparación de (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

30



Peso molecular = 620,5507  
 Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

- 5 La (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (165 mg) se separó en un aparato de SFC Berger a 10 MPa (100 bar), 30 °C, y 20 % de MeOH para dar un sólido blanco (pico 1, 90 mg).

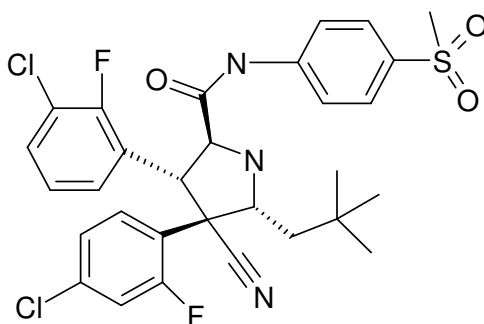
EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 620, hallado: 620.

10

### Ejemplo 292

Preparación de (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

15



Peso molecular = 620,5507  
 Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

- 20 La (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (165 mg) se separó en un aparato de SFC Berger a 10 MPa (100 bar), 30 °C, y 20 % de MeOH para dar un sólido blanco (pico 2, 90 mg).

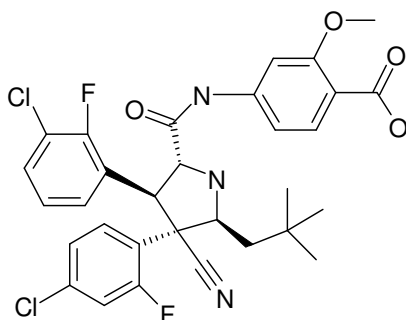
EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 620, hallado: 620.

25

### Ejemplo 293

Preparación de ácido rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-2-metoxi-benzoico

30



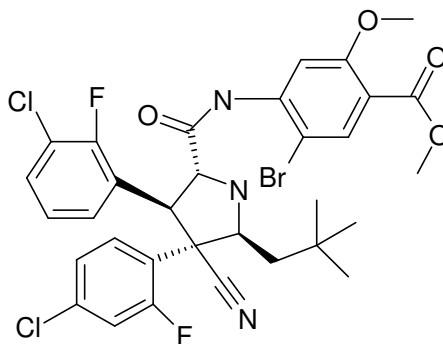
Peso molecular = 616,4973  
 Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

El éster del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-metoxi-benzoico (40 mg) se disolvió en MeOH (10 ml) con ayuda de un ligero calentamiento. A la solución agitada se le añadió NaOH (1N, 2 ml) y la mezcla se agitó durante 4 h a 50 °C. El disolvente se retiró y el residuo se trató con HCl 1 N para preparar la mezcla ácida. La suspensión blanca se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml) y los extractos se combinaron y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se retiró y el residuo se liofilizó para dar un polvo blanco. 27 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 616, hallado: 616.

#### Ejemplo 294

Preparación de éster metílico del ácido rac-5-bromo-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-metoxi-benzoico



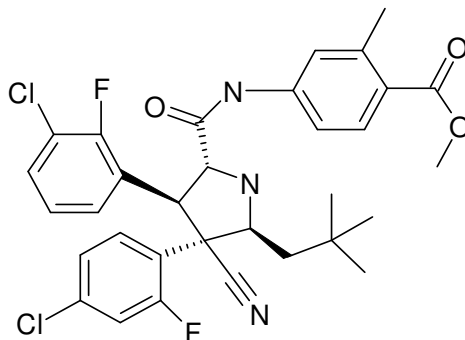
Peso molecular = 709,4204  
 Fórmula molecular = C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>BrCl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (200 mg, 0,34 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 235 mg, 0,62 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,30 ml, 1,72 mmol) y ácido 4-amino-5-bromo-2-metoxi-benzoico (Aldrich, 179 mg, 0,69 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (40 g columna, EtOAc al 5-15 %/cloruro de metileno) para dar un sólido blanco. 7,3 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 709, hallado: 709.

#### Ejemplo 295

Preparación de éster metílico del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-metil-benzoico



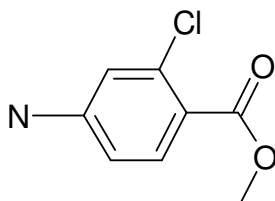
Peso molecular = 614,5250  
 Fórmula molecular = C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (200 mg, 0,34 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 235 mg, 0,62 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,30 ml, 1,72 mmol) y ácido 4-amino-2-metil-benzoico (Aldrich, 114 mg, 0,69 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (40 g columna, EtOAc al 5-15 %/cloruro de metileno) para dar un sólido blanco. 102 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 614, hallado: 614.

#### Ejemplo 296

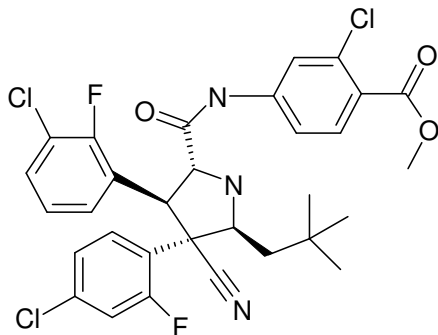
Preparación de éster metílico del ácido 4-amino-2-clorobenzoico



Una solución de éster metílico del ácido 4-nitro-2-clorobenzoico (Aldrich, 700 mg, 3,24 mmol) en acetato de etilo (50 ml) se trató con Pd al 10 %/C (50 mg) y se hidrogenó a 1 atmósfera durante 3 h. La mezcla se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo claro que se usó directamente para la siguiente etapa.

#### Ejemplo 297

Preparación de éster metílico del ácido rac-2-cloro-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico



Peso molecular = 634,9429

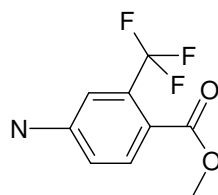
Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (200 mg, 0,34 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 235 mg, 0,62 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,30 ml, 1,72 mmol) y ácido 4-amino-2-cloro-benzoico (preparado anteriormente, 128 mg, 0,69 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (40 g columna, EtOAc al 5-15 %/cloruro de metileno) para dar un sólido blanco. 74 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 634, hallado: 634.

#### Ejemplo 298

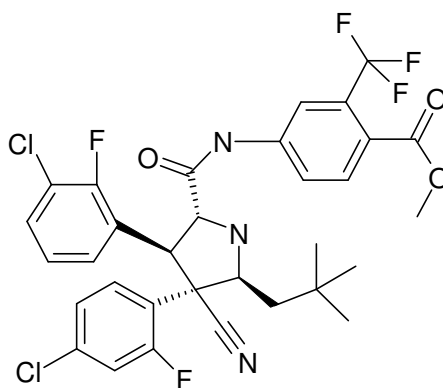
Preparación de éster metílico del ácido 4-amino-2-trifluorometil benzoico



Una solución de éster metílico del ácido 4-nitro-2-trifluorometilbenzoico (Aldrich, 700 mg, 3,24 mmol) en acetato de etilo (50 ml) se trató con Pd al 10 %/C (50 mg) y se hidrogenó a 1 atmósfera durante 3 h. La mezcla se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo claro que se usó directamente para la siguiente etapa.

### Ejemplo 299

Preparación de éster metílico del ácido rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-trifluorometil-benzoico



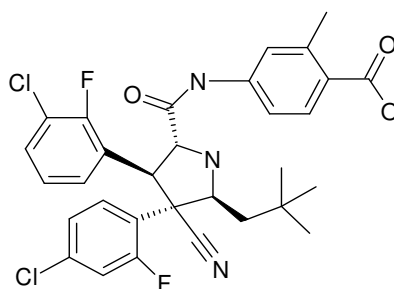
Peso molecular = 668,4963  
Fórmula molecular = C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (166 mg, 0,29 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 195 mg, 0,54 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,25 ml, 1,425 mmol) y ácido 4-amino-2-trifluorometilbenzoico (preparado anteriormente, 125 mg, 0,57 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (40 g columna, EtOAc al 5-15 %/cloruro de metileno) para dar un sólido blanco. 40 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 668, hallado: 668.

### Ejemplo 300

Preparación de ácido rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-metil-benzoico



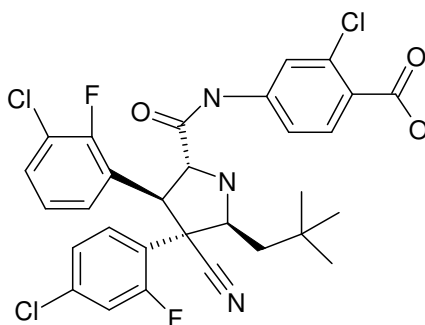
Peso molecular = 600,4979  
Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

El éster metílico del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-metil-benzoico (82 mg) se disolvió en MeOH (10 ml) con ayuda de un ligero calentamiento. A la solución agitada se le añadió NaOH (1 N, 2 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a 50 °C. El disolvente se retiró y el residuo se trató con HCl 1 N para preparar la mezcla ácida. La suspensión blanca se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml) y los extractos se combinaron y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se retiró y el residuo se liofilizó para dar un polvo blanco. 67 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 600, hallado: 600.

### 10 Ejemplo 301

Preparación de ácido rac-2-cloro-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico



15

Peso molecular = 620,9158  
Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

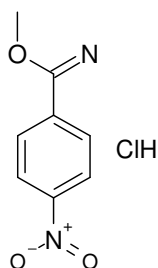
El éster metílico del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-cloro-benzoico (54 mg) se disolvió en MeOH (10 ml) con ayuda de un ligero calentamiento. A la solución agitada se le añadió NaOH (1N, 2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 55 °C. El disolvente se retiró y el residuo se trató con HCl 1 N para preparar la mezcla ácida. La suspensión blanca se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml) y los extractos se combinaron y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se retiró y el residuo se liofilizó para dar un polvo blanco. 40 mg.

25

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 620, hallado: 620.

### Ejemplo 302

30 Preparación de clorhidrato del éster metílico del ácido 4-nitro-bencimídico



35

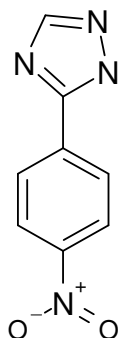
Peso molecular = 180,1646, 36,4610  
Fórmula molecular = C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.HCl

40

A una solución agitada de 4-nitro-benzonitrilo (Aldrich, 17 g) en metanol (200 ml) se le añadieron 0,53 g de metóxido de sodio. La solución se agitó durante 12 h y se añadieron otros 1,5 g de metóxido de sodio y la mezcla se agitó durante 6 h. La solución se enfrió hasta 0 °C y se burbujeó gas HCl hasta que se formó un sólido blanco. El disolvente se redujo hasta aproximadamente 100 ml y el sólido se filtró y se secó a vacío para dar un sólido blanco. 12,1 g.

### Ejemplo 303

Preparación de 5-(4-nitro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol



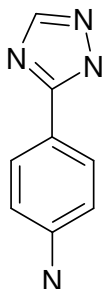
Peso molecular = 190,1626  
Fórmula molecular = C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

5 El clorhidrato del éster metílico del ácido 4-nitro-bencimídico (635 mg, 2,93 mmol) se suspendió en piridina (7 ml) y se añadió hidrazida fórmica (Aldrich, 178 mg, 2,95 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en tolueno (10 ml) y la mezcla se agitó a reflujo durante 1,5 horas la mezcla se enfrió y se añadió agua. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró y el residuo se suspendió en EtOAc al 25 %/hexanos y el sólido se filtró para dar un sólido. 510 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 191, hallado: 191.

#### 15 Ejemplo 304

Preparación de 5-(4-amino-fenil)-1H-[1,2,4]triazol



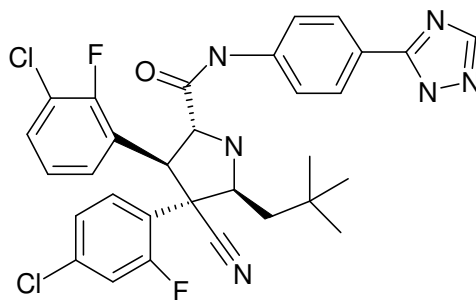
20 Peso molecular = 160,1798  
Fórmula molecular = C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>

25 5-(4-nitro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol (510 mg) se suspendió en 50 ml de acetato de etilo y se añadieron 56 mg de Pd al 10 %/C. La mezcla se hidrogenó a 345 kPa (50 psi) durante 100 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un sólido. 497 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 161, hallado: 161.

#### 30 Ejemplo 305

Preparación de [4-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 609,5112

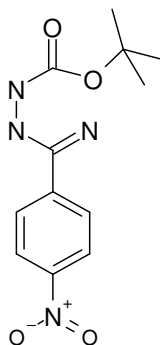
Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O

- 5 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (150 mg, 0,32 mmol) en cloruro de metileno (5 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 152 mg, 0,4 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,1 ml) y 5-(4-amino-fenil)-1H-[1,2,4]triazol (preparado anteriormente, 64 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio.
- 10 El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (40 g columna, EtOAc al 70 %/hexanos) para dar un sólido blanco. 140 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 609, hallado: 609.

### 15 Ejemplo 306

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido N'-[imino-(4-nitro-fenil)-metil]-hidrazincarboxílico



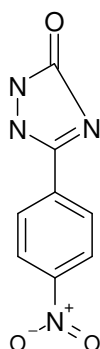
- 20
- Peso molecular = 280,2857  
Fórmula molecular = C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

- 25 A una solución agitada de clorhidrato del éster metílico del ácido 4-nitro-bencimídico (500 mg, 2,31 mmol) en etanol (8 ml), se le añadió éster *tert*-butílico del ácido hidrazincarboxílico (305 mg, 2,31 mmol) seguido de trietilamina. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche. El disolvente se retiró y el residuo se suspendió en cloruro de metileno (10 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta aproximadamente 4 ml y se cargó en una columna de 20 g de gel de sílice. La elución con EtOAc al 40-90 %/hexanos en un aparato ISCO dio un sólido amarillo. 410 mg. Que se usó directamente para la siguiente etapa.

### 30 Ejemplo 307

Preparación de 5-(4-Nitro-fenil)-1,2-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona





Peso molecular = 206,1620  
 Fórmula molecular = C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

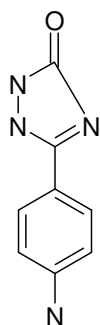
5 El éster *tert*-butílico del ácido N'-[imino-(4-nitro-fenil)-metil]-hidrazincarboxílico (preparado anteriormente, 410 mg) se suspendió en 3 ml de acetonitrilo y la mezcla se calentó a 200 °C durante 5 min. La mezcla se enfrió y el sólido se filtró y se secó. 341 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 207, hallado: 207.

10

### Ejemplo 308

Preparación de 5-(4-amino-fenil)-1,2-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona



15

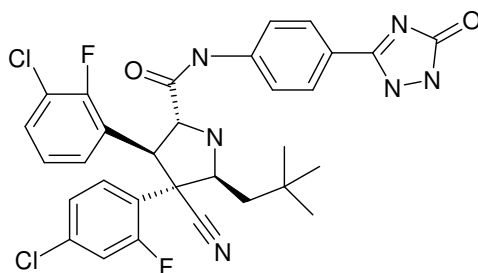
Peso molecular = 176,1792  
 Fórmula molecular = C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O

20 5-(4-amino-fenil)-1,2-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (preparado anteriormente, 340 mg) se suspendió en una mezcla de THF y EtOAc (10 ml cada uno). Se añadió Pd al 10 %/C (100 mg) y la mezcla se hidrogenó a 345 kPa (50 psi) durante 4 h. Se filtró y el filtrado se concentró para dar un sólido blanco. 217 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 177, hallado: 177.

### 25 Ejemplo 309

Preparación de [4-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



30

Peso molecular = 625,5106

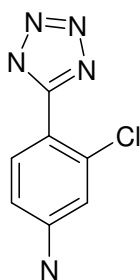
Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (264 mg, 0,56 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 213 mg, 0,56 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,1 ml) y 5-(4-amino-fenil)-1,2-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (preparada anteriormente, 100 mg, 0,56 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en un aparato ISCO (40 g columna, MeOH al 5 %/cloruro de metileno) para dar un sólido blanco. 47 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 625, hallado: 625.

### Ejemplo 310

Preparación de 3-cloro-4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilamina



Peso molecular = 195,6124

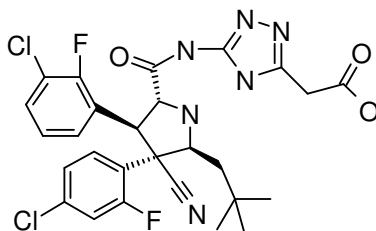
Fórmula molecular = C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>5</sub>

A una solución agitada de 4-amino-2-cloro-benzonitrilo (Aldrich, 765 mg, 5 mmol) en tolueno (10 ml), se le añadieron azida de sodio (423 mg, 6,5 mmol) y clorhidrato de trietilamina (895 mg, 6,5 mmol) y la mezcla se agitó con fuerza a 115 °C durante la noche. La mezcla se enfrió y se vertió en agua. La capa acuosa se ajustó a pH =5 por la adición de 6 N HCl y el sólido formado se filtró y se secó. 175 mg.

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 196, hallado: 196

### Ejemplo 311

Preparación de ácido rac-(5-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-acético



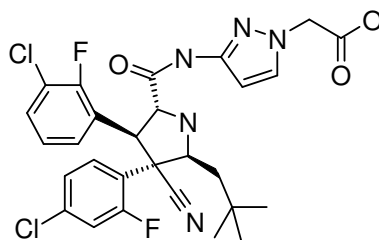
P. M. 591,45 C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

Una mezcla de éster metílico del ácido rac-(5-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-acético (20 mg, 0,033 mmol) se disolvió en THF (0,6 ml) y metanol (0,2 ml), a continuación se añadió LiOH 2 N (0,2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró y se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, a continuación se concentró para proporcionar ácido rac-(5-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-acético (6,7 mg, 34 %) como un polvo blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 591,1485, hallado: 591,1483.

### Ejemplo 312

Preparación de ácido rac-(3-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-

propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-pirazol-1-il)-acético



5

P. M. 590,46  $C_{28}H_{27}Cl_2F_2N_5O_3$

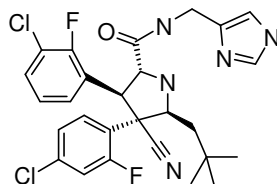
Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido *rac*-(3-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-pirazol-1-il)-acético (25 mg, 0,039 mmol) se enfrió hasta 0 °C. A continuación, se añadió ácido sulfúrico concentrado (1 ml) y la reacción se agitó durante 2 horas. Se añadieron hielo y agua de una vez, se filtraron los cristales y se lavó con agua. Los cristales se sometieron a destilación azeotrópica tres veces con tolueno, a continuación se trató con alto vacío durante la noche para proporcionar ácido *rac*-(3-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-pirazol-1-il)-acético como un polvo blanquecino (12,1 mg, 53 %). EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{28}H_{27}Cl_2F_2N_5O_3 + H [(M+H)^+]$ : 590,1532, hallado: 590,1532.

15

### Ejemplo 313

Preparación de (1H-imidazol-4-ilmetil)-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

20



P. M. 545,44  $C_{27}H_{26}Cl_2F_2N_5O$

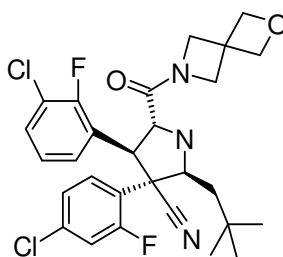
Una mezcla de ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (200 mg, 0,43 mmol), 1H-(imidazol-4-il)metilamina (62 mg, 0,64 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 243,3 mg, 0,64 mmol) e *iPr*<sub>2</sub>NEt (0,22 ml, 1,2 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (10 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con  $CH_2Cl_2$  y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se filtró. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía de fase inversa (15-95 % de ACN/agua) para dar (1H-imidazol-4-ilmetil)-amida del ácido *rac*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (6,2 mg, 2,6 %) como un polvo blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{27}H_{26}Cl_2F_2N_5O + H [(M+H)^+]$ : 546,1634, hallado: 546,1632.

30

### Ejemplo 314

Preparación de *rac*-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano-6-carbonil)-pirrolidin-3-carbonitrilo

40

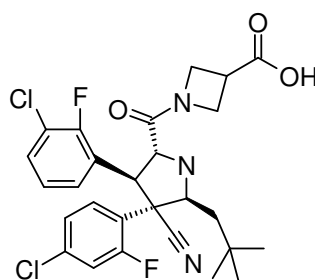


P. M. 548,47  $C_{28}H_{29}Cl_2F_2N_3O_2$

Una mezcla de ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (200 mg, 0,43 mmol), sal oxalato de 2-oxa-6-aza-espiro[3,3] heptano (123 mg, 0,65 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 243,3 mg, 0,64 mmol) e *iPr*<sub>2</sub>NEt (0,22 ml, 1,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar rac-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(2,2-dimetil-propil)-5-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano-6-carbonil)-pirrolidin-3-carbonitrilo (78 mg, 33,3 %) como un polvo blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 548,1678, hallado: 548,1678.

### Ejemplo 316

Preparación de ácido rac-1-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-azetidín-3-carboxílico

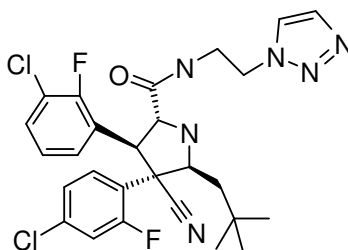


P. M. 550,44      C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Una mezcla de ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (200 mg, 0,43 mmol), clorhidrato del éster azetidín-3-carboxilato de metilo (200 mg, 1,32 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 243,3 mg, 0,64 mmol) e *iPr*<sub>2</sub>NEt (0,22 ml, 1,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para proporcionar éster metílico del ácido 1-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-azetidín-3-carboxílico (26 mg, 10,7 %). El éster se llevó directamente a la etapa de hidrólisis disuelto en THF (0,6 ml) y metanol (0,2 ml), a continuación se añadió LiOH 2 N (0,2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró y se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, a continuación se concentró para dar ácido rac-1-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-azetidín-3-carboxílico (11,8 mg, 46,6 %) como un polvo blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 550,1471, hallado: 550,1471.

### Ejemplo 317

Preparación de (2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-amida del ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



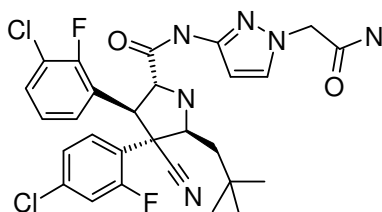
P. M. 561,47      C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O

Una mezcla de ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (200 mg, 0,43 mmol), 2-[1,2,3]triazol-1-iletilamina (200 mg, 1,78 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 243,3 mg, 0,64 mmol) e *iPr*<sub>2</sub>NEt (0,22 ml, 1,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía de fase inversa (15-95 % de ACN/agua) para dar (2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (83,7 mg, 34,7 %) como un polvo blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 561,1743, hallado: 561,1741.

### Ejemplo 318

Preparación de (1-carbamoilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

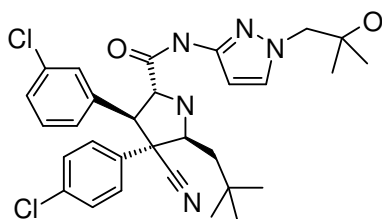


P. M. 589,48 C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

Una mezcla de ácido rac-(3-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-pirazol-1-il)-acético (85 mg, 0,144 mmol), amoníaco (0,57 ml, 0,288 mmol, 0,5 M en dioxano), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 109 mg, 0,288mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,1 ml, 0,43 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar (2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (12,3 mg, 14,5 %) como un polvo blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 589,1692, hallado: 589,1693.

### Ejemplo 319

Preparación de [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

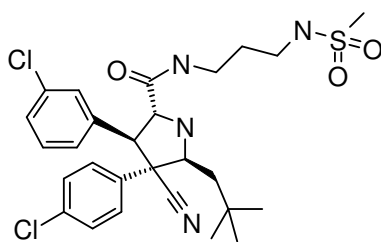


P. M. 568,545 C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

Una mezcla de ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmol), 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (93,12 mg, 0,3 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 76 mg, 0,2 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,1 ml, 0,55 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se filtró y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (54,1 mg, 47,6 %) como un polvo blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 568,2241, hallado: 568,2246.

### Ejemplo 320

Preparación de (3-metanosulfonil-amino-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

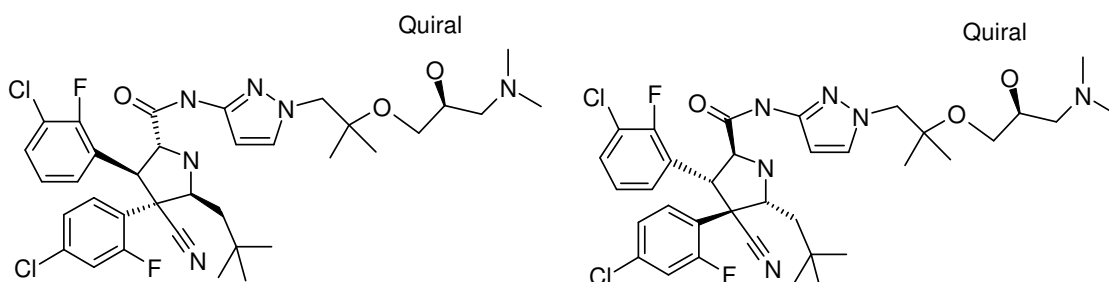


P. M. 565,563  $C_{27}H_{34}Cl_2N_4O_3S$

5 Una mezcla de (3-amino-propil)-amida del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (120 mg, 0,24 mmol), cloruro de metanosulfonilo (49  $\mu$ l, 0,6 mmol) y dimetilaminopiridina (97,6 mg, 0,8 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (8 ml) se agitó durante 5 h a t.a. La mezcla se extrajo a continuación con  $NaHCO_3(s)$ , agua y la capa orgánica se secó con  $MgSO_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se diluyó con  $CH_2Cl_2$  y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se filtró y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . La mezcla se purificó a continuación por cromatografía de fase inversa (20-95 % de ACN/agua) para dar ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (3-metanosulfonilamino-propil)-amida del ácido (112,1 mg, 80,5 %) como un polvo blanquecino. EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{27}H_{34}Cl_2N_4O_3S + H [(M+H)^+]$ : 565,1802, hallado: 565,1800.

### 15 Ejemplo 321

Preparación de {1-[2-((S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral y {1-[2-((S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral



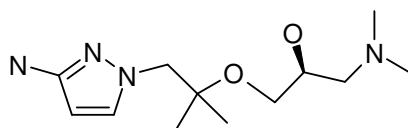
P. M. 705,674  $C_{35}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3$

P. M. 705,674  $C_{35}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3$

25 Una mezcla de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (86,2 mg, 0,20 mmol), (S)-1-[2-(3-amino-pirazol-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-3-dimetilamino-propan-2-ol (370 mg, 1,44 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 950 mg, 2,5 mmol) e  $iPr_2NEt$  (1,4 ml, 8 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (50 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con  $CH_2Cl_2$  y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se filtró. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía de fase inversa (15-95 % de ACN/agua) para dar {1-[2-((S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (255 mg, 18 %) como un polvo blanquecino. La mezcla racémica se sometió a purificación por SFC para dar {1-[2-((S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral (85,1 mg, 6,1 %) como un polvo blanco. EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{35}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3 + H [(M+H)^+]$ : 705,2893, hallado: 705,2891 y {1-[2-((S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propoxi)-2-metil-propil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral (23,1 mg, 20,8 %) como un polvo blanquecino. EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{35}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3 + H [(M+H)^+]$ : 705,2893, hallado: 705,2889.

### Ejemplo 322

45 Preparación de (S)-1-[2-(3-Amino-pirazol-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-3-dimetilamino-propan-2-ol

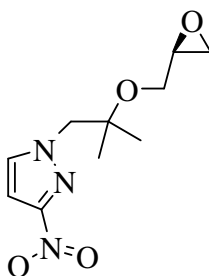
P. M. 286,33  $C_{12}H_{22}N_4O_4$ 

5 El compuesto (S)-1-dimetilamino-3-[1,1-dimetil-2-(3-nitro-pirazol-1-il)-etoxi]-propan-2-ol se preparó haciendo reaccionar 1-[2-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-3-nitro-1H-pirazol (0,39 g, 1,62 mmol), alcohol isopropílico (6 ml), y dimetilamina (3 ml, 6 mmol, 2 M en dioxano) en condiciones de microondas a 130 °C durante 15 min. La mezcla se extrajo con diclorometano y agua. La capa orgánica se separó y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar (S)-1-dimetilamino-3-[1,1-dimetil-2-(3-nitro-pirazol-1-il)-etoxi]-propan-2-ol (0,4 g, 87 %). Este compuesto se redujo en las siguientes condiciones.

10 La mezcla de (S)-1-dimetilamino-3-[1,1-dimetil-2-(3-nitro-pirazol-1-il)-etoxi]-propan-2-ol (0,39 g, 1,66 mmol), acetato de etilo (30 ml), etanol (30 ml) se añadió a un matraz Parr con Pd al 10 %/C (0,22 g) y se sometió a gas hidrógeno a 138 kPa (20 psi) durante 2 h en las condiciones del aparato agitador Parr. Se separó por filtración por medio de un papel de filtro con membrana de vidrio, el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar (S)-1-[2-(3-amino-pirazol-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-3-dimetilamino-propan-2-ol como un aceite (0,37 g, 97,5 %).

### Ejemplo 323

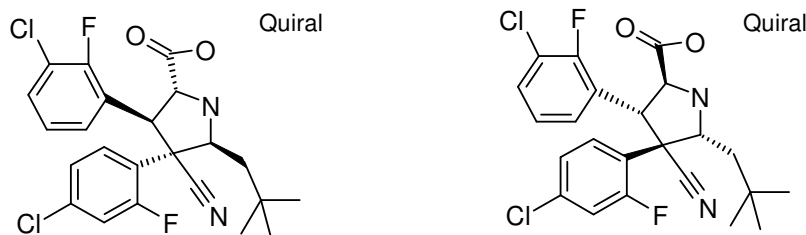
20 Preparación de 1-[2-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-3-nitro-1H-pirazol

P. M. 241,25  $C_{10}H_{15}N_3O_4$ 

25 Una mezcla de 2-metil-1-(3-nitro-pirazol-1-il)-propan-2-ol (0,64 g, 3,46 mmol), y DMF (30 ml) se agitó a 0 °C durante 5 min, a continuación se añadió NaH (dispersión en aceite al 60 %, 0,415 g, 17,3 mmol) y se agitó 20 min a 0 °C. Se añadió 3-nitrobenzenosulfonato de S-(+)-glicidilo (1,79 g, 6,92 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 h, a continuación se calentó hasta 25 °C durante 3h. La mezcla se diluyó a continuación con  $NH_4Cl$ (s), acetato de etilo, la fase orgánica se separó, se lavó con  $NaHCO_3$  (sat.) se secó con  $Na_2SO_4$ , y se filtró. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía en columna (columna Analogix de 40-120 g, EtOAc al 80 %/heptano para proporcionar el producto 1-[2-metil-2-((S)-1-oxiranilmetoxi)-propil]-3-nitro-1H-pirazol como un sólido blanco (0,36 g, 43,1 %).

### Ejemplo 324

35 Preparación de ácido -(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral y ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral

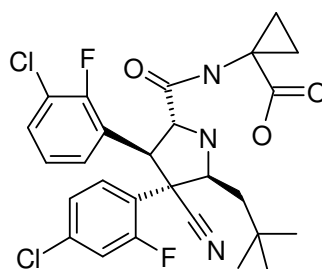
P. M. 467,35  $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2$ P. M. 467,35  $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2$ 

Una mezcla de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-

propil)-pirrolidin-2-carboxílico se sintetizó por el grupo de síntesis (Lote n.º 40476-42-2, 84 g). Una parte se sometió (20,5 g, 40526-055-1) a separación con SFC CH#3978; procedimiento de columna AD #05200916, 2 ml/min; metanol al 10 %, 10 MPa (100 bar), 30 °C para proporcionar ácido (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (10,12 g) EMAR(ES<sup>+</sup>) *m/z* Calc. C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H):467,1099; hallado: 467,1099 y ácido (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (9,6 g) EMAR(ES<sup>+</sup>) *m/z* Calc. C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H):467,1099; hallado:467,1099.

### Ejemplo 325

Preparación de ácido rac-1-[[*(2R,3S,4R,5S)*-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-ciclopropano carboxílico



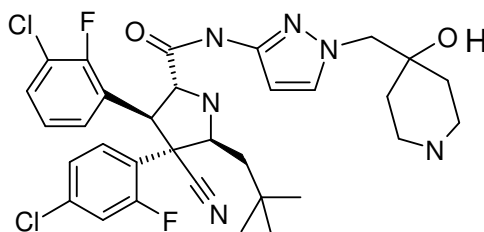
P. M. 550,43 C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Una mezcla de ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (200 mg, 0,43 mmol), clorhidrato del éster metílico del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (100 mg, 0,86 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 243,3 mg, 0,64 mmol) e *iPr*<sub>2</sub>NEt (0,22 ml, 1,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 1-100 %/heptano) para proporcionar éster metílico del ácido rac-1-[[*(2R,3S,4R,5S)*-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico como un polvo blanco (120 mg, 49,6 %). EMAR (ES<sup>+</sup>) *m/z* Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 564,1627, hallado: 564,1627.

El éster se llevó directamente a la etapa de hidrólisis disuelto en THF (3 ml) y metanol (1 ml), a continuación se añadió LiOH 2 N (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo, la fase orgánica se separó, a continuación se concentró a presión reducida para dar ácido rac-1-[[*(2R,3S,4R,5S)*-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico (65,2 mg, 67,2 %) como un polvo blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) *m/z* Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 550,1471, hallado: 550,1471.

### Ejemplo 326

Preparación de [1-(4-hidroxi-piperidin-4-ilmetil)-1*H*-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 645,578 C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

Una mezcla de ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (500 mg, 1,0 mmol), éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (592 mg, 2,0 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 593 mg, 1,5 mmol) e *iPr*<sub>2</sub>NEt (0,718 ml, 4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La

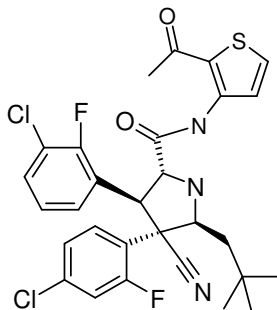


mezcla se diluyó a continuación con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 1-100%/heptano) para proporcionar éster *tert*-butilico del ácido rac-4-(3-  
5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-pirazol-1-ilmetil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico como un polvo blanco (480 mg, 64,4 %).

El compuesto se llevó directamente a la etapa de desprotección disuelto en una solución de TFA al 30 % en diclorometano (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  (s) y diclorometano y la fase orgánica se separó, a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite que se purificó por medio de valoración con acetato de etilo y heptano para proporcionar una espuma blanca [1-(4-hidroxi-piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (370 mg, 64,3 %). EMAR ( $\text{ES}^+$ ) m/z Calc. para  $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}^+[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 645,2318, hallado: 645,2315.

### 15 Ejemplo 327

Preparación de (2-acetil-tiofen-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

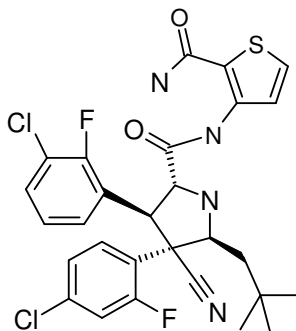


20 P. M. 590,52  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$

Una mezcla de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (200 mg, 0,43 mmol), 1-(3-aminotiofen-2-il)etanona (140 mg, 0,98 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 243,3 mg, 0,64 mmol) e  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,3 ml, 1,67 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo 1-100%/heptano) para proporcionar (2-acetil-tiofen-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un polvo blanquecino (40 mg, 15,8 %). EMAR ( $\text{ES}^+$ ) m/z Calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+[(\text{M}+\text{H})^+]$ : 590,1242, hallado: 590,1244.

### 35 Ejemplo 328

Preparación de (2-carbamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



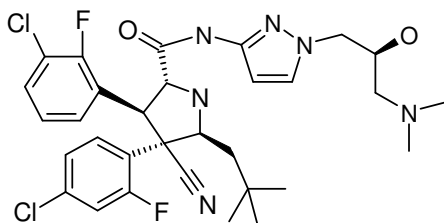
40 P. M. 591,507  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

Una mezcla de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-

propil)-pirrolidin-2-carboxílico (200 mg, 0,43 mmol), amida del ácido 3-aminotiofen-2-carboxílico (160 mg, 1,1 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 243,3 mg, 0,64 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,3 ml, 1,67 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (5 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con  $CH_2Cl_2$  y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se filtró. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 1-100 %/heptano) para proporcionar (2-carbamoil-tiofen-3-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un polvo blanquecino (15,8 mg, 6,2 %). EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_2S + H [(M+H)^+]$ : 591,1195, hallado: 591,1191.

### 10 Ejemplo 329

Preparación de [1-((S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



15

P. M. 633,57  $C_{31}H_{36}Cl_2F_2N_6O_2$

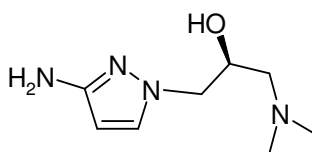
Una mezcla de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (200 mg, 0,43 mmol), (S)-1-(3-amino-pirazol-1-il)-3-dimetilamino-propan-2-ol (158 mg, 0,86 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 243,3 mg, 0,64 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,3 ml, 1,67 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (10 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con  $CH_2Cl_2$  y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se filtró. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 1-100 %/heptano) para proporcionar [1-((S)-3-dimetilamino-2-hidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un polvo blanquecino (63,2 mg, 43,6 %). EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{31}H_{36}Cl_2F_2N_6O_2 + H [(M+H)^+]$ : 633,2318, hallado: 633,2313.

20

25

### 30 Ejemplo 330

Preparación de (S)-1-(3-amino-pirazol-1-il)-3-dimetilamino-propan-2-ol



35

P. M. 184,24  $C_8H_{16}N_4O$

El compuesto ((S)-1-dimetilamino-3-(3-nitro-pirazol-1-il)-propan-2-ol se preparó haciendo reaccionar 3-nitro-1-(R)-1-oxiranilmetil-1H-pirazol (0,8 g, 4,73 mmol), alcohol isopropílico (6 ml), y dimetilamina (4 ml, 8 mmol, 2 M en dioxano) en condiciones de microondas a 130 °C durante 15 min. La mezcla se extrajo con diclorometano y agua. La capa orgánica se separó y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar (S)-1-dimetilamino-3-[1,1-dimetil-2-(3-nitro-pirazol-1-il)-etoxi]-propan-2-ol (0,76 g, 75,2 %). Este compuesto se redujo en las siguientes condiciones.

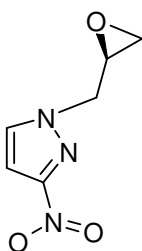
40

La mezcla de (S)-1-dimetilamino-3-[1,1-dimetil-2-(3-nitro-pirazol-1-il)-etoxi]-propan-2-ol (0,76 g, 3,54 mmol), acetato de etilo (30 ml), etanol (30 ml) se añadió a un matraz Parr con Pd al 10 %/C (0,14 g) y se sometió a gas hidrógeno (138 kPa, 20 psi) durante 2 h en las condiciones del aparato agitador Parr. Se purificó por filtración por medio de un papel de filtro con membrana de vidrio, el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar (S)-1-(3-amino-pirazol-1-il)-3-dimetilamino-propan-2-ol como un aceite (0,62 g, 96,1 %).

45

### 50 Ejemplo 331

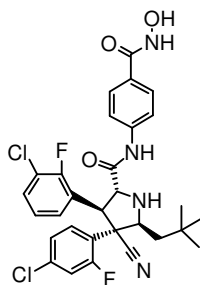
Preparación de 3-nitro-1-(R)-1-oxiranilmetil-1H-pirazol

P. M. 169,14  $C_6H_7N_3O_3$ 

- 5 Una mezcla de 3-nitro-1H-pirazol (0,76g, 6,72 mmol), 3-nitrobenzenosulfonato de (S)-(+)-glicidilo (2 g, 7,72 mmol), carbonato de cesio (5,6 g, 17,16 mmol) y DMF (30 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó a continuación con acetato de etilo y agua (3x), la fase orgánica se separó, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (sat.) se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. La mezcla se concentró a continuación y se purificó por cromatografía en columna (columna Analogix de 40-120 g, EtOAc al 1-100 %/heptano para proporcionar el producto 3-nitro-1-(*R*)-1-oxiranilmetil-1H-pirazol como un sólido blanquecino ceroso (0,89 g, 78,8 %).

**Ejemplo 332**

- 15 Preparación de (4-hidroxicarbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

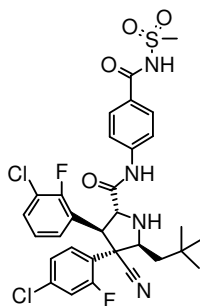
P. M. 601,48  $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$ 

- 20 A una solución de ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico preparado en el **ejemplo 232** (50 mg, 0,09 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añadió NH<sub>2</sub>OH.HCl (18 mg, 0,26 mmol), EDCI (33 mg, 0,17 mmol), HOBT (21 mg, 0,15 mmol) y NEt<sub>3</sub> (0,036 ml, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 48 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar (4-hidroxicarbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (24 mg, 47 %).

- 30 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 601,1580, hallado: 601,1577.

**Ejemplo 333**

- 35 Preparación de (4-metanosulfonilaminocarbonil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 663,57

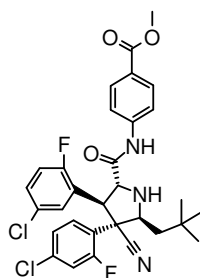
C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S

5 Una solución de ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico preparado en el **ejemplo 232** (0,14 g, 0,24 mmol) y CDI (97 mg, 0,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se calentó a 60 °C durante 2 h, a continuación a esta solución se le añadió una mezcla de metanosulfonamida (0,14 g, 1,43 mmol) y NaH (60 % en aceite mineral, 63 mg, 1,58 mmol), que se había agitado a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación se vertió en agua. La mezcla se acidificó hasta "pH" 1-2 por adición de solución acuosa de HCl, a continuación se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc) para dar (4-metanosulfonilaminocarbonil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (11 mg, 7 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 663,1406, hallado: 663,1407.

### Ejemplo 336

Preparación de éster metílico del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico



P. M. 600,50

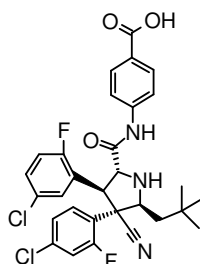
C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 98c** (0,5 g, 0,89 mmol) se hizo reaccionar con 4-aminobenzoato de metilo (0,24 g, 1,6 mmol), HATU (0,61 g, 1,6 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,39 ml, 2,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente para dar éster metílico del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico como un sólido blanco (0,14 g, 27 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 600,1627, hallado: 600,1626.

### Ejemplo 337

Preparación de ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico



P. M. 586,46

 $C_{30}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3$ 

5 A una solución de éster metílico del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico preparado en el **ejemplo 336** (125 mg, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió una solución acuosa (1 N) de NaOH (3 ml, 3 mmol) y metanol (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h, y el "pH" de la solución se ajustó a 5 por solución acuosa de HCl. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró para dar ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico como un sólido blanco (90 mg, 73 %).

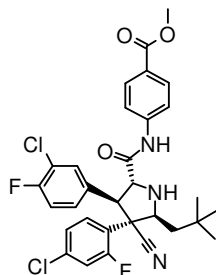
10 EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{30}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 586,1471, hallado: 586,1473.

15

**Ejemplo 338**

Preparación de éster metílico del ácido rac-4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico

20



P. M. 600,50

 $C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3$ 

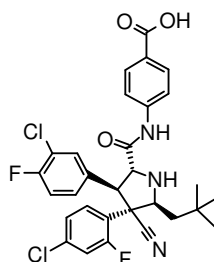
25 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 69c** (0,25 g, 0,43 mmol) se hizo reaccionar con 4-aminobenzoato de metilo (0,12 g, 0,8 mmol), HATU (0,29 g, 0,43 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,19 ml, 1,1 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente para dar éster metílico del ácido rac-4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico como un sólido blanco (0,125 g, 48 %).

30

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 600,1627, hallado: 600,1627.

**Ejemplo 339**

35 Preparación de ácido rac-4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico



P. M. 586,46

 $C_{30}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3$ 

5 A una solución de éster metílico del ácido rac-4-([(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-benzoico preparado en el **ejemplo 338** (0,11 g, 0,18 mmol) en tetrahidrofurano (9 ml) se le añadió una solución acuosa (1 N) de NaOH (9 ml, 9 mmol) y metanol (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h, y el "pH" de la solución se ajustó a 5 por solución acuosa de HCl. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar ácido rac-4-([(2R,3R,4R,5S)-3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-benzoico como un sólido blanco (0,1 g, 94 %).

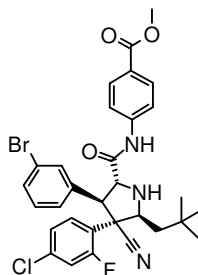
15 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{30}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 586,1471, hallado: 586,1472.

15

**Ejemplo 340**

Preparación de éster metílico del ácido rac-4-([(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-benzoico

20



P. M. 626,95

 $C_{31}H_{30}BrClF_2N_3O_3$ 

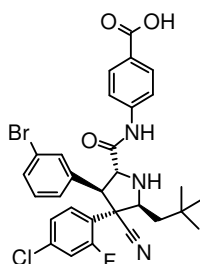
25 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 66c** (0,44 g, 0,74 mmol) se hizo reaccionar con 4-aminobenzoato de metilo (0,1 g, 1,32 mmol), HATU (0,3 g, 0,4 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,32 ml, 1,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente para dar éster metílico del ácido rac-4-([(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-benzoico como un sólido blanco (0,17 g, 37 %).

30

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{31}H_{30}BrClF_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 626,1216, hallado: 626,1218.

**Ejemplo 341**

35 Preparación de ácido rac-4-([(2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-benzoico



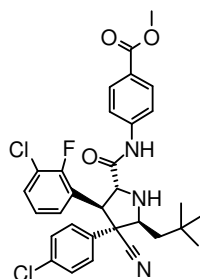
P. M. 612,92

 $C_{30}H_{28}BrClFN_3O_3$ 

- 5 A una solución de éster metílico del ácido rac-4-(((2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-benzoico preparado en el **ejemplo 340** (0,15 g, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (9 ml) se le añadió una solución acuosa (1 N) de NaOH (9 ml, 9 mmol) y metanol (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h, y el "pH" de la solución se ajustó a 5 por solución acuosa de HCl. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró para dar ácido rac-4-(((2R,3R,4R,5S)-3-(3-bromo-phenyl)-4-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-benzoico como un sólido blanco (90 mg, 60 %).

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{30}H_{28}BrClFN_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 612,1060, hallado: 612,1062.**15 Ejemplo 342**

Preparación de éster metílico del ácido rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-phenil)-4-(4-cloro-phenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-benzoico



20

P. M. 582,5

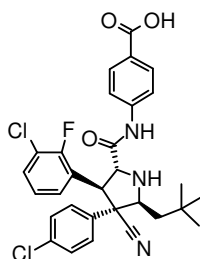
 $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_3$ 

- 25 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-phenil)-4-(4-cloro-phenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 26c** (0,38 g, 0,55 mmol) se hizo reaccionar con 4-aminobenzoato de metilo (0,33 g, 2,2 mmol), HATU (0,38 g, 1 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,29 ml, 1,7 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente para dar éster metílico del ácido rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-phenil)-4-(4-cloro-phenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-benzoico como un sólido blanco (0,11 g, 34 %).

30

EMAR ( $ES^+$ ) m/z Calc. para  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 582,1721, hallado: 582,1721.**Ejemplo 343**

- 35 Preparación de ácido rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-phenil)-4-(4-cloro-phenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-benzoico



P. M. 568,47

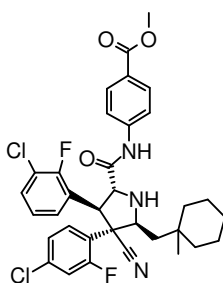
 $C_{30}H_{28}Cl_2FN_3O_3$ 

5 A una solución de éster metílico del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico preparado en el **ejemplo 342** (95 mg, 0,16 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añadió una solución acuosa (1 N) de NaOH (6 ml, 6 mmol) y metanol (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h, y el "pH" de la solución se ajustó a 5 por solución acuosa de HCl. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró para dar ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico como un sólido blanco (80 mg, 86 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{30}H_{28}Cl_2FN_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 568,1565, hallado: 568,1561.

**Ejemplo 344**

15 Preparación de éster metílico del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico



20

P. M. 640,56

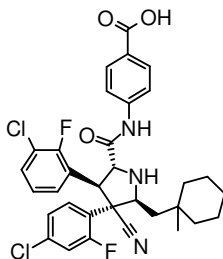
 $C_{34}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$ 

25 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 1e**, la sal trifluoroacetato del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carboxílico preparada en el **ejemplo 102c** (0,41 g, 0,66 mmol) se hizo reaccionar con 4-aminobenzoato de metilo (0,2 g, 1,3 mmol), HATU (0,45 g, 1,2 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,29 ml, 1,7 mmol) en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente para dar éster metílico del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico como un sólido blanco (0,17 g, 41 %).

30 EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{34}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 640,1940, hallado: 640,1938.

**Ejemplo 345**

35 Preparación de ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico



40

P. M. 626,53

 $C_{33}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$ 

45 A una solución de éster metílico del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico preparado en el **ejemplo 344** (0,16 g, 0,24 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió una solución acuosa (1 N) de NaOH (3 ml, 3 mmol) y metanol (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h, y el "pH" de la solución se ajustó a 5 por solución acuosa de HCl. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró para dar ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico como un sólido

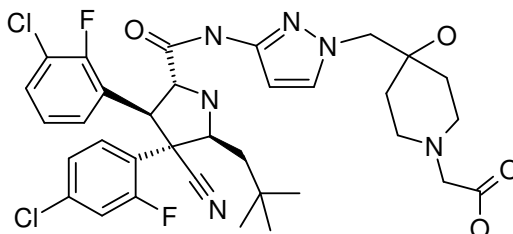


blanco (0,14 g, 90 %).

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 626,1784, hallado: 626,1788.

### 5 Ejemplo 346

Preparación de ácido rac-[4-(3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-pirazol-1-ilmetil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-acético



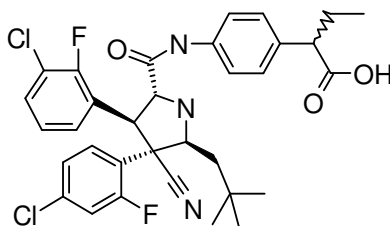
P. M. 703,62 C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

Una mezcla de [1-(4-hidroxi-piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (80 mg, 0,12 mmol) se disolvió en DMF (3 ml) con carbonato de cesio (100 mg, 0,31 mmol), a continuación se añadió acetato de *t*-butilo (0,1 ml, 0,677 mmol), se agitó 16 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se separó con agua (3x), la capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (20-95 % acetonitrilo/agua) para proporcionar compuesto éster *terc*-butílico del ácido rac-[4-(3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-pirazol-1-ilmetil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-acético (68 mg, 74,7 %).

El compuesto se llevó directamente a la etapa de desprotección disuelto en una solución de 30 % TFA en diclorometano (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, a continuación se recogió en acetato de etilo y NaHCO<sub>3</sub> (s), se separó la capa orgánica, se concentró a presión reducida para proporcionar compuesto ácido rac-[4-(3-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-pirazol-1-ilmetil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-acético como una espuma blanquecina (41,2 mg, 65,4 %). EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 703,2373, hallado: 703,2376.

### Ejemplo 347

Preparación de ácido 2-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-fenil)-butírico



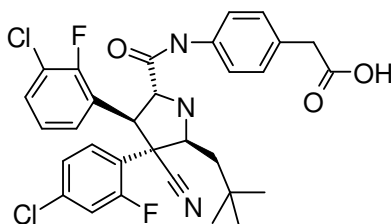
P. M. 628,54 C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Una mezcla de éster metílico del ácido 2-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-fenil)-butírico (23 mg, 0,036 mmol) se disolvió en THF (0,9 ml) y metanol (0,3 ml), a continuación se añadió LiOH 2 N (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, a continuación se concentró para proporcionar ácido 2-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-fenil)-butírico (16,4 mg, 72,9 %) como un polvo blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 628,1940, hallado: 628,1939.

### Ejemplo 348

Preparación de ácido (4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-

propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil)-acético quiral



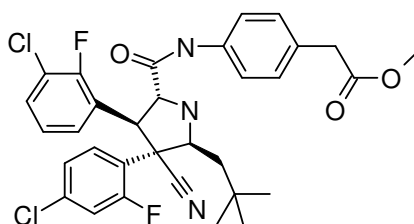
5

P. M. 600,50  $C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3$

Una mezcla de éster metílico del ácido (4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil)-acético (72 mg, 0,117 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y metanol (1 ml), a continuación se añadió LiOH 2 N (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, a continuación se concentró para proporcionar ácido (4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil)-acético quiral (37 mg, 52,6 %) como un polvo blanco. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 600,1627, hallado: 600,1626.

### 15 Ejemplo 349

Preparación de éster metílico del ácido (4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil)-acético quiral



20

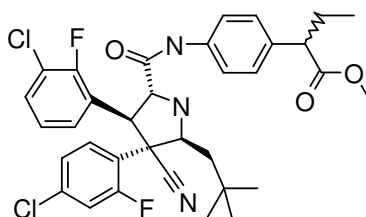
P. M. 614,51  $C_{32}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

Una mezcla de ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral (228 mg, 0,488 mmol), 2-(4-aminofenil)acetato de metilo (200 mg, 1,21 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 241 mg, 0,634 mmol) e iPr<sub>2</sub>NET (0,4 ml, 2,29 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, a continuación se concentró y se purificó por cromatografía en columna (1-100 % de EtOAc/heptano, columna Analogix de 12 g) para proporcionar éster metílico del ácido (4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil)-acético quiral (209 mg, 69,7 %) como un polvo blanco. CLEM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{32}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 613,17, hallado: 614,2.

30

### 35 Ejemplo 350

Preparación de éster metílico del ácido 2-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil)-butírico



40

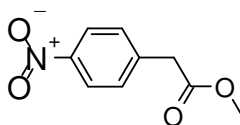
P. M. 642,56  $C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

Una mezcla de éster metílico del ácido (4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-

5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil)-acético quiral (22 mg, 0,036 mmol) se disolvió en THF (1 ml) y se enfrió hasta -78 °C, a continuación se añadió LHMDS (1 ml, 1 M en THF) y la mezcla se agitó 15 min a -78 °C. Se añadió yoduro de etilo (0,1 ml, 0,107 mmol) y se agitó durante 1 h a -78 °C, a continuación se calentó 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se separó, a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite que se purificó por cromatografía en columna de sílice (columna Analogix de 4 g, EtOAc al 1-100 %/heptano) para proporcionar éster metílico del ácido 2-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil]-butírico como una espuma amarilla clara (12,4 mg, 53,9 %). CLEM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 641,20, hallado: 642,2.

### Ejemplo 351

Preparación de éster metílico del ácido (4-nitro-fenil)-acético

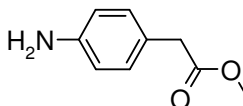


P. M. 195,18 C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>

A una mezcla de ácido 2-(4-nitrofenil)acético (1 g, 5,52 mmol) disuelta en metanol (100 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió cloruro de tionilo (1,31 ml, 11 mmol) gota a gota lentamente. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min a continuación 25 °C durante 1 h. CCF R<sub>f</sub> = 0,5 PDT (EtOAc al 50 %/heptano; R<sub>f</sub> = 0,2 para SM). La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar éster metílico del ácido (4-nitro-fenil)-acético (1,1 g, 100 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,2 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

### Ejemplo 352

Preparación de éster metílico del ácido (4-amino-fenil)-acético

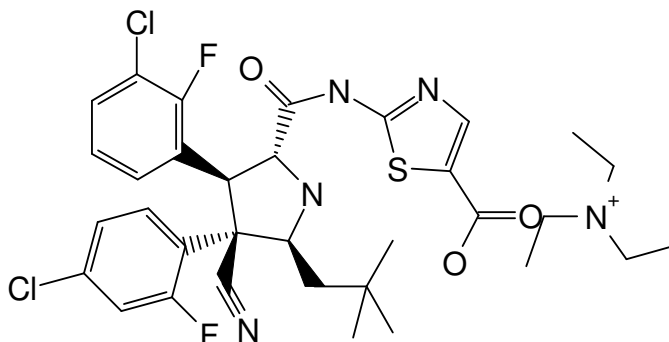


P. M. 165,19 C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>

El éster metílico del ácido (4-nitro-fenil)-acético (1,08 g, 5,52 mmol) se disolvió en metanol (50 ml) y EtOAc (50 ml), a continuación se añadió a un matraz Parr que contenía Pd al 10 %/C (0,42 g), el recipiente se sometió a atmósfera de hidrógeno (276 kPa, 40 psi) durante 2 h en condiciones del aparato agitador Parr. Se purificó con filtración por medio de un papel de filtro con membrana de vidrio, el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar éster metílico del ácido (4-amino-fenil)-acético como un aceite (0,9 g, 98,7 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,05 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,6 (s.a., 2H) 3,5 (s, 2H).

### Ejemplo 353

Preparación de sal trietilamina del ácido 2-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)tiazol-5-carboxílico

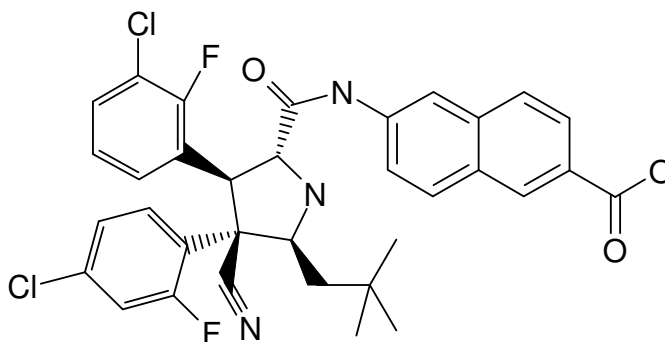


Peso molecular = 593,4841 102,2011  
 Fórmula molecular = C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>.C<sub>6</sub>H<sub>16</sub>N

5 El ácido 2-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)tiazol-5-carboxílico racémico se separó en un aparato de SFC Berger a 2ml/m de MeOH al 40 % + TEAM, 10 MPa (100 bar) a 30 °C con una columna Welko para dar el producto deseado (pico 1) como un sólido blanco. 32 mg. EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 593, hallado: 593.

### Ejemplo 354

10 Preparación de ácido rac-6-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-2-naftoico



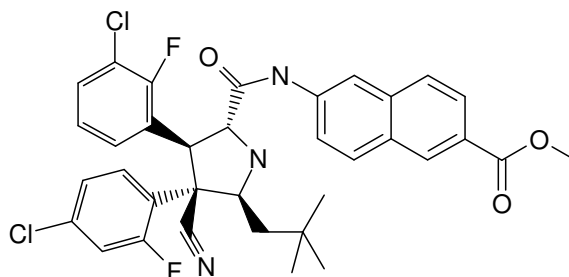
15 Peso molecular = 636,5313  
 Fórmula molecular = C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

20 A una solución agitada de 6-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-2-naftoato de metilo (120 mg, 0,184 mmol) en cloruro de metileno 10 ml), se le añadieron bromuro de aluminio (295 mg, 1,11 mmol) y sulfuro de dimetilo (150 µl, 2,03 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. CL/EM indica que se completa la reacción.

25 El disolvente se retiró y el residuo se suspendió en 6 ml de acetonitrilo, se añadieron 15 ml de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 ml). Los extractos se combinaron y se secó con sulfato de sodio. La retirada del disolvente a presión reducida dio un sólido blanco, 111 mg. EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 636, hallado: 636.

### Ejemplo 355

30 Preparación de éster metílico del ácido rac-6-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-2-naftoico



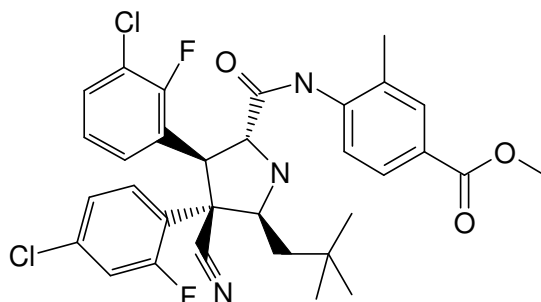
35 Peso molecular = 650,5584  
 Fórmula molecular = C<sub>35</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

El ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxílico (233,5 mg, 0,50 mmol), HATU (190 mg, 0,50 mmol), 6-amino-2-naftoato de metilo (208 mg, 1 mmol) y DIPEA (0,2 ml) se combinaron con cloruro de metileno (10 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche.

40 El disolvente se redujo hasta 4 ml y el residuo se cargó en una columna de gel de sílice (40 g) y se eluyó con EtOAc al 15-34 %/hexanos para dar un sólido blanco. 210 mg. EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 650, hallado: 650.

### Ejemplo 356

Preparación de rac-4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metilbenzoato de metilo



5

Peso molecular = 614,5250  
Fórmula molecular = C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

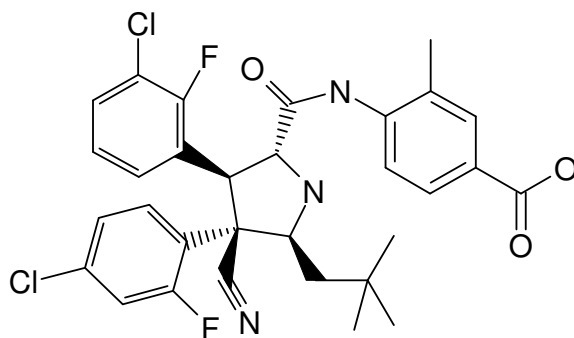
En un matraz de fondo redondo que contenía ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxílico (133 mg) se combinó con cloruro de metileno (10 ml), 4-amino-3-metilbenzoato de metilo y DIPEA. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h y se añadieron otros 100 mg de ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxílico y la mezcla se agitó durante otras 2 h. La mezcla se repartió entre agua (10 ml) y cloruro de metileno (10 ml) y la capa orgánica se secó y se concentró para dar un sólido, que se trató con 3 ml de acetonitrilo. La mezcla se agitó y se filtró. El sólido se secó para dar un sólido blanco, 102 mg, como el producto deseado. El filtrado se sometió a cromatografía en una columna de fase inversa (40 g, 30-100 % acetonitrilo) para dar otros 34 mg de producto deseado después de la retirada del disolvente. Producto combinado: 102+34=136 mg. EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 614, hallado: 614.

15

### Ejemplo 357

20

Preparación de ácido rac-1 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metilbenzoico



25

Peso molecular = 600,4979  
Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

A una solución agitada de 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metilbenzoato de metilo (26 mg, 42,3 μmol) en cloruro de metileno (10 ml) a t.a., se le añadió bromuro de aluminio (100 mg, 375 μmol) seguido de sulfuro de dimetilo (60 mg, 966 μmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche.

30

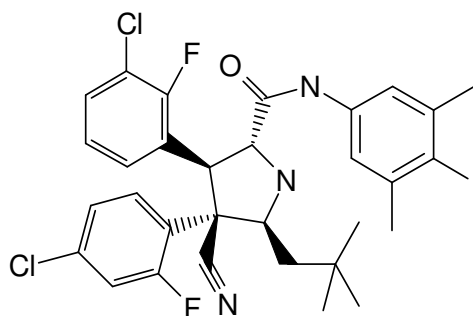
CL/EM indicó que se completó la reacción. La reacción se desactivó con HCl 1 N (6 ml) y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (4x8 ml). Los extractos se combinaron y se secó con sulfato de sodio. La retirada del disolvente dio un sólido blanco. 11 mg. EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 600, hallado: 600.

35

### Ejemplo 358

40

Preparación de (4-yodo-3,5-dimetil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

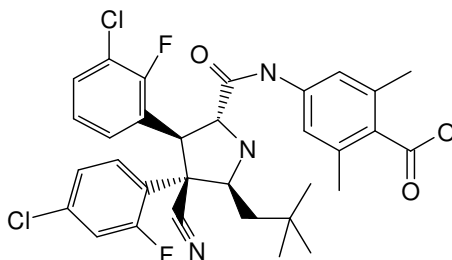


Peso molecular = 696,4115  
 Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O

5 A una solución agitada de 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a t.a. se le añadieron 100 mg de la sal TFA del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico y 1/3 de la cantidad de DIPEA en nitrógeno. A esto se le añadió toda la 4-yodo-3,5-dimetilanilina (0,255 g, 1,03 mmol), seguido de  
 10 y a continuación se le añadieron el resto del material de partida y los reactivos del mismo modo. La reacción se agitó durante la noche. CLEM (z9808672/ZQ) indicó que estaba limpio de Rxn. La reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 0,5 N, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo y esto se purificó por una columna de gel de sílice ultrarrápida de 40 g, se eluyó con un gradiente en etapas de  
 15 [(M+H)<sup>+</sup>]: 696, hallado: 696.

#### Ejemplo 359

20 Preparación de ácido rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2,6-dimetil-benzoico



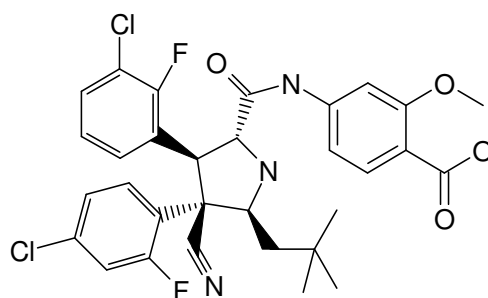
Peso molecular = 614,5250  
 Fórmula molecular = C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

25 En un tubo de presión de 50 ml, (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-N-(5-yodopiridin-2-il)-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida (60 mg, 86,2 μmol, eq: 1,00) se combinó con DMF (3 ml) y agua (200 μl). Se añadió carbonato de potasio (23,8 mg, 172 μmol, eq: 2). La mezcla se burbujeó con nitrógeno y a continuación se añadió acetato de paladio(II) (3 mg, 12,9 μmol, eq: 0,15). El tubo se sometió a atmósfera de CO a  
 30 345 KPa (50 psi) y se agitó durante 3 horas a 70 °C. CLEM (z9809424, 50 % ACN) indicó poco producto deseado (RT 1,41, M+1 614), producto de reducción (RT 2,21, 570), y mp (RT 2,62, 696). La reacción se continuó durante 5 días.

35 La reacción se filtró a través de Celite, se lavó con DMF, agua y EtOAc. El filtrado se acidificó con HC 0,5 N y se extrajo con EtOAc 3x. La solución de EtOAc se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró para dar un residuo. El residuo se disolvió en DMSO y ACN y se purificó por HPLC preparativa (ACN al 60-100 %/agua). El primer pico se concentró y se liofilizó para dar una espuma blanca, 2,2 mg, de producto deseado. EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 614, hallado: 614.

#### 40 Ejemplo 360

Preparación de ácido 4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-metoxi-benzoico



Peso molecular = 616,4973

Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

- 5 El ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-metoxi-benzoico racémico se separó en un aparato de SFC con columna Whelk en un caudal de un 50 % (MeOH) para dar dos productos. El isómero deseado apareció como el segundo pico.

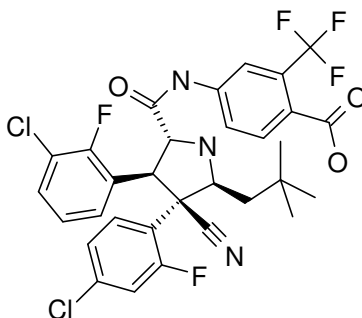
EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 616, hallado: 616.

10

### Ejemplo 361

Preparación de ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-trifluorometil-benzoico

15



Peso molecular = 654,4692

Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

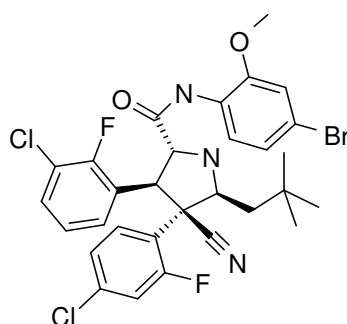
- 20 El éster metílico del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-trifluorometil-benzoico (36 mg) se disolvió en MeOH (10 ml). A la solución agitada se le añadió NaOH (1N, 3 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se retiró y el residuo se trató con HCl 1 N para preparar la mezcla ácida. La suspensión blanca se filtró para recoger el sólido blanco como el compuesto del título (29 mg, rendimiento de un 82 %).

25

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 654,1344, hallado: 654,1343.

### Ejemplo 362

- 30 Preparación de (4-bromo-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 651,3834

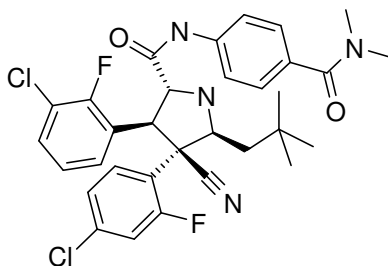
Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>BrCl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

- 5 A una solución agitada de sal TFA del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (300 mg, 0,52 mmol) en cloruro de metileno (3 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 352 mg, 0,93 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,360 ml, 2,07 mmol) y 4-bromo-2-metoxifenilamina (Oakwood, 210 mg, 1,04 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio.
- 10 El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-20 %/hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (295 mg, rendimiento de un 88 %).

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 650, hallado: 650.

### 15 Ejemplo 363

Preparación de (4-dimetilcarbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



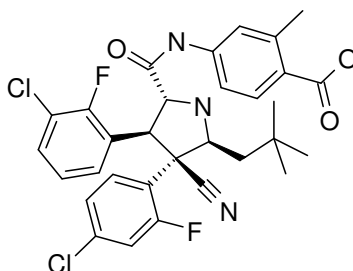
- 20
- Peso molecular = 613,5402  
Fórmula molecular = C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>
- 25 A una solución agitada de sal TFA del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (150 mg, 0,26 mmol) en cloruro de metileno (3 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 176 mg, 0,46 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,225 ml, 1,29 mmol) y 4-amino-N,N-dimetilbenzamida (Alfa, 85 mg, 0,52 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. La reacción se desactivó con adición de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio.
- 30 El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y se recristalizó a partir de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos/EtOAc para dar el compuesto del título como un sólido blanco (50,5 mg, rendimiento de un 32 %).

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 613, hallado: 613.

### 35 Ejemplo 364

Preparación de ácido 4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino-2-metil-benzoico





Peso molecular = 600,4979

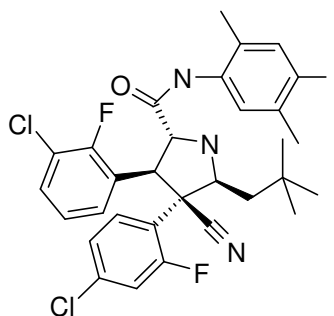
Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

- 5 El ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-metil-benzoico (65 mg) se separó en un aparato de SFC Berger usando una columna
- 10 Whelk a 10 MPa (100 bar), 30 °C con 50 % de metanol a una tasa de 2 ml/ min para dar dos picos separados. Pico 1 (20 mg, rendimiento de un 31 %) (RO5488609-000) y pico 2, (producto deseado, 20 mg, rendimiento de un 31 %) (RO5488610-000)

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 600, hallado: 600.

#### Ejemplo 365

- 15 Preparación del intermedio (4-yodo-2,5-dimetil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 696,4115

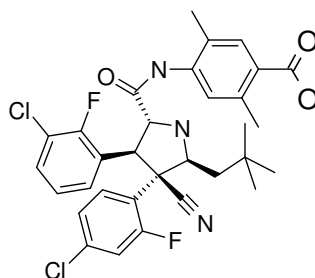
Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>I<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O

- 20 A una solución agitada de sal TFA del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (250 mg, 0,43 mmol) en cloruro de metileno (3 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 294 mg, 0,77 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,375 ml, 2,15 mmol) y 4-yodo-2,5-dimetil-
- 25 fenilamina (Spectra Group, 248 mg, 0,86 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La reacción se desactivó con adición de HCl 1 N (1,5 ml). La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-15 %/hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (175 mg, puro en un 63 %,rendimiento de un 37 %).

30 EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 696, hallado: 696.

#### Ejemplo 366

- 35 Preparación de ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2,5-dimetil-benzoico



Peso molecular = 614,5250

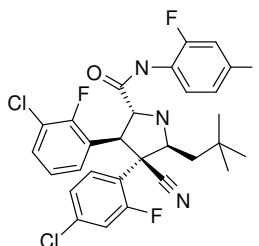
Fórmula molecular = C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

5 A una solución de (4-yodo-2,5-dimetil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (Ejemplo 365, 149 mg, 0,214 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió agua (0,2 ml), y carbonato de potasio (60 mg, 0,428 mmol). La mezcla se burbujó con nitrógeno y se añadió acetato de paladio (5 mg, 0,021 mmol). La mezcla se sometió a atmósfera de monóxido de carbono a 345 kPa (50 psi) y se calentó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se filtró a continuación a través de Celite, se acidificó con HOAc y se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml). La solución orgánica se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa usando acetonitrilo y agua. Se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco, (45 mg, rendimiento de un 35 %).

15 EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 614, hallado: 614

#### Ejemplo 367

20 Preparación del intermedio (2-fluoro-4-yodo-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular =686,3477

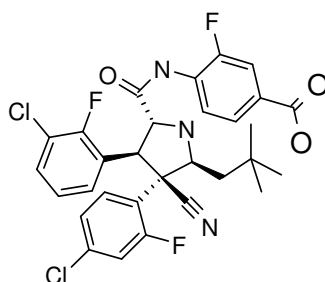
Fórmula molecular =C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>3</sub>O

25 A una solución agitada de sal TFA del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (250 mg, 0,43 mmol) en cloruro de metileno (3 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 294 mg, 0,77 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,375 ml, 2,15 mmol) y 2-fluoro-4-yodo-fenilamina (Aldrich, 204 mg, 0,86 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 5 h. La reacción se desactivó con HCl 0,5 N (2 ml). La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-20 %/hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg, puro en un 60 %, rendimiento de un 20 %).

30 EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 686, hallado: 686.

#### 35 Ejemplo 368

Preparación de ácido rac-4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-fluoro-benzoico



Peso molecular =604,4612

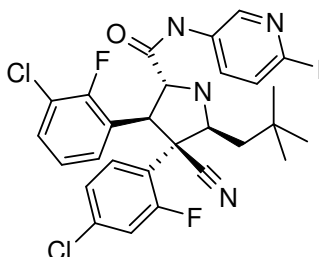
Fórmula molecular =C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

5 A una solución de (2-fluoro-4-yodo-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (ejemplo 367, 95 mg, 0,138 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió agua (0,2 ml), y carbonato de potasio (38 mg, 0,27 mmol). La mezcla se burbujeó con nitrógeno y se añadió acetato de paladio (3 mg, 0,014 mmol). La mezcla se sometió a atmósfera de monóxido de carbono a 345 kPa (50 psi) y se calentó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se filtró a continuación a través de Celite. El filtrado se acidificó con HOAc y se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml). La solución orgánica se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa usando acetonitrilo y agua. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (28 mg, rendimiento de un 34 %).

15 EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 604, hallado: 604.

#### Ejemplo 369

20 Preparación de rac-(6-yodo-piridin-3-il)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular =669,3449

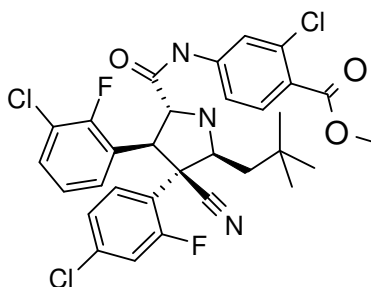
Fórmula molecular =C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O

25 A una solución agitada de sal TFA del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (200 mg, 0,34mmol) en cloruro de metileno (3 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 235 mg, 0,62 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,3 ml, 1,72 mmol) y 6-yodo-piridin-3-ilamina (Lancaster, 138 mg, 0,69 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. La reacción se desactivó con agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 × 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de sodio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-8 %/cloruro de metileno) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (95 mg, rendimiento de un 41 %).

30 EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 669, hallado: 669.

#### 35 Ejemplo 370

Preparación de éster metílico del ácido 2-cloro-4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-benzoico



Peso molecular =634,9429

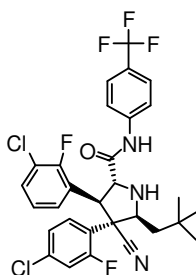
Fórmula molecular =C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

- 5 A una solución agitada de sal TFA del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (200 mg, 0,34mmol) en cloruro de metileno (3 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 235 mg, 0,62 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,3 ml, 1,72 mmol) y éster metílico del ácido 4-amino-2-cloro-benzoico (**Ejemplo 296**, 128 mg, 0,69 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se desactivó con agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de sodio.
- 10 El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-25 %/hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (72 mg, rendimiento de un 33 %).

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 634, hallado: 634

### 15 **Ejemplo 371**

Preparación de (4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



20

P. M. 610,45

C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O

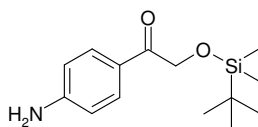
- 25 De manera similar al procedimiento descrito en los **ejemplos 1e**, el ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,2 g, 0,43 mmol) se hizo reaccionar con 4-aminobenzotrifluoruro (Alfa) (0,14 g, 0,86 mmol), HATU (0,29 g, 0,77 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,15 ml, 0,86 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente para dar (4-trifluorometil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (38 mg, 15 %).

30

EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 610,1446, hallado: 610,1448.

### **Ejemplo 372a**

- 35 Preparación del intermedio 1-(4-amino-fenil)-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etanona



40

P. M. 265,43

C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>Si

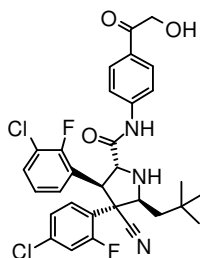
**Etapa A** A una solución de 2-hidroxi-1-(4-nitrofenil)etanona (1 g, 5,52 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió imidazol (564 mg, 8,28 mmol), seguido de la adición de *terc*-butilclorodimetilsilano (915 mg, 6,07 mmol). La mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con H<sub>2</sub>O (5 x 25 ml), salmuera (1 x 25 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para dar 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-nitrofenil)etanona como un sólido amarillo (1,6 g, 98 %).

**Etapla B** A una solución de 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(4-nitrofenil)etanona (0,54 g, 1,83 mmol) en metanol (60 ml) se le añadió una solución acuosa (15 ml) de cloruro de amonio (0,98 g, 18,3 mmol), seguido de la adición de cinc (1,2 g, 18,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró hasta un volumen pequeño, a continuación se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar 1-(4-aminofenil)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etanona como una espuma blanca (0,4 g, 82 %)

### Ejemplo 372b

Preparación de [4-(2-hidroxi-acetil)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M. 600,49

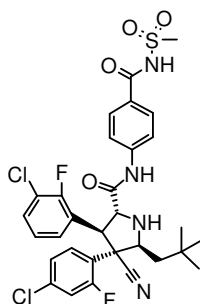
C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

A una solución de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,35 g, 0,749 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió iPr<sub>2</sub>NEt (242 mg, 1,87 mmol), seguido de la adición de HATU (513 mg, 1,35 mmol) y 1-(4-aminofenil)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etanona (398 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en H<sub>2</sub>O (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con H<sub>2</sub>O (1 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en THF (25 ml) y a continuación se añadió una solución acuosa (1 N) de HCl (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró a vacío. El residuo se vertió en 20 ml de solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con H<sub>2</sub>O (25 ml), salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, EtOAc del 20 % al 100 % en hexanos) para dar [4-(2-hidroxi-acetil)-fenil]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido amarillo claro (0,17 g, 38 %).

CLEM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 600, hallado: 600.

### Ejemplo 373

Preparación de (4-metanosulfonilaminocarbonil-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



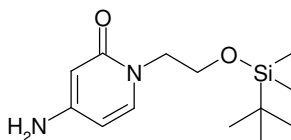
P. M. 663,57

C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S

La (4-metanosulfonilaminocarbonil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (63 mg) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar (4-metanosulfonilaminocarbonil-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (25 mg, 40 %) y (4-metanosulfonilaminocarbonil-fenil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco (24 mg, 38 %).

### Ejemplo 374a

10 Preparación del intermedio 4-amino-1-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-piridin-2-ona



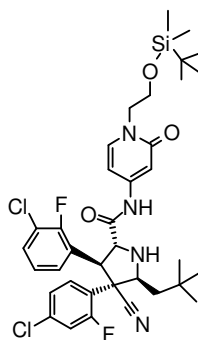
P. M. 268,43

C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si

15 A una solución de 4-aminopiridin-2(1H)-ona (Molbridge) (0,9 g, 8,17 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió NaH (60 %, 490 mg, 12,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de añadir (2-bromoetilo)(*tert*-butil)dimetilsilano (2,15 g, 8,99 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 78 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió y se vertió en H<sub>2</sub>O (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con H<sub>2</sub>O (5 × 50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40+S, MeOH del 0 % al 10 % en EtOAc) para dar 4-amino-1-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-piridin-2-ona como un sólido blanco (0,9 g, 41 %).

### Ejemplo 374b

25 Preparación del intermedio {1-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



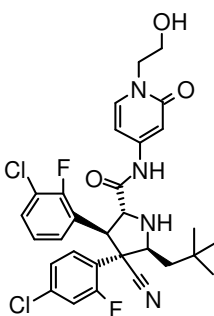
30 P. M. 717,77

C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si

35 A una mezcla de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (0,2 g, 0,428 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió iPr<sub>2</sub>NEt (138 mg, 1,07 mmol), seguido de la adición de cloruro difenilfosfínico (Aldrich) (203 mg, 0,856 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, a continuación se añadió 4-amino-1-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)piridin-2(1H)-ona (115 mg, 428 μmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, a continuación se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, EtOAc del 5 % al 80 % en hexanos) para dar {1-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (35 mg, 11 %).

### Ejemplo 374c

45 Preparación de [1-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



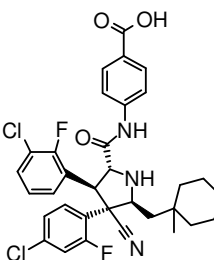
P. M. 603,49

C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

5 A una solución de {1-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il}-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (35 mg, 0,049 mmol) en THF (5 ml) se le añadió una solución acuosa (1 N) de HCl (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se recogió y se lavó con H<sub>2</sub>O (25 ml), salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, EtOAc del 20 % al 100 % en hexanos) para dar [1-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (12 mg, 41 %).

### 15 Ejemplo 375

Preparación de ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico



20

P. M. 626,53

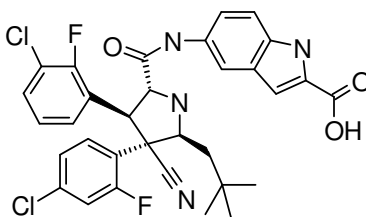
C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

25 El ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico (110 mg) se separó por cromatografía SFC quiral para proporcionar ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico quiral como un sólido blanco (48 mg, 44 %) y ácido 4-[[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(1-metil-ciclohexilmetil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-benzoico quiral como un sólido blanco (48 mg, 44 %).

30

### 30 Ejemplo 376

35 Preparación de ácido 5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-1H-indol-2-carboxílico quiral



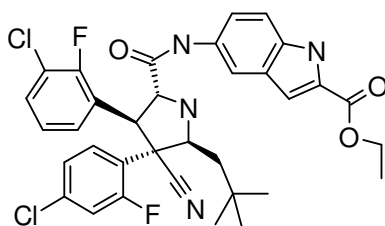
P. M. 625,49

C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Un éster etílico del ácido 5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-1H-indol-2-carboxílico quiral (33 mg, 0,051 mmol) se disolvió en etanol (15 ml), a continuación se añadió KOH 2 N (5 ml) y se agitó 2 horas a 50 °C, a continuación la temperatura se calentó hasta 65 °C durante 2 h, después de enfriar hasta 25 °C la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). La fase orgánica se separó, a continuación se concentró a presión reducida para dar ácido 5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-1H-indol-2-carboxílico quiral (24 mg, 76 %) como un polvo blanco. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 625,1580, hallado: 625,1580.

### 10 Ejemplo 377

Preparación de éster etílico del ácido 5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-1H-indol-2-carboxílico quiral

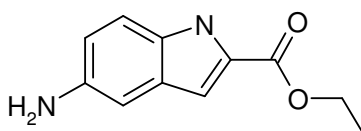


P. M. 653,55      C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Una mezcla de ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral (150 mg, 0,321 mmol), 5-amino-1H-indol-2-carboxilato de etilo (114 mg, 0,558 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 159 mg, 0,417 mmol) e iPr<sub>2</sub>NET (0,4 ml, 2,29 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó a continuación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua, salmuera. La fase orgánica se separó, a continuación se concentró y se purificó por cromatografía RP-HPLC (acetonitrilo al 20-95 %/agua) para proporcionar éster etílico del ácido 5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)pirrolidin-2-carbonil]-amino]-1H-indol-2-carboxílico (37 mg, 17,6 %) como un polvo blanquecino. CLEM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 652,18, hallado: 653,2.

### 30 Ejemplo 378

Preparación de éster etílico del ácido 5-amino-1H-indol-2-carboxílico



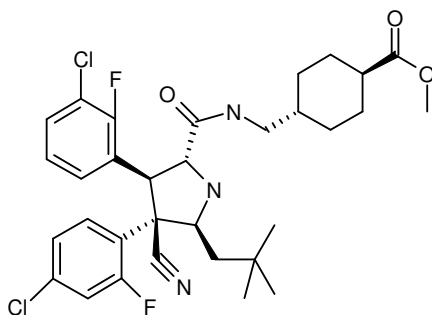
P. M. 204,23      C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>

El éster etílico del ácido 5-amino-1H-indol-2-carboxílico (150 mg, 0,64 mmol) se disolvió en etanol (10 ml) y EtOAc (10 ml), a continuación se sometió a H-Cube (ThalesNano) con un cartucho de Pd al 10 %/C con ajuste de 10 °C a 69 kPa (10 psi). La solución se concentró a presión reducida para proporcionar éster etílico del ácido 5-amino-1H-indol-2-carboxílico como un sólido amarillo (0,114 g, 87,2 %). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,4 (s.a., 1H), 7,18 (d, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,62 (m, 2H), 3,45 (s.a., 2H), 4,3 (q, 2H), 1,3 (t, 3H).

### 45 Ejemplo 379

Preparación de éster metílico del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-metil]-ciclohexanocarboxílico





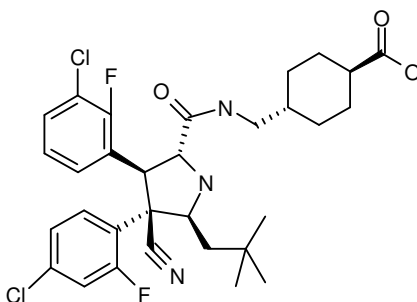
P. M. 620,57  $C_{32}H_{37}Cl_2F_2N_3O_3$

5 A una solución agitada de ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (61 mg, 0,13 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se le añadió diisopropiletilamina (126,1 mg, 0,976 mmol), HOBT (35,3 mg, 0,262 mmol), HBTU (97,8 mg, 0,258 mmol) y clorhidrato del ácido metil-trans-4-aminometil-ciclohexanocarboxílico (56,2 mg, 0,256 mmol, AK Scientific). Después  
10 de esto, se agitó a t.a. durante 2,5 h, el disolvente se retiró y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con NaOH 1 N (2X), agua, y NaCl saturado. La fase orgánica se separó y se secó sobre  $Na_2SO_4$ . La mezcla de reacción se purificó a continuación por columna ultrarrápida para dar éster metílico del ácido rac-4-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-ciclohexanocarboxílico (64,0 mg, 79 %) y una espuma sólida blanca. EMAR(ES<sup>+</sup>) *m/z* Calc.  $C_{32}H_{37}Cl_2F_2N_3O_3 + H$  [(*M*+*H*): 620,2253; hallado: 620,2253.

### Ejemplo 380

Preparación de ácido rac-4-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-ciclohexanocarboxílico

20

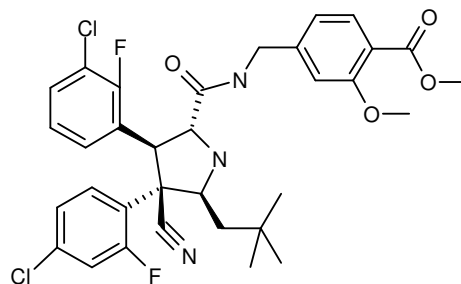


P. M. 606,55  $C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

25 A una solución de éster metílico del ácido rac-4-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-ciclohexanocarboxílico (54,3 mg, 0,0875 mmol, ejemplo XC-1) en THF (5 ml) se le añadió una solución de LiOH (27,8 mg, 0,662 mmol, Aldrich) en agua (2,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 22 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente y se desactivó con HCl 1 N (pH 6), se extrajo con EtOAc, y se lavó con agua, NaCl saturado. La fase orgánica se separó, y se secó sobre  
30  $Na_2SO_4$ . La mezcla se concentró a continuación para dar ácido rac-4-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-ciclohexanocarboxílico (52,1 mg, 98 %). EMAR(ES<sup>+</sup>) *m/z* Calc.  $C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3 + H$  [(*M*+*H*): 606,2097; hallado: 606,2097.

### Ejemplo 381

35 Preparación de éster metílico del ácido rac-4-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-2-metoxi-benzoico



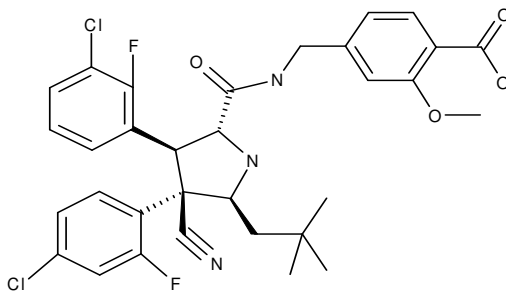
P. M. 644,55  $C_{33}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$

- 5 Una solución de ácido 4-ciano-2-metoxi-benzoico (1,0 g, 5,65 mmol, Biogene) en metanol se hizo reaccionar con ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (285,6 mg, 1,479 mmol) y se calentó a reflujo durante 16 h. El disolvente se retiró y el residuo de reacción se extrajo con EtOAc, y se lavó con carbonato de sodio saturado, agua, y NaCl saturado, y se secó sobre  $Na_2SO_4$  para dar éster metílico del ácido 4-ciano-2-metoxi-benzoico (1,04 g, 96 %). Este éster (1,01 g, 5,28 mmol) en metanol (50 ml) se hizo reaccionar con Ni Raney (3 puntas de espátula llenas, cantidad exacta desconocida, Aldrich) a 345 kPa (50 psi) de  $H_2$  en un aparato Parr durante 16 h. Después de filtrar a través de Celite y concentrar, la mezcla bruta se purificó por cromatografía con gel de sílice usando metanol y cloruro de metileno para dar éster metílico del ácido 4-aminometil-2-metoxi-benzoico (385,7 mg, 37 %).

- 15 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 379**, el ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (64 mg, 0,137 mmol) y éster metílico del ácido 4-aminometil-2-metoxi-benzoico (55 mg, 0,282 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se hicieron reaccionar con DIPEA (111,3 mg, 0,861 mmol), HOBt (38,8 mg, 0,287 mmol) y HBTU (107,6 mg, 0,284 mmol) a temperatura ambiente para dar éster metílico del ácido rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-2-metoxi-benzoico (91,8 mg, ~100 %). EMAR (ES<sup>+</sup>) *m/z* Calc.  $C_{33}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4 + H$  [(M+H): 644,1889; hallado: 644,1885.

### Ejemplo 382

- 25 Preparación de ácido rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-2-metoxi-benzoico

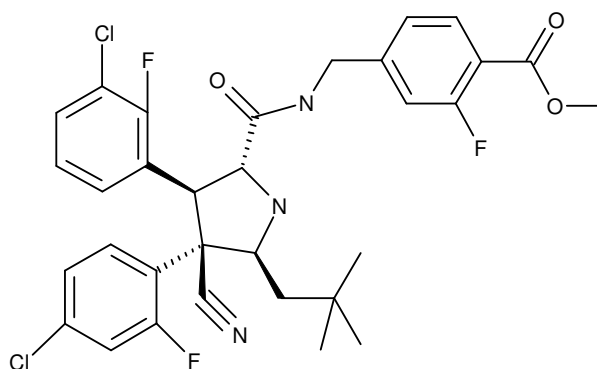


P. M. 630,52  $C_{32}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$

- 30 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 380**, el éster metílico del ácido rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-2-metoxi-benzoico (75,2 mg, 0,117 mmol), se combinó con THF (7 ml) e hidróxido de litio hidratado (33,5 mg, 0,798 mmol) en agua (3,5 ml). Se agitó a temperatura ambiente para dar ácido rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-2-metoxi-benzoico como un sólido blanco liofilizado (66,6 mg, 89 %). EMAR (ES<sup>+</sup>) *m/z* Calc.  $C_{32}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4 + H$  [(M+H): 630,1733; hallado: 630,1729.

### Ejemplo 383

- 40 Preparación de éster metílico del ácido rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-2-fluoro-benzoico

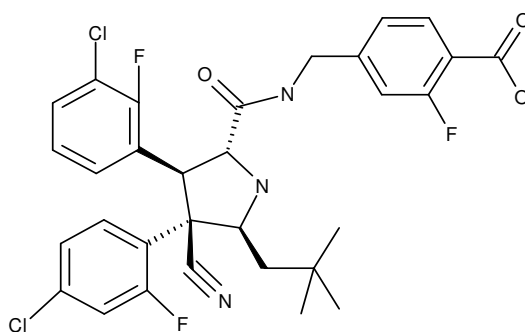


P. M. 632,52  $C_{32}H_{30}Cl_2F_3N_3O_3$

- 5 Preparación de 4-(aminometil)-2-fluorobenzoato de metilo: Una solución de ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico (4,02 g, 24,36 mmol, Aldrich) en metanol (50 ml) se trató con ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (0,46 g, 2,43 mmol) y se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se retiró y el residuo de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con  $Na_2CO_3$  saturado, salmuera y se secó sobre  $Na_2SO_4$  para dar 4-ciano-2-fluorobenzoato de metilo (4,46 g, 95 %). Este éster metílico (1,03 g, 5,77 mmol) se combinó con metanol (60 ml) y Ni Raney (2 puntas de espátula llenas se le añadieron después de lavar con metanol en argón). A continuación se situó en hidrógeno a 345 kPa (50 psi) en un agitador PARR durante 18 h. La reacción se filtró a través de Celite y se lavó con metanol mientras se mantuvo en  $N_2$ . A continuación se purificó por cromatografía con gel de sílice con metanol y cloruro de metileno para dar 4-(aminometil)-2-fluorobenzoato de metilo (247,6 mg, 23 %) como un sólido blanquecino.
- 10
- 15 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 379**, ácido *rac*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (66,1 mg, 0,141 mmol) y 4-(aminometil)-2-fluorobenzoato de metilo (51,0 mg, 0,278 mmol en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se hicieron reaccionar con DIPEA (111 mg, 0,857 mmol), HOBt (37,6 mg, 0,277 mmol) y HBTU (104,9 mg, 0,275 mmol) a temperatura ambiente para dar éster metílico del ácido *rac*-4-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-2-fluoro-benzoico (88,5 mg, 98 %). EMAR( $ES^+$ ) *m/z* Calc.  $C_{32}H_{30}Cl_2F_3N_3O_3 + H$  [(M+H): 632,1689; hallado: 632,1692.
- 20

### Ejemplo 384

- 25 Preparación de ácido *rac*-4-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-2-fluoro-benzoico

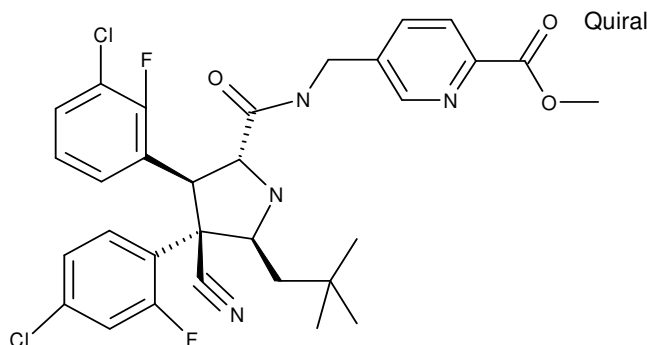


P. M. 618,49  $C_{31}H_{28}Cl_2F_3N_3O_3$

- 30 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 380**, el éster metílico del ácido *rac*-4-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-2-fluoro-benzoico (80,3 mg, 0,127 mmol) en THF (9 ml) se hizo reaccionar con hidróxido de litio hidratado (37,6 mg, 0,896 mmol) en agua (4,5 ml) para dar ácido *rac*-4-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-2-fluoro-benzoico como un sólido blanco liofilizado (76,5 mg, 97 %). EMAR( $ES^+$ ) *m/z* Calc.  $C_{31}H_{28}Cl_2F_3N_3O_3 + H$  [(M+H): 618,1533; hallado: 618,1533.
- 35

### Ejemplo 385

- 40 Preparación de éster metílico del ácido 5-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-piridin-2-carboxílico quiral



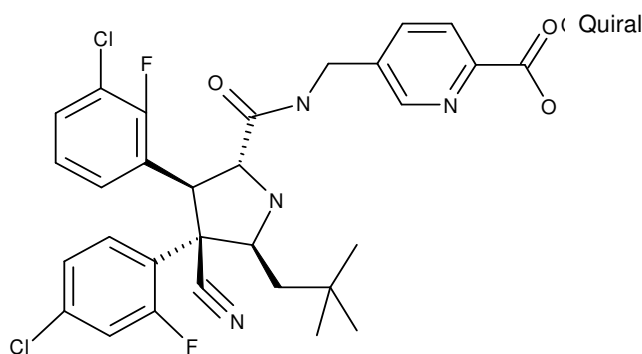
P. M. 615,51  $C_{31}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3$

5 5-cianopicolinato de etilo (1,0387 g, 5,9 mmol, BioNet) se combinó con metanol (60 ml) y Ni Raney (2 puntas de espátula llenas se le añadieron después de lavar con metanol en argón). A continuación se situó en hidrógeno a 345 kPa (50 psi) en un agitador PARR durante 18 h. La reacción se filtró a través de Celite y se lavó con metanol mientras se mantuvo en  $N_2$ . A continuación se purificó por cromatografía con gel de sílice con metanol y cloruro de metileno para dar 4-(aminometil)-2-fluorobenzoato de metilo (738,1 mg, 69 %) como un sólido blanquecino que se usó de inmediato.

15 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 379**, una mezcla de ácido (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (59,2 mg, 0,127 mmol) y 5-(aminometil)picolinato de metilo (64,4 mg, 0,388 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se trató con DIPEA (119 mg, 0,916 mmol), HOBt (34,2 mg, 0,253 mmol) y HBTU (96,1 mg, 0,253 mmol) a temperatura ambiente para dar éster metílico del ácido 5-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-piridin-2-carboxílico (30,7 mg, 39 %). EMAR( $ES^+$ ) *m/z* Calc.  $C_{31}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3 + H$  [( $M+H$ ): 615,1736; hallado: 615,1731.

### 20 Ejemplo 386

25 Preparación de ácido 5-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-piridin-2-carboxílico quiral



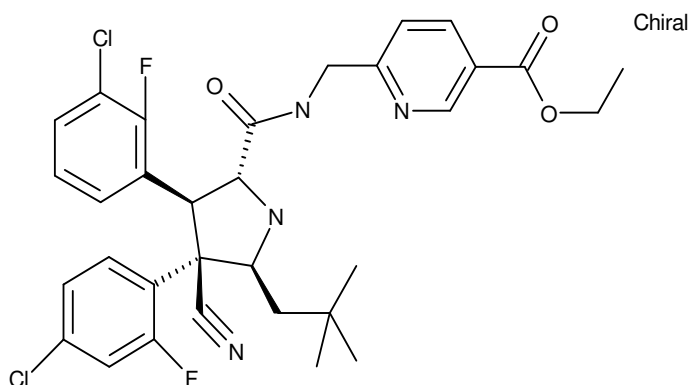
P. M. 601,49  $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$

30 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 380**, el éster metílico del ácido 5-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-piridin-2-carboxílico quiral (24,9 mg, 0,0405 mmol) en THF (3 ml) se trató con hidróxido de litio hidratado (12,0 mg, 0,286 mmol) en agua (1,5 ml). Se agitó a temperatura ambiente para dar ácido 5-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-piridin-2-carboxílico quiral como un sólido blanco liofilizado (25,4 mg, 100). RMS( $ES^+$ ) *m/z* Calc.  $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3 + H$  [( $M+H$ ):601,1580; hallado: 601,1579.

### 35 Ejemplo 387

40 Preparación de éster etílico del ácido 6-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-nicotínico quiral

Quiral

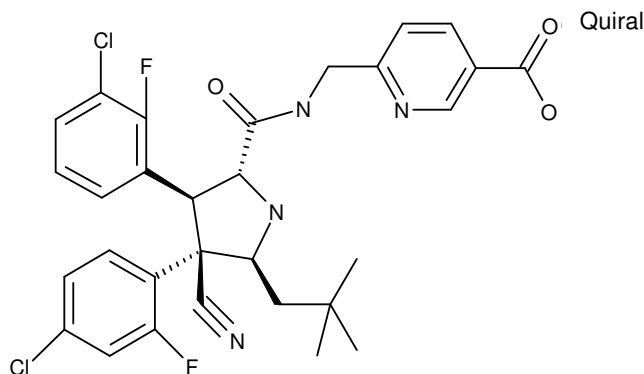


P. M. 629,54  $C_{32}H_{32}Cl_2F_2N_4O_3$

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 379**, el ácido (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral (60,9 mg, 0,130 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se hizo reaccionar con DIPEA (134 mg, 1,03 mmol), cloruro de 5-(etoxicarbonil)piridin-2-il)metanaminio (68,5 mg, 0,316 mmol, Chem-Impex), HOBT (34,0 mg, 0,252 mmol) y HBTU (93,5 mg, 0,247 mmol) a temperatura ambiente para dar éster etílico del ácido 6-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-nicotínico quiral como un sólido blanco, (81,3 mg, 99 %). EMAR(ES<sup>+</sup>) *m/z* Calc.  $C_{32}H_{32}Cl_2F_2N_4O_3 + H$  [(M+H): 629,1893; hallado: 629,1896.

#### Ejemplo 388

- 15 Preparación de ácido 6-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-nicotínico quiral



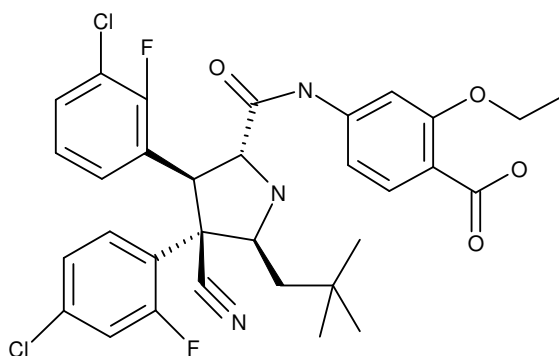
20

P. M.601,49  $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$

- 25 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 380**, el éster etílico del ácido 6-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-nicotínico quiral (73,8 mg, 0,117 mmol) en THF (8 ml) se combinó con hidróxido de litio hidratado (35,9 mg, 0,855 mmol) en agua (4 ml). Se agitó a temperatura ambiente para dar ácido 6-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-nicotínico quiral como un sólido blanco liofilizado (71,3 mg, 100 %). EMAR(ES<sup>+</sup>) *m/z* Calc.  $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3 + H$  [(M+H): 601,1580; hallado: 601,1581.

#### Ejemplo 389

- 30 Preparación de ácido rac-4-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-2-etoxi-benzoico



P. M. 630,52  $C_{32}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$

5 Una solución de ácido 2-etoxi-4-nitrobenzoico (2,035 g, 9,45 mmol, Aldrich) en metanol (40 ml) se trató con ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (583,3 mg, 3,07 mmol) y se calentó a reflujo en argón durante 17 h. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con  $Na_2CO_3$  saturado, agua y NaCl saturado y se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para dar 2-etoxi-4-nitrobenzoato de metilo (2,15 g, 101 %) como un sólido amarillo.

10 Una mezcla de 2-etoxi-4-nitrobenzoato de metilo (2,038 g, 9,05 mmol) y paladio sobre carbono (583 mg, 10 % en peso, Aldrich) en metanol (62 ml) se hizo reaccionar con hidrógeno a 276 kPa (40 psi) durante 18 h en el agitador PARR. Se filtró a través de Celite y se lavó con metanol en  $N_2$  y el filtrado se concentró para dar 4-amino-2-etoxibenzoato de metilo (1,672 g, 94 %) como un sólido marrón claro.

15 A una solución de ácido rac-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (60,8 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadieron DIPEA (89,0 mg, 0,69 mmol), 4-amino-2-etoxibenzoato de metilo (50,9 mg, 0,26 mmol) y HATU (90,8 mg, 0,24 mmol). (El ácido, DIPEA y HATU se le añadieron en tercios a intervalos de 20 min). Después de 90 min, la reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y cloruro de sodio saturado y se purificó por cromatografía con gel de sílice con acetato de etilo y hexanos para dar 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-2-etoxibenzoato de metilo racémico (90 mg, con impurezas sin importancia) como un aceite marrón claro.

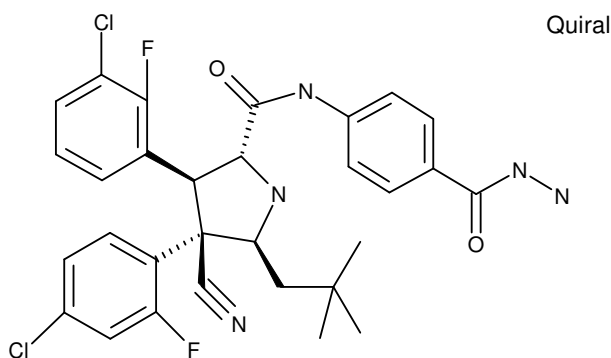
25 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 380**, una solución del 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-2-etoxibenzoato de metilo anterior (89,7 mg, ~0,13 mmol) en THF (8 ml) se trató con hidróxido de litio hidratado (40,9 mg, 0,974 mmol) en agua (4 ml) y se calentó a 70 °C durante 3 h y a continuación se agitó a temperatura ambiente para dar ácido rac-4-[[2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-etoxi-benzoico como un sólido blanco liofilizado (33,5 mg., 38 %) después de purificación con HPLC.

30

EMAR( $ES^+$ ) *m/z* Calc.  $C_{32}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4+H [(M+H)]$ : 630,1733; hallado: 630,1733.

### Ejemplo 390

35 Preparación de (4-hidrazinocarbonil-fenil)-amida del ácido (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral



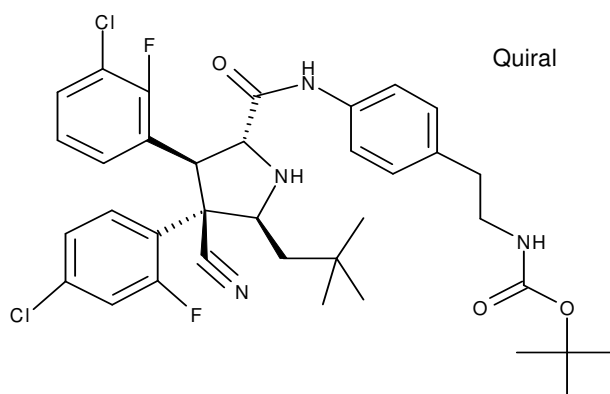
P. M. 600,50  $C_{30}H_{29}Cl_2F_2N_5O_2$

40

A una solución de ácido (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral (52,7 mg, 0,113 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadieron DIPEA (71,2 mg, 0,55 mmol), 4-aminobenzhidrazida (33,1 mg, 0,22 mmol, Aldrich) y HATU (72,3 mg, 0,19 mmol). (El ácido, DIPEA y HATU se le añadieron en tercios a intervalos de 20 min). Después de 90 minutos la reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y cloruro de sodio saturado y se purificó por HPLC con acetonitrilo y agua (con TFA 0,1 % v/v) para dar (4-hidrazinocarbonil-fenil)-amida del ácido (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral (45,7 mg., 67,5 %) como un sólido blanco. EMAR(ES<sup>+</sup>) *m/z* Calc. C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H): 600,1739; hallado: 600,1737.

### 10 Ejemplo 391

Preparación de éster *tert*-butílico del ácido [2-(4-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-fenil)-etil]-carbámico quiral

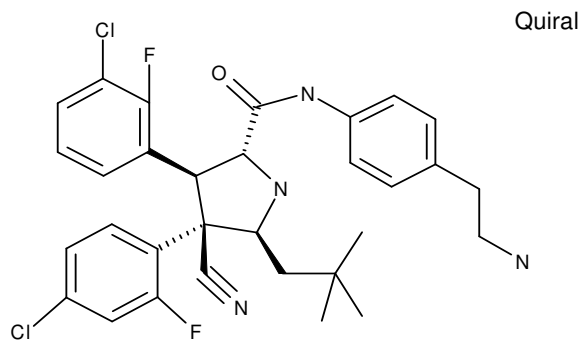


P. M.685,65 C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

A una solución de ácido (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral (51,1 mg, 0,11 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadieron DIPEA (71,2 mg, 0,55 mmol), éster *tert*-butílico del ácido [2-(4-amino-fenil)-etil]-carbámico (52,3 mg, 0,22 mmol, Chem-Impex) y HATU (77,8 mg, 0,20 mmol) (el ácido, DIPEA y HATU se le añadieron en tercios a intervalos de 20 min). Después de 90 min, la reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y cloruro de sodio saturado y se purificó por cromatografía con gel de sílice con acetato de etilo y *n*-hexanos para dar éster *tert*-butílico del ácido [2-(4-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-fenil)-etil]-carbámico quiral (40,6 mg., 54,2 %) como un sólido blanco liofilizado. EMAR(ES<sup>+</sup>) *m/z* Calc. C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H): 685,2519; hallado: 685,2517.

### 30 Ejemplo 392

Preparación de [4-(2-amino-etil)-fenil]-amida del ácido (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral



P. M.585,53 C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O

Una solución de 4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)fenetilcarbamato de *tert*-butilo (77,3 mg, 0,113 mmol) en diclorometano (3 ml) se trató con ácido trifluoroacético (2,23 g, 19,6 mmol) y se agitó en argón. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con carbonato de sodio saturado, agua y salmuera para dar [4-(2-

amino-etil)-fenil]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral (40,6 mg, 54,2 %) como un sólido blanco liofilizado.

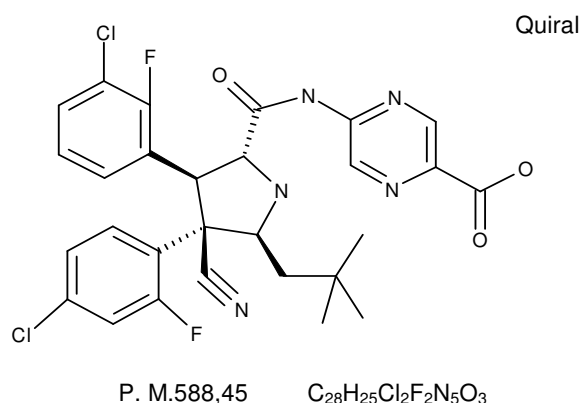
EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 585,19, hallado: 585,1.

5

### Ejemplo 393

Preparación de ácido 5-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-pirazin-2-carboxílico quiral

10



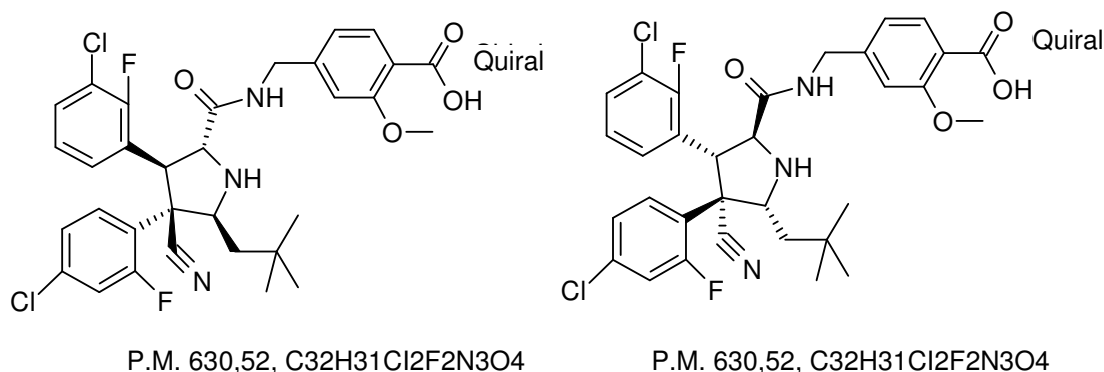
15 Una solución de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (79,9 mg, 0,171 mmol) en diclorometano (3 ml) se trató con DIPEA (89,0 mg, 0,685 mmol) y cloruro difenilfosfínico (103 mg, 0,428 μmol, Aldrich) y se agitó durante 30 min en argón antes de que se añadiera éster etílico del ácido 5-amino-pirazin-2-carboxílico (30,4 mg, 0,173 mmol, Ark Pharm) y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se extrajo con H<sub>2</sub>O. La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat., H<sub>2</sub>O, y NaCl sat. y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo y n-hexanos para dar 5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)pirazin-2-carboxilato de etilo (27,6 mg, 26 %) que se usó en la siguiente etapa.

25 A una solución de 5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)pirazin-2-carboxilato de etilo (27,6 mg, 0,0448 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadieron sulfuro de dimetilo (846 mg, 0,0136 mmol) y bromuro de aluminio (64,5 mg, 0,242 mmol). La mezcla se agitó en argón durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo (2ml), EtOAc (10 ml) y agua (10 ml) y se agitó durante varios minutos. Después de que se añadiera más acetato de etilo (50 ml), la capa orgánica se separó y se lavó con cloruro de amonio saturado (10 ml), agua (10 ml) y cloruro de sodio sat. (10 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró y se purificó por cromatografía con gel de sílice con metanol y diclorometano para dar ácido 5-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-pirazin-2-carboxílico quiral como un sólido blanquecino liofilizado (19,7 mg, 74 %). EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 588,13, hallado: 588,0.

### 35 Ejemplo 394

Preparación de ácido 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)metil)-2-metoxi-benzoico quiral y ácido 4-(((2S,3R,4S,5R)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-2-metoxi-benzoico quiral

40

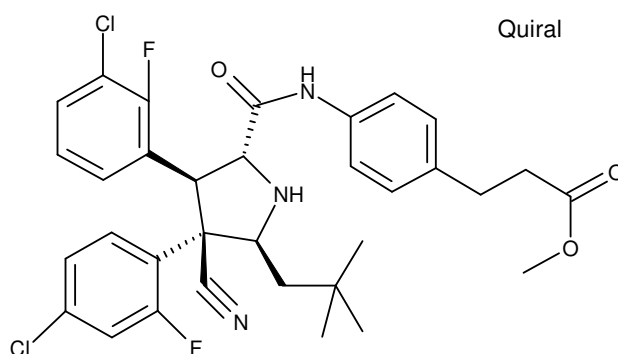




La mezcla de ácido rac-4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-2-metoxi-benzoico (60 mg, 0,095 mmol) se separó por SFC, CH<sub>3</sub>OH al 25 % en una columna prep. Diacel AD para dar ácido 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)metil)-2-metoxi-benzoico quiral (24,1 mg., 40,2 %) como un sólido blanco liofilizado. EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 630,17, hallado: 630,2 y ácido 4-(((2S,3R,4S,5R)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-2-metoxi-benzoico quiral (23,5 mg., 39,2 %) como un sólido blanco liofilizado. EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)+]: 630,17, hallado: 630,2

### 10 Ejemplo 395

Preparación de 3-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)fenil)propanoato de metilo quiral



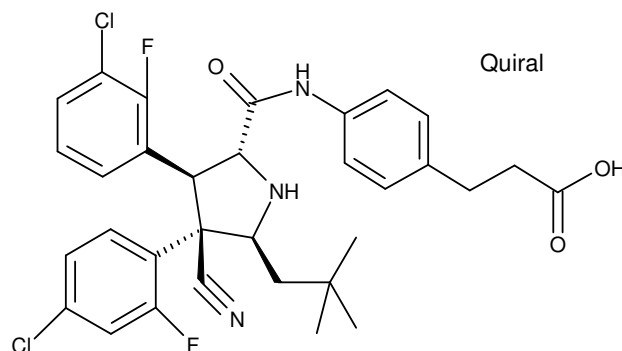
P. M.628,55, C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Se añadió cloruro de tionilo (2,5 ml, 4,08 g, 34,3 mmol) a metanol anhidro agitado (10 ml) a 0 °C. Después de 20 min, se añadió ácido 3-(4-aminofenil)propiónico (1,7 g, 10,3 mmol, Trans World Chemicals) y la mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat., agua, y NaCl sat., se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar 3-(4-aminofenil)propanoato de metilo (1,80 g, 97 %) como un sólido marrón claro.

A una solución de ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral (80,6 mg, 0,172 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadieron DIPEA (89,0 mg, 0,685 mmol) y cloruro difenilfosfínico (106 mg, 0,437 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min en argón antes de que se añadiera 3-(4-aminofenil)propanoato de metilo (33,4 mg, 0,186 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat., agua y salmuera. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el material bruto se purificó por cromatografía con gel de sílice con acetato de etilo y n-hexanos para dar 3-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)fenil)propanoate de metilo quiral (104,2 mg, 96 %) como un sólido blanco. EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 628,19, hallado: 628,1.

### 35 Ejemplo 396

Preparación de ácido 3-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)fenil)propanoico quiral



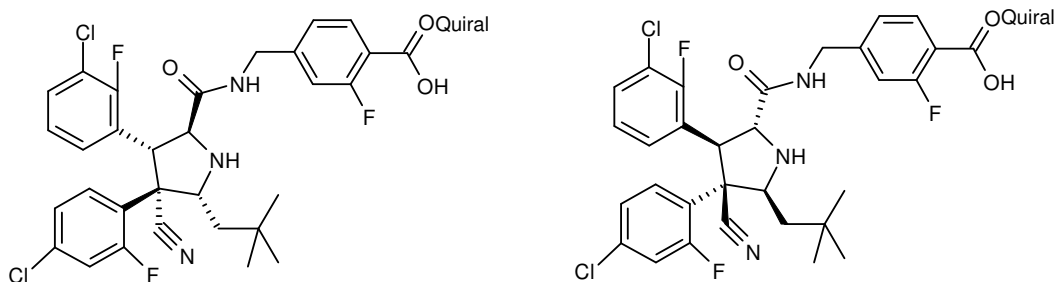
P. M. 614,52 C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Una solución de 3-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)fenil)propanoato de metilo quiral (58,8 mg, 0,0936 mmol) en THF (5 ml) se trató con hidróxido de litio monohidratado (15,7 mg, 0,374 mmol) en agua (2,5 ml) y se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se trató a continuación con HCl 1 N a pH 3-4, se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar ácido 3-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)fenil)propanoico quiral (57,7 mg, 100 %) como un sólido blanco. EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 614,17, hallado: 614,2.

### 10 Ejemplo 397

Preparación de ácido 4-(((2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)metil)-2-fluorobenzoico quiral y ácido 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)metil)-2-fluorobenzoico quiral

15



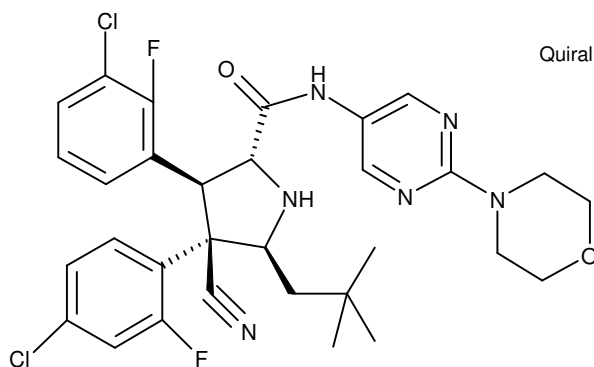
P. M. 618,49 C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

20 La mezcla de ácido 4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-metil)-2-fluoro-benzoico (71,1 mg, 0,115 mmol) se separó por SFC, CH<sub>3</sub>OH al 40 % en una columna prep. Whelk-01 R,R para dar ácido 4-(((2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)metil)-2-fluorobenzoico quiral (29,4 mg., 41,4 %) como un sólido blanco liofilizado. EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 618,15, hallado: 618,2 y ácido 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)metil)-2-fluorobenzoico quiral (29,7 mg., 41,8 %) como un sólido blanco liofilizado. EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 618,15, hallado: 618,2.

25

### Ejemplo 398

30 Preparación de (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-N-(2-morfolinopirimidin-5-il)-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida quiral



35

P. M. 629,54 C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

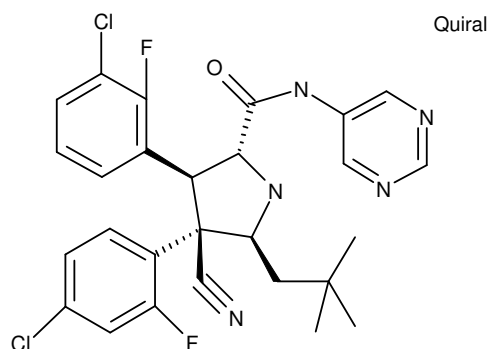
Una solución de ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral (59,9 mg, 0,128 mmol) en diclorometano (3 ml) se trató con DIPEA (66,8 mg, 0,514 mmol) y cloruro difenilfosfínico (75,8 mg, 0,314 mmol) y se agitó durante 20 min en argón. Se añadió 2-morfolin-4-ilpirimidin-5-amina (23,4 mg, 0,130 mmol, Atlantic Research). Después de agitar 2,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat., agua y salmuera. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el material bruto se purificó por cromatografía con gel de sílice con acetato de etilo y n-hexanos para dar (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-N-(2-morfolinopirimidin-5-il)-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida quiral (78,4 mg., 97,2 %) como un sólido blanco. EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]:

40

629,19, hallado: 629,2.

**Ejemplo 399**

- 5 Preparación de (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentil-N-(pirimidin-5-il)pirrolidin-2-carboxamida quiral



10

P. M.544,44, C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O

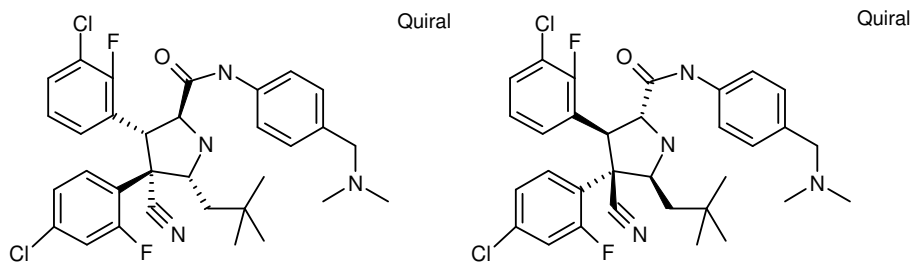
15

Una solución de ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral (39,4 mg, 84,3 μmol) en diclorometano (3 ml) se hizo reaccionar con DIPEA (44,5 mg, 0,343 mmol) y cloruro difenilfosfínico (49,7 mg, 0,210 mmol) y se agitó durante 20 min en argón. Se añadió pirimidin-5-amina (8,3 mg, 0,0829 mmol, Ark Pharm) y se agitó 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua a continuación con NaHCO<sub>3</sub> sat., agua, y NaCl sat. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el material bruto se purificó por cromatografía con gel de sílice con acetato de etilo y n-hexanos dando (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentil-N-(pirimidin-5-il)pirrolidin-2-carboxamida quiral (35,7 mg., 77 %) como un sólido blanco liofilizado. EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 544,14, hallado: 544,0.

20

**Ejemplo 400**

- 25 Preparación de (4-dimetilaminometil-fenil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral y (4-dimetilaminometil-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



30

P. M. 544,44 C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O

35

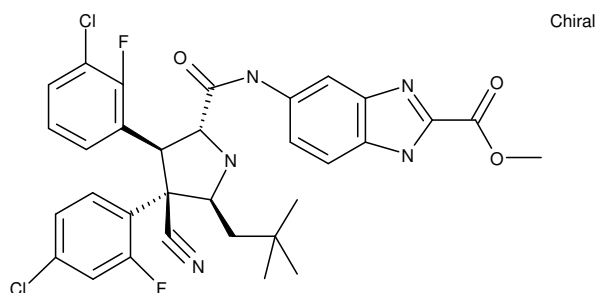
La mezcla de rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-N-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida (41 mg, 0,0684 mmol) se separó por SFC, CH<sub>3</sub>OH al 55 % en una columna prep. Whelk-01 R,R para dar (4-dimetilaminometil-fenil)-amida del ácido (2S,3R,4S,5R)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral (17,3 mg., 42,2 %) como un sólido amarillo claro liofilizado, EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 599,21, hallado: 599,2 y (4-dimetilaminometil-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (15,9 mg., 38,8 %) como un sólido amarillo claro liofilizado, EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 599,21, hallado: 599,2.

40

**Ejemplo 401**

Preparación de 5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxilato de metilo quiral

Quiral

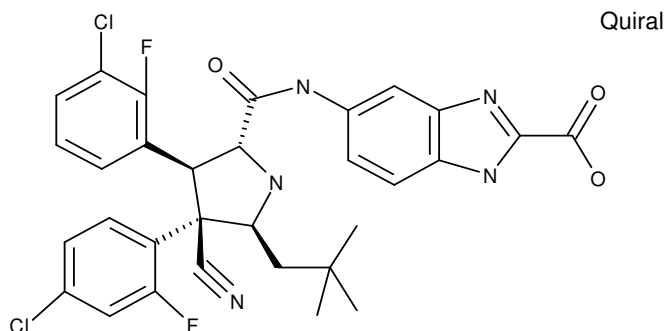


P. M. 640,52 C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

- 5 Una solución de ácido (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral (60,3 mg, 0,129 mmol) en diclorometano (3 ml) se hizo reaccionar con DIPEA (66,8 mg, 0,514 mmol) y cloruro difenilfosfínico (75,7 mg, 0,320 mmol) y se agitó durante 20 min en argón. Se añadió éster metílico del ácido 5-amino-1*H*-benzoimidazol-2-carboxílico (25,7 mg, 0,134 mmol, Biofine) y se agitó 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se extrajo con agua a continuación con NaHCO<sub>3</sub> sat., agua, y salmuera. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el material bruto se purificó por cromatografía con gel de sílice con acetato de etilo y *n*-hexanos dando un sólido blanco liofilizado, 5-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxilato de metilo quiral (43 mg, 52 %). EM (ES<sup>+</sup>) *m/z* Calc.: [(*M*+*H*)<sup>+</sup>]: 640,16, hallado: 640,1.

#### 15 Ejemplo 402

Preparación de ácido 5-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxílico quiral



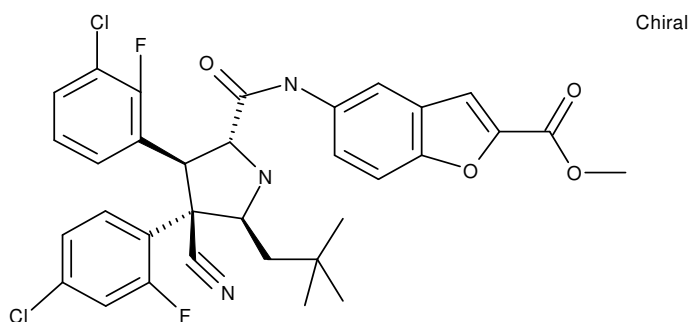
P. M. 626,50 C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

- 20 Una solución de 5-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxilato de metilo quiral (84,4 mg, mmol) en THF (6 ml) se hizo reaccionar con hidróxido de litio monohidratado (22,9 mg, 0,545mmol) en agua (3 ml) y se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se trató con HCl 1 N (0,37 ml, pH 3-4) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se liofilizó para dar ácido 5-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxílico quiral (36 mg, 43,6 %) como un sólido blanco, EM (ES<sup>+</sup>) *m/z* Calc.: [(*M*+*H*)<sup>+</sup>]: 626,15, hallado: 626,0.

#### Ejemplo 403

- 35 Preparación de 5-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)benzofuran-2-carboxilato de metilo quiral

Quiral

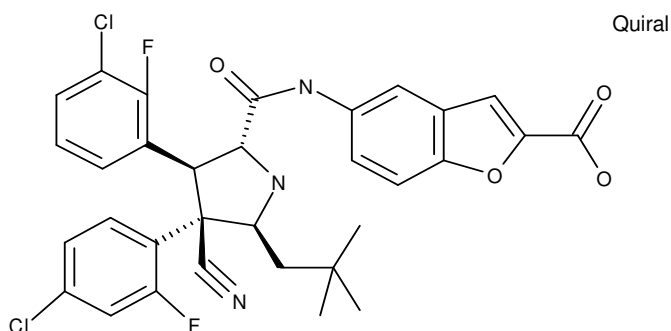


P. M. 640,52  $C_{33}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4$

- 5 Una solución de ácido (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral (60,9 mg, 0,130 mmol) en diclorometano (3 ml) se hizo reaccionar con DIPEA (66,8 mg, 0,517 mmol) y cloruro difenilfosfínico (75,8 mg, 0,320 mmol) y se agitó durante 20 min en argón. Se añadió éster metílico del ácido 5-amino-benzofuran-2-carboxílico (26,0 mg, 0,136 mmol, Biofine,) y se agitó 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el material bruto se purificó por cromatografía con gel de sílice con acetato de etilo y n-hexanos dando 5-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)benzofuran-2-carboxilato de metilo quiral (46,2 mg., 55,4 %) como un sólido blanco. EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 640,15, hallado: 640,0.

#### 15 Ejemplo 404

Preparación de ácido 5-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)benzofuran-2-carboxílico quiral

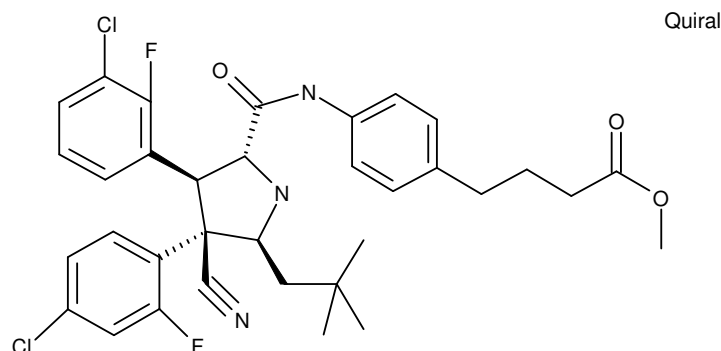


P. M. 626,49  $C_{32}H_{27}Cl_2F_2N_3O_4$

- 20  
25 Una solución de 5-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)benzofuran-2-carboxilato de metilo quiral (80,7 mg, 0,126 mmol) en THF (6 ml) se hizo reaccionar con hidróxido de litio monohidratado (222,3 mg, 0,531 mmol) en agua (3 ml) y se agitó a t.a. durante 3 h. La reacción se trató con HCl 1 N (pH 3-4) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se liofilizó para dar ácido 5-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)benzofuran-2-carboxílico quiral (74,3 mg, 94,1 %) como un sólido blanco. EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 626,13, hallado: 626,2.

#### 30 Ejemplo 405

- 35 Preparación de 4-(4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)fenil)butanoato de metilo quiral



P. M. 642,58,  $C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

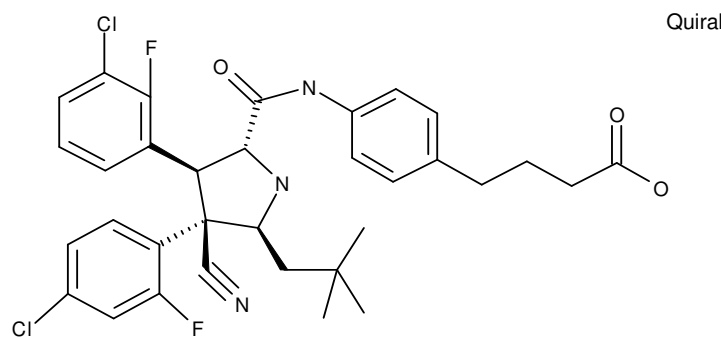
5 Se añadió cloruro de tionilo (2,5 ml, 4,08 g, 34,3 mmol) a metanol anhidro agitado (10 ml) a 0 °C. Después de 20 min, se añadió ácido 4-(4-aminofenil)butírico (1,85 g, 10,3 mmol, Aldrich) y la mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con  $NaHCO_3$  sat., agua, y  $NaCl$  sat., se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró para dar 4-(4-aminofenil)butanoato de metilo (1,88 g, 94 %) como un sólido marrón claro.

10 A una solución de ácido (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral (60,9 mg, 0,130 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadieron DIPEA (66,8 mg, 0,514 mmol) y cloruro difenilfosfínico (78,2 mg, 0,324 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min en argón antes de que se añadiera 4-(4-aminofenil)butanoato de metilo (24,7 mg, 0,128 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se extrajo con agua a continuación con  $NaHCO_3$  sat., agua, y  $NaCl$  sat. Después de secar sobre  $Na_2SO_4$  el material bruto se purificó por cromatografía con gel de sílice con acetato de etilo y n-hexanos dando 4-(4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)fenil)butanoato de metilo quiral (79,2 mg., 96 %) como un sólido blanco. EM ( $ES^+$ ) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 642,2, hallado: 642,1.

20 **Ejemplo 406**

Preparación de ácido 4-(4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)fenil)butanoico quiral

25

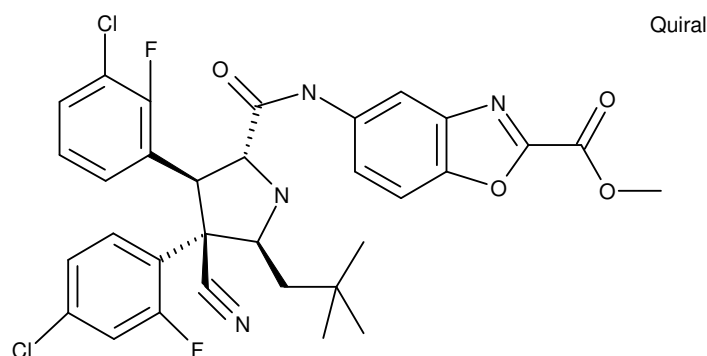


P. M. 628,55  $C_{33}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$

30 Una solución de 4-(4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)fenil)butanoato de metilo quiral (70,5 mg, 0,110 mmol) en THF (5 ml) se trató con hidróxido de litio monohidratado (18,5 mg, 0,441 mmol) en agua (2,5 ml) y se agitó a t.a. durante 16 h. La reacción se trató con  $HCl$  1 N (pH 5) y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua a continuación cloruro de sodio sat., se secó con sulfato de sodio, se filtró y se liofilizó para dar ácido 4-(4-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)fenil)butanoico quiral (67 mg, 97,2 %) como un sólido blanco liofilizado. EM ( $ES^+$ ) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 628,19, hallado: 628,1.

35 **Ejemplo 407**

40 Preparación de 5-((2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)benzo[d]oxazol-2-carboxilato de metilo quiral



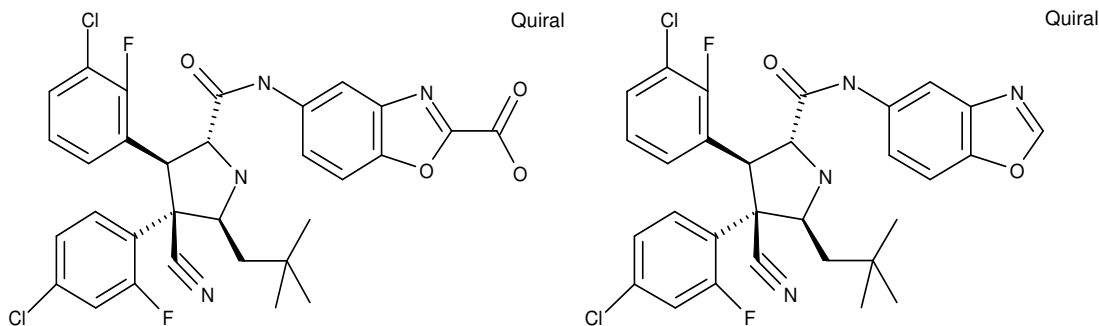
P. M. 641,51,  $C_{32}H_{28}Cl_2F_2N_4O_4$

- 5 Una solución de ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral (59,8 mg, 0,128 mmol) en diclorometano (3 ml) se trató con DIPEA (66,8 mg, 0,517 mmol) y cloruro difenilfosfínico (80,7 mg, 0,341 mmol) y se agitó durante 20 min en argón. Se añadió éster metílico del ácido 5-amino-benzooxazol-2-carboxílico (25,8 mg, 134  $\mu$ mol, JW PharmLab) y se agitó 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> sat., agua y salmuera. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> el material bruto se purificó por cromatografía con gel de sílice con acetato de etilo y n-hexanos dando
- 10 5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)benzo[d]oxazol-2-carboxilato de metilo quiral (73,7 mg., 89,8 %) como un sólido blanco liofilizado. EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 641,15, hallado: 641,2.

#### 15 Ejemplo 408

Preparación de ácido 5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)benzo[d]oxazol-2-carboxílico quiral y (2R,3S,4R,5S)-N-(benzo[d]oxazol-5-il)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida quiral

20



P. M. 627,48  $C_{31}H_{26}Cl_2F_2N_4O_4$

P. M. 583,47  $C_{30}H_{26}Cl_2F_2N_4O_2$

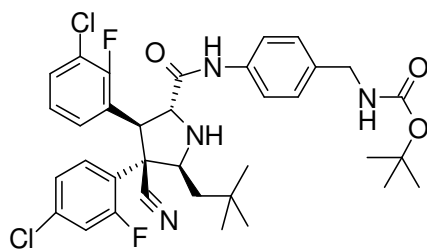
- 25 Una solución de 5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)benzo[d]oxazol-2-carboxilato de metilo quiral (64,5 mg, 0,101 mmol) en THF (5 ml) se hizo reaccionar con hidróxido de litio monohidratado (17,1 mg, 0,407 mmol) en agua (2,5 ml) y se agitó a t.a. durante 4,5 h. La mezcla de reacción se trató con HCl 1 N (pH 5-6) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se purificó por cromatografía con gel de sílice con cloruro de metileno y metanol para dar ácido 5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)benzo[d]oxazol-2-carboxílico quiral (7,8 mg., 12,4 %), un sólido blanco liofilizado. EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 627,13, hallado: 627,2 y (2R,3S,4R,5S)-N-(benzo[d]oxazol-5-il)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida quiral (38,3 mg., 65,3 %) como un sólido blanco liofilizado. EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 583,14, hallado: 583,2.

35

#### Ejemplo 409

Preparación de éster *terc*-butílico del ácido rac-(4-((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-bencil)-carbámico

40

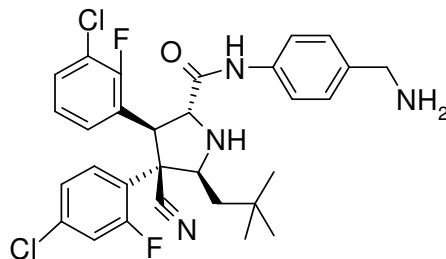


P. M. 671,62, C35H38Cl2F2N4O3

5 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxílico (20,0 mg) en diclorometano (5 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (33 mg) y 4-aminobencilcarbamato de *tert*-butilo (57,0 mg, 0,256 mmol, Array) seguido de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-aza-benzotriazol-1-il)urano (HATU) (29 mg, Chem-Impex) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min; Se añadió otra parte de N,N-diisopropiletilamina (33 mg), ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxílico (20,0 mg) y HATU (29 mg) y se continuó con la agitación durante 30 min antes de la adición de la última parte de N,N-diisopropiletilamina (33 mg), ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxílico (20,0 mg) y HATU (29 mg). 1 h después, la mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml), se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. (2x15 ml), agua (2 × 15 ml) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, EtOAc del 4 % al 50 % en hexanos) para dar éster *tert*-butílico del ácido rac-(4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-bencil)-carbámico como un sólido blanquecino (82,8mg, 96 %). EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [(M+H)<sup>+</sup>]: 671,2362, hallado: 671,2360.

**Ejemplo 410**

20 Preparación de (4-aminometil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



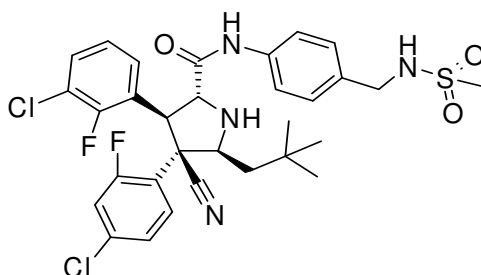
25 P. M. 571,50, C30H30Cl2F2N4O

30 A una solución de rac-4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)bencilcarbamato de *tert*-butilo (64 mg, ejemplo XC31) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (5,92 g, 4 ml) y la reacción se agitó a 0 C durante 1,5 h. La mezcla de reacción bruta se concentró a vacío y se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml) y se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. (2x15 ml), agua (2 × 15 ml) y se concentró para dar (4-aminometil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (54,3 mg, 99 %). EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O [(M+H)<sup>+</sup>]: 571,1838, hallado: 571,1837.

**Ejemplo 411**

Preparación de [4-(metanosulfonilamino-metil)-fenil]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



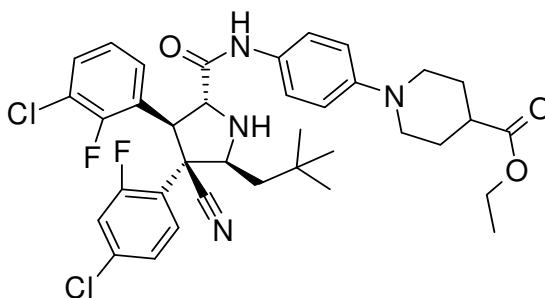


P. M. 649,59, C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

5 Una solución de rac-(2R,3S,4R,5S)-N-(4-(aminometil)fenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida (21,0 mg, 0,0367 mmol, ejemplo XJ-2) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) se trató con cloruro de metanosulfonilo (8,5 mg, 5,78 μl, 0,0742 μmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml), se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. (2x15 ml), agua (2 × 15 ml) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, MeOH del 1 % al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar rac-[4-(metanosulfonilamino-metil)-fenil]-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanquecino (17,6 mg, 73 %). EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 649, hallado: 649.

#### Ejemplo 412

15 Preparación de éster etílico del ácido 1-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-fenil]-piperidin-4-carboxílico

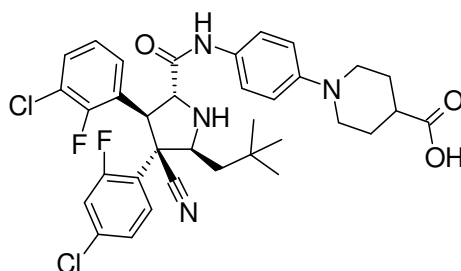


P. M. 697,66, C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

20 A una solución agitada de ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxílico (20,0 mg) en diclorometano (5 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (33 mg) y 1-(4-aminofenil)piperidin-4-carboxilato de etilo (63,8 mg, 0,257 mmol, Bionet Research Intermediates) seguido de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-aza-benzotriazol-1-il)uranio (HATU) (29 mg, Chem-Impex) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió otra parte de N,N-diisopropiletilamina (33 mg), ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxílico (20,0 mg) y HATU (29 mg) y se continuó con la agitación durante 30 min antes de la adición de la última parte de N,N-diisopropiletilamina (33 mg), ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxílico (20,0 mg) y HATU (29 mg). 1 h después, la mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml), se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. (2 × 15 ml), agua (2 × 15 ml) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, EtOAc del 4 % al 50 % en hexanos) para dar éster etílico del ácido 1-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-fenil]-piperidin-4-carboxílico como un sólido blanquecino (86,9 mg, 97 %). EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 697, hallado: 697.

#### 35 Ejemplo 413

Preparación de ácido 1-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-fenil]-piperidin-4-carboxílico

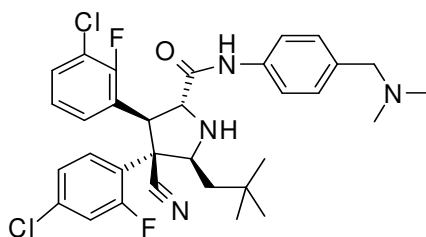


P. M. 669,60, C35H36Cl2F2N4O3

5 A una solución de 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)fenil)piperidin-4-carboxilato de etilo (75 mg, 0,108 mmol) en THF (4 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (19,2 mg, 0,458 mmol) en agua (2 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h antes de que se neutralizara con HCl 1 N. Se diluyó a continuación con EtOAc, se lavó con agua (2 × 10 ml), salmuera (2 × 10 ml), se secó y se evaporó para dar ácido 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil)-piperidin-4-carboxílico como un sólido blanco (76 mg, 100 %). EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 669, hallado: 669.

**Ejemplo 414**

15 Preparación de (4-dimetilaminometil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

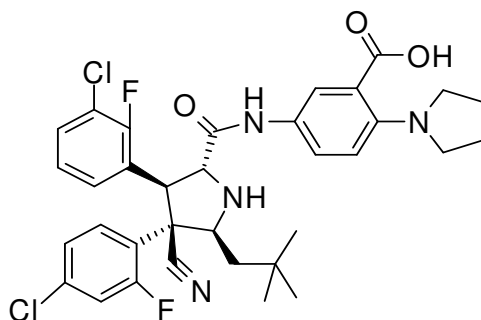


P. M. 599,56, C32H34Cl2F2N4O

20 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxílico (60 mg, 0,128 mmol) en diclorometano (5,00 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (100 mg) y 4-((dimetilamino)metil)anilina (29,8 mg, 0,198 mmol) seguido de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-aza-benzotriazol-1-il)uranio (HATU) (90,3 mg, 0,237 mmol, Chem-Impex) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml), se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. (2 × 15 ml), agua (2 × 15 ml) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, EtOAc del 4 % al 50 % en hexanos) para dar (4-dimetilaminometil-fenil)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como sólido blanco (54,1 mg, 70 %). EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 599, hallado: 599.

**Ejemplo 415**

30 Preparación de ácido rac-5-[[2-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-pirrolidin-1-il-benzoico



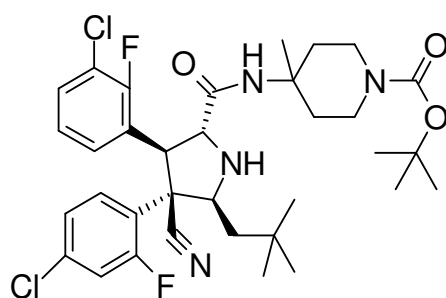
P. M. 655,58, C34H34Cl2F2N4O3

35

5 A una solución agitada de ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxílico (60 mg, 0,128 mmol) en diclorometano (5,00 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (99,6mg,0,770 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-aza-benzotriazol-1-il)urano (HATU) (90,3 mg,0,237 mmol, Chem-Impex) seguido de ácido 5-amino-2-(pirrolidin-1-il)benzoico (38,5 mg, 0,187 mmol, Array). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml), se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. (2 × 15 ml), agua (2 × 15 ml) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 8 g, MeOH del 0,5 % al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar ácido rac-5-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-pirrolidin-1-il-benzoico como sólido blanco (14,6 mg, 15,4 %). EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 655, hallado: 655.

#### Ejemplo 416

15 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-4-metil-piperidin-1-carboxílico



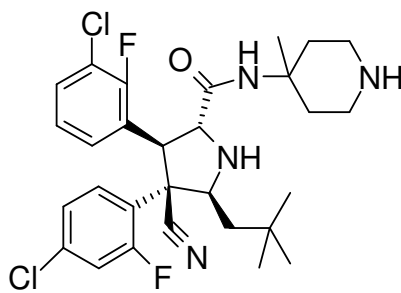
P. M. 663,64, C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

20 A una solución agitada de ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxílico racémico (48,2 mg, 0,103 mmol) en diclorometano (8 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (72,7 mg, 98,3 μl, 563 μmol, eq: 6) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-aza-benzotriazol-1-il)urano (HATU) (64,2 mg, 0,169 mmol) seguido de 4-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (20,1mg, 0,0938 mmol, Astatech). La mezcla de reacción se agitó a partir de las 2:00 p.m. durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml), se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. (15 ml), agua (2 × 15 ml) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, EtOAc del 5 % al 70 % en hexanos) para dar éster *terc*-butílico del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-4-metil-piperidin-1-carboxílico como un sólido blanco. EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 663, hallado: 663.

30

#### Ejemplo 417

35 Preparación de (4-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



P. M.563,52, C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O

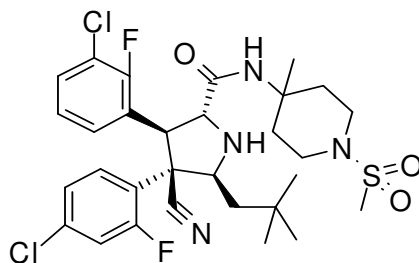
40 A una solución agitada de 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo racémico (27,0 mg, 0,0407 mmol, ejemplo 386) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (4,44 g, 3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0~5 C durante 2,5 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml), se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. (15 ml), agua (2 × 15 ml) y se evaporó para dar (4-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco. EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 563, hallado: 563.

45

**Ejemplo 418**

Preparación de (1-metanosulfonyl-4-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

5



P. M. 641,61, C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

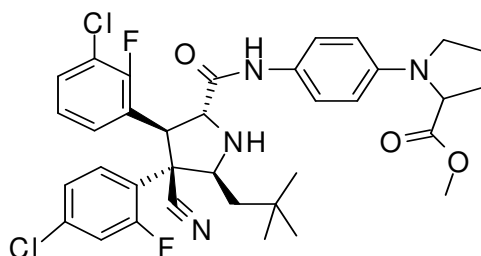
Una solución de (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-N-(4-metilpiperidin-4-il)-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida racémica (20,5 mg, 0,0364  $\mu$ mol, ejemplo 387) se trató con trietilamina (24,8 mg, 0,245 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonylo (8,5 mg, 0,0742 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml), se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. (2  $\times$  15 ml), agua (2  $\times$  15 ml) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, EtOAc del 10 % al 100 % /hexano) para dar (1-metanosulfonyl-4-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco (20,5 mg, 88 %). EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 641, hallado: 641.

15

**Ejemplo 419**

Preparación de 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)fenil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo

20



P. M. 669,60, C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

25

A una solución agitada de ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxílico (60 mg, 0,128 mmoles) en diclorometano (6 ml) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (104 mg, 140  $\mu$ l, 0,802 mmol) y clorhidrato de 1-(4-aminofenil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (50,2 mg, 0,196 mmol, Beta Pharma) seguido de hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-aza-benzotriazol-1-il)urano (HATU) (90,3 mg, 0,237 mmoles, Chem-Impex) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml), se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. (2  $\times$  15 ml), agua (2  $\times$  15 ml) y se evaporó. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4 g, EtOAc del 5 % al 100 % en hexanos) para dar 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)fenil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (72,4 mg, 84 %) como un sólido blanco. EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 669, hallado: 669.

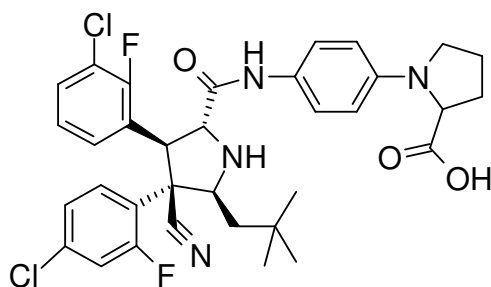
30

35

**Ejemplo 420**

Preparación de ácido 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)fenil)pirrolidin-2-carboxílico

40

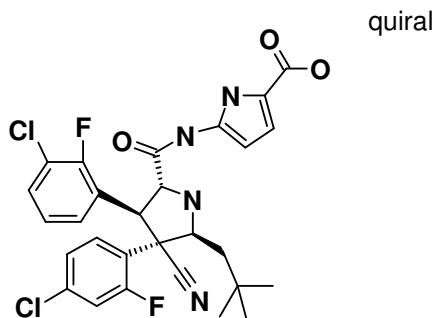
P. M. 655,58, C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

5 A una solución de 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)fenil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (61,2 mg, 0,091,4 mmol, ejemplo 11) en THF (4,00 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidratado (22,6 mg, 0,539 mmol) en agua (2,00 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h antes de que se neutralizara con HCl 1 N. Se diluyó a continuación con EtOAc, se lavó con agua (2 × 10 ml), salmuera (2 × 10 ml), se secó y se evaporó para dar ácido 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-

10 carboxamido)fenil)pirrolidin-2-carboxílico como un sólido blanco. EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 655, hallado: 655.

**Ejemplo 421**

15 Preparación de ácido 5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-1H-pirrol-2-carboxílico quiral

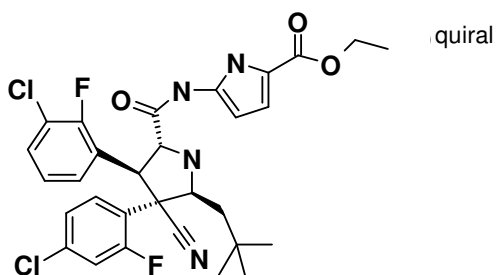
P. M. 575,45 C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

20 Una mezcla de éster etílico del ácido 5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-1H-pirrol-2-carboxílico quiral (38 mg, 0,036 mmol) se disolvió en EtOH (4 ml) y se añadió KOH 2 N (2 ml) y se agitó 3 horas a 60 °C, a continuación se incrementó el calor hasta 80 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, a continuación se concentró a presión reducida. El compuesto se purificó por RP-HPLC (20 %-95 % de acetonitrilo/agua) para proporcionar sal trifluoroacetato de ácido 5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-1H-pirrol-2-carboxílico quiral (5 mg, 13,8 %) como un polvo blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 575,1423, hallado: 575,1427.

25

**Ejemplo 422**

30 Preparación de éster etílico del ácido 5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-1H-pirrol-2-carboxílico quiral



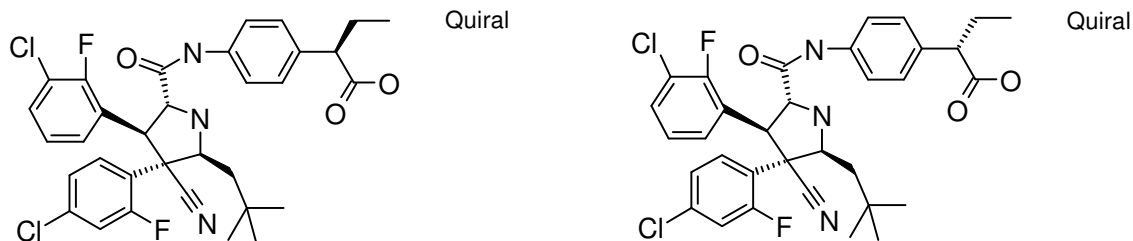
35

P. M. 603,50  $C_{30}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3$ 

Una mezcla de ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral (200 mg, 0,428 mmol), 5-amino-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (180 mg, 1,17 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 200 mg, 0,526 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,4 ml, 2,29 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (4 ml) y THF (4 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó a continuación con  $CH_2Cl_2$  y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, a continuación se concentró a presión reducida. El compuesto se purificó por RP-HPLC (20 %-95 % de acetonitrilo/agua) para proporcionar éster etílico del ácido 5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-1H-pirrol-2-carboxílico quiral (42 mg, 16,3 %) como un polvo blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{30}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3 + H [(M+H)^+]$ : 603,1736, hallado: 603,1736.

**Ejemplo 423**

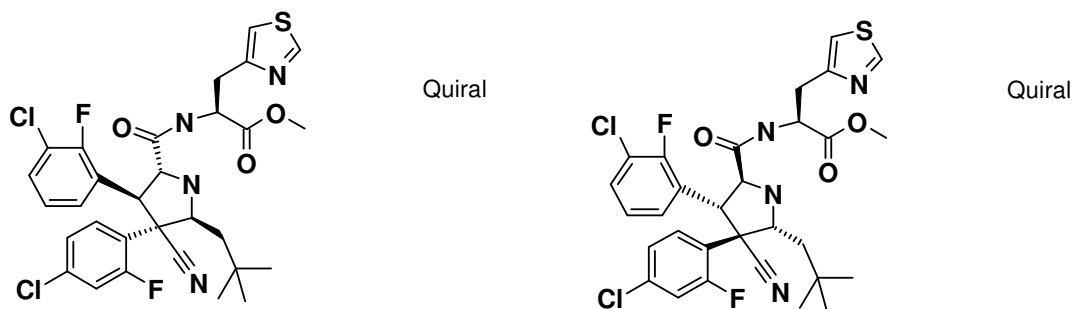
Preparación de ácido (R)-2-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-fenil]-butírico quiral y ácido (S)-2-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-fenil)-butírico quiral

P. M. 628,55  $C_{33}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$ 

Una mezcla de ésteres metílicos del ácido 2-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-fenil]-butírico diastereoméricos (370 mg, 0,576 mmol) se disolvió en THF (15 ml) y metanol (5 ml), a continuación se añadió LiOH 2 N (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). La fase orgánica se separó, a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar producto bruto. Se purificó por SFC (MeOH al 30 %, 10 MPa (100 bar), 30 °C, 2 ml/min) para proporcionar ácido (R)-2-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-fenil]-butírico quiral como un sólido blanquecino (80,5 mg, 22,2 %) EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{33}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 628,1940, hallado: 628,1942, y ácido (S)-2-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-fenil]-butírico quiral (50,1 mg, 16,0 %) como un polvo blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{33}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3 + H [(M+H)^+]$ : 628,1940, hallado: 628,1944.

**Ejemplo 424**

Preparación de éster metílico del ácido (S)-2-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-tiazol-4-il]propiónico quiral y éster metílico del ácido (S)-2-[[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-tiazol-4-il]propiónico quiral

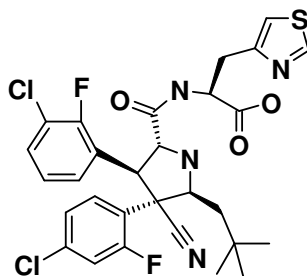
P. M. 635,56  $C_{30}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3S$ 

El reactivo 2-amino-3-(tiazol-4-il)propanoato de (S)-metilo (655 mg, 2,94 mmol), se disolvió en diclorometano (30 ml)

a continuación se añadió  $iPr_2NEt$  (2,41 ml, 13,9 mmol) y se agitó a 25 °C. Se añadieron en tres porciones ácido (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico racémico (701 mg, 1,5 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 741 mg, 1,95 mmol) a intervalos de 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 14 horas. La mezcla se diluyó a continuación con  $CH_2Cl_2$  y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, a continuación se concentró a presión reducida. Los diastereómeros se purificaron por RP-HPLC (acetonitrilo al 20 %-95 %/agua) para proporcionar sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido (S)-2-[[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-tiazol-4-il-propiónico quiral como un polvo blanco (122 mg, 12,8 %) EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{30}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3S+H$  [(M+H)<sup>+</sup>]: 635,1457, hallado: 635,1456 y sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido (S)-2-[[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-tiazol-4-il-propiónico quiral como un polvo blanco (37 mg, 4 %). EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{30}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3S+H$  [(M+H)<sup>+</sup>]: 635,1457, hallado: 635,1456.

#### Ejemplo 425

Preparación de ácido (S)-2-[[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-tiazol-4-il-propiónico quiral

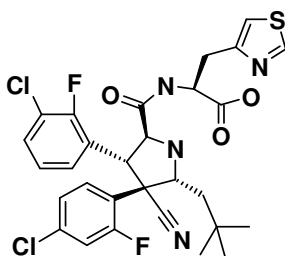


P. M. 621,533  $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3S$

Una mezcla de sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido (S)-2-[[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-tiazol-4-il-propiónico quiral (112 mg, 0,176 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y metanol (1 ml), a continuación se añadió LiOH 2 N (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x), la fase orgánica se separó, a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 20-95 %/agua). El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar sal trifluoroacetato de ácido (S)-2-[[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-tiazol-4-il-propiónico quiral como un polvo blanco (41 mg, 37,9 %). EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3S+H$  [(M+H)<sup>+</sup>]: 621,1300, hallado: 621,1298.

#### Ejemplo 426

Preparación de ácido (S)-2-[[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-tiazol-4-il-propiónico quiral



P. M. 621,533  $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3S$

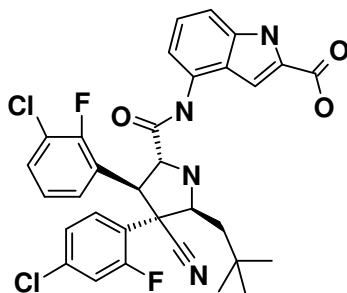
Una mezcla de sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido (S)-2-[[[(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-tiazol-4-il-propiónico quiral (31 mg, 0,48,8 mmol) se disolvió en THF (1,5 ml) y metanol (0,5 ml), a continuación se añadió LiOH 2 N (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x), la fase orgánica se separó, a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar producto bruto que se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 20-95 %/agua) el disolvente se evaporó de la fracción pura a presión reducida para proporcionar la sal trifluoroacetato. Se liberó la base con EtOAc y  $NaHCO_3$  (s), la capa orgánica se separó y se

concentró a presión reducida para proporcionar ácido (S)-2-[[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-tiazol-4-il-propiónico quiral como un polvo blanco (21 mg, 68,3 %). EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 621,1300, hallado: 621,1298.

### 5 Ejemplo 427

Preparación de ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-1H-indol-2-carboxílico quiral

Quiral



10

P. M. 625,5078 C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

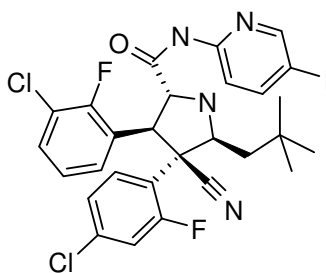
15

Una mezcla de éster etílico del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-1H-indol-2-carboxílico quiral (168 mg, 0,257 mmol) se disolvió en EtOH (4 ml) y se añadió KOH 2 N (2 ml) y se agitó 3 horas a 70 °C, a continuación se enfrió hasta 25 °C. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, a continuación se concentró a presión reducida. El compuesto se purificó por RP-HPLC (20 %-95 % de acetonitrilo/agua) para proporcionar la sal trifluoroacetato. El compuesto era muy insoluble, se usó iPA con EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> (s) para liberar la base, la capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-1H-indol-2-carboxílico quiral (84,5 mg, 52,6 %) como un sólido blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 625,1580, hallado: 625,1580.

20

### 25 Ejemplo 428

Preparación de (5-yodo-piridin-2-il)-amida del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



30

Peso molecular = 669,3449

Fórmula molecular = C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O

35

A una solución agitada de sal TFA del ácido rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (200 mg, 0,34 mmol) en cloruro de metileno (3 ml), se le añadió HATU (Aldrich, 235 mg, 0,62 mmol) seguido de la adición de DIPEA (0,3 ml, 1,72 mmol) y 6-yodo-piridin-3-ilamina (Lancaster, 138 mg, 0,69 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. La reacción se desactivó con agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 10 ml) y los extractos se secaron con sulfato de sodio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-8 %/cloruro de metileno) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (95 mg, rendimiento de un 41 %).

40

EM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 669, hallado: 669.

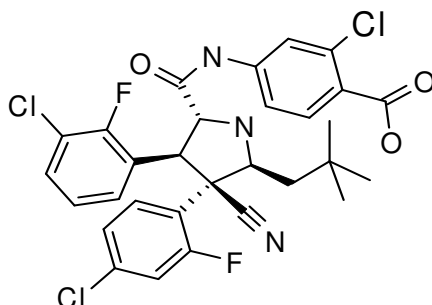
### 45 Ejemplo 429

45

Preparación de ácido 2-cloro-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-



dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino}-benzoico

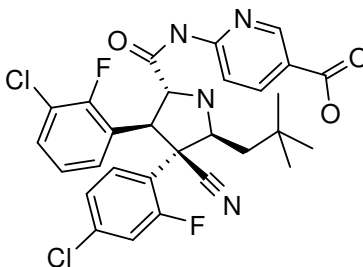


5           Peso molecular = 620,9158  
Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

10 El éster metílico del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-cloro-benzoico (54 mg) se disolvió en MeOH (10 ml) con ayuda de un ligero calentamiento. A la solución agitada se le añadió NaOH (1 N, 2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a 55 °C. El disolvente se retiró y el residuo se trató con HCl 1 N para preparar la mezcla ácida. La suspensión blanca se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml) y los extractos se combinaron y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se retiró y el residuo se liofilizó para dar un polvo blanco. 40 mg. EM (ES+) m/z Calc.: [(M+H)+]: 620, hallado: 620.

#### 15 **Ejemplo 430**

Preparación de ácido 6-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-nicotínico

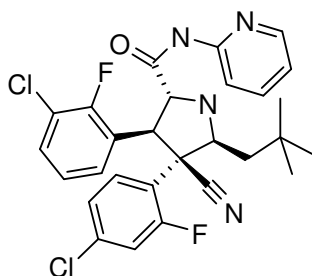


20           Peso molecular = 587,4584  
Fórmula molecular = C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

25 En un tubo de presión de 50 ml, (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-N-(5-yodopiridin-2-il)-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida (87 mg, 130 μmol, eq: 1,00) se combinó con DMF (3,48 ml) y agua (174 μl). Se añadió carbonato de potasio (35,9 mg, 260 μmol, eq: 2). La mezcla se burbujeó con nitrógeno y a continuación se añadió acetato de paladio (II) (3,48 mg, 15,5 μmol, eq: 0,119). El tubo se sometió a atmósfera de CO a 276 kPa (40 psi) y se agitó durante 3 horas a 70 °C. La mezcla se enfrió hasta t.a. y se filtró a través de Celite. El filtrado se acidificó con HCl 1 N hasta pH 5 y se extrajo con 5 ml de EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró para dar un residuo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC usando acetonitrilo/agua. El pico uno se concentró y se liofilizó para dar una espuma blanquecina, 8,7 mg, EM (ES+) m/z Calc.: [(M+H)+]: 587, hallado: 587.

#### 35 **Ejemplo 431**

Preparación de piridin-2-ilamida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 543,4484

Fórmula molecular = C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O

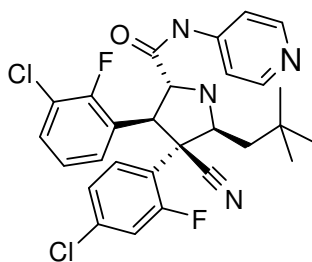
5 En un tubo de presión de 50 ml, (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-N-(5-yodopiridin-2-il)-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida (87 mg, 130  $\mu$ mol, eq: 1,00) se combinó con DMF (3,48 ml) y agua (174  $\mu$ l). Se añadió carbonato de potasio (35,9 mg, 260  $\mu$ mol, eq: 2). La mezcla se burbujeó con nitrógeno y a continuación se añadió acetato de paladio (II) (3,48 mg, 15,5  $\mu$ mol, eq: 0,119). El tubo se sometió a atmósfera de CO a 276 kPa (40 psi) y se agitó durante 3 horas a 70 °C.

10 La mezcla se enfrió hasta t.a. y se filtró a través de Celite. El filtrado se acidificó con HCl 1 N hasta pH 5 y se extrajo con 5 ml EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró para dar un residuo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC usando acetonitrilo/agua. El pico dos se concentró y se liofilizó para dar una espuma blanquecina, 13,8 mg, EM (ES+) m/z Calc.: [(M+H)+]: 543, hallado: 543.

### 15 Ejemplo 432

Preparación de piridin-4-ilamida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

20



Peso molecular = 543,4484

Fórmula molecular = C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O

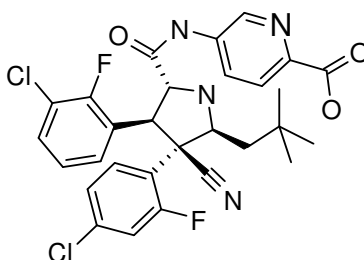
25 A 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a t.a. se les añadió 1/3 de la cantidad de la sal TFA del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico (66,67 mg) y 1/3 de la cantidad de DIPEA (100  $\mu$ l) en nitrógeno. A esto se le añadió 1/3 de la cantidad de HATU (80 mg). Una solución de 4-aminopiridina en DCM 1 ml/DMF 0,5 ml se añadió a continuación. La reacción se agitó durante 30 minutos. A la reacción se le añadió 1/3 de la DIPEA (100  $\mu$ l), seguido de una mezcla sólida de 1/3 de la cantidad del ácido de partida (66,67 mg) y 1/3 de la cantidad del HATU (80 mg). La mezcla se agitó durante 30 minutos y a continuación el resto del material de partida y los reactivos se le añadieron del mismo modo. La reacción se agitó durante la noche. La reacción se diluyó a continuación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se disolvió en DMSO (10 ml) y se purificó por RP HPLC usando acetonitrilo al 50-100 %/agua. 44,3 mg.

35

EM (ES+) m/z Calc.: [(M+H)+]: 543, hallado: 543.

### Ejemplo 433

40 Preparación de ácido 5-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-piridin-2-carboxílico



Peso molecular = 587,4584

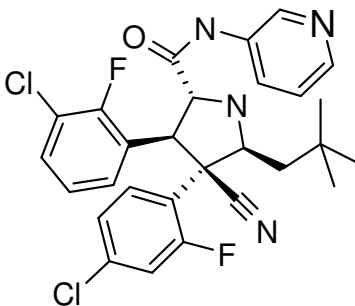
Fórmula molecular = C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

5 En un tubo de presión de 50 ml, (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-N-(5-yodopiridin-2-il)-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida (100 mg, 149  $\mu$ mol, eq: 1,00) se combinó con DMF (4 ml) y agua (200  $\mu$ l). Se añadió carbonato de potasio (41,3 mg, 299  $\mu$ mol, eq: 2). La mezcla se burbujeó con nitrógeno y a continuación se añadió acetato de paladio(II) (4 mg, 17,8  $\mu$ mol, eq: 0,119). El tubo se sometió a atmósfera de CO a 276 kPa (40 psi) y se agitó durante la noche a 70 °C.

10 La reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x10 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N hasta pH 5 para dar una suspensión ligera. Esto se filtró para dar un sólido naranja. El lavado de EtOAc todavía contenía el producto deseado. Esto se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró para dar un residuo. El sólido y el residuo se combinaron y la mezcla se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC usando acetonitrilo al 50-100 %/agua. La fracción transparente se concentró y se liofilizó para dar una espuma blanca, 8,7 mg, EM (ES+) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 587, hallado: 587.

#### Ejemplo 434

20 Preparación de piridin-3-ilamida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



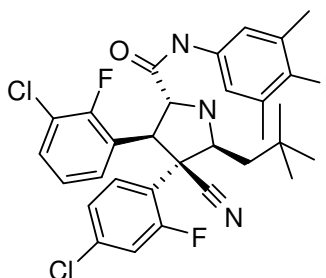
25 Peso molecular = 543,4484

Fórmula molecular = C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O

30 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, el ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxílico mezclado con ácido 2,2,2-trifluoroacético (1:1) (200 mg, 344  $\mu$ mol, eq: 1,00), se combinó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) para dar una solución incolora. Se añadieron DIPEA (240  $\mu$ l, 1,38 mmol, eq: 4) y cloruro difenilfosfínico (244 mg, 1,03 mmol, eq: 3) y la reacción se agitó a t.a. durante 20 minutos. Se añadió 3-amino-piridina (38,9 mg, 413  $\mu$ mol, eq: 1,2) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla bruta de reacción se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, MeOH del 2 % al 5 % en DCM) para dar un sólido blanco como el producto. 185 mg. EM (ES+) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 543, hallado: 543

#### Ejemplo 435

40 Preparación de (4-yodo-3,5-dimetil-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



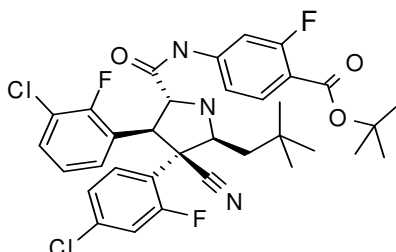
Peso molecular = 696,4115

Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O

- 5 A 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a t.a. se les añadió 1/3 de la cantidad del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico 1) en nitrógeno. A la sal TFA del ácido (100 mg) y 1/3 de la cantidad de DIPEA (111) se le añadió toda la 4-yodo-3,5-dimetilanilina (0,255 g, 1,03 mmol), seguido de 1/3 de la cantidad de HATU (117,7 mg). La reacción se agitó durante 30 minutos. A 1), seguido de una mezcla sólida se le añadió otro 1/3 de la DIPEA (mezcla de 111 de la cantidad del ácido de partida (100 mg) y 1/3 de la cantidad del HATU (117,7 mg)). Esto se agitó durante 30 minutos y a continuación se añadieron el resto del material de partida y los reactivos del mismo modo. La reacción se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml), se lavó con solución acuosa de HCl 0,5 N, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo y esto se purificó por una columna de gel de sílice ultrarrápida de 40 g, se eluyó con un gradiente en etapas de hexanos de EtOAc al 25 %/hexanos. Se obtuvo el producto como un sólido blanco. 60 mg. EM (ES+) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 696, hallado: 696.

#### Ejemplo 436

- 20 Preparación de éster *terc*-butilico del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-fluoro-benzoico



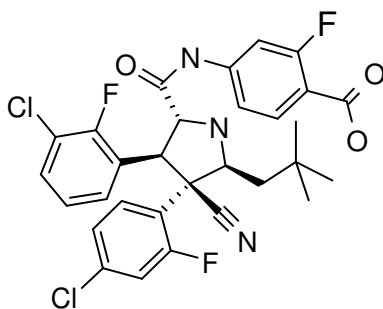
Peso molecular = 660,5696

Fórmula molecular = C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

- 25 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, el ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxílico mezclado con ácido 2,2,2-trifluoroacético (1:1) (200 mg, 344 μmol, eq: 1,00), se combinó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,5 ml) para dar una solución amarilla. Se añadieron DIPEA (178 mg, 1,38 mmol, eq: 4) y cloruro difenilfosfínico (244 mg, 1,03 mmol, eq: 3) y la reacción se agitó a t.a. durante 20 minutos. Se añadió 4-amino-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo (72,7 mg, 344 μmol, eq: 1,00) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla bruta de reacción se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, EtOAc del 10 % al 20 % en hexanos) para dar un sólido blanco como el producto. 215 mg. EM (ES+) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 660, hallado: 660.

#### 35 Ejemplo 437

- Preparación de ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-fluoro-benzoico



Peso molecular = 604,4612

Fórmula molecular = C30H26Cl2F3N3O3

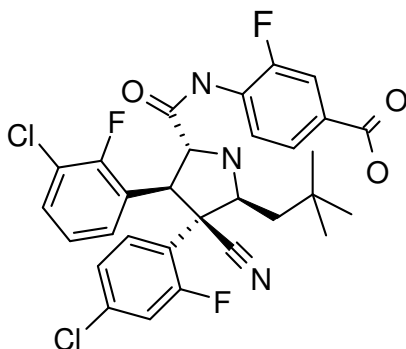
5

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-2-fluorobenzoato de *tert*-butilo (170 mg, 257  $\mu$ mol, eq: 1,00) se combinó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) para dar una solución incolora. Se añadió TFA (3 ml) y la reacción se agitó durante 6 horas. La mezcla bruta de reacción se concentró a vacío, se añadió DCM y se concentró de nuevo. La recristalización a partir de éter dietílico y hexanos proporcionó un sólido blanco (148 mg, rendimiento de un 93 %). EM (ES+) m/z Calc.: [(M+H)+]: 604, hallado: 604.

10

#### Ejemplo 438

15 Preparación de ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2 fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-fluoro-benzoico



Peso molecular = 604,4612

Fórmula molecular = C30H26Cl2F3N3O3

20

En un tubo de presión de 50 ml, (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-N-(5-yodopiridin-2-il)-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida (100 mg, 149  $\mu$ mol, eq: 1,00) se combinó con DMF (4 ml) y agua (200  $\mu$ l). Se añadió carbonato de potasio (41,3 mg, 299  $\mu$ mol, eq: 2). La mezcla se burbujeó con nitrógeno y a continuación se añadió acetato de paladio(II) (4 mg, 17,8  $\mu$ mol, eq: 0,119). El tubo se sometió a atmósfera de CO a 276 kPa (40 psi) y se agitó durante 3 horas a 60 °C. La temperatura de reacción se elevó a 70 °C, se cargó CO a 345 kPa (50 psi), se agitó durante 5 horas, y otras 5 horas.

25

La reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se diluyó con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 5 % y se extrajo con EtOAc (3x). La solución de EtOAc se acidificó con HCl 0,5 N, se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró para dar un residuo. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se purificó por una columna de gel de sílice de 23 g, se eluyó con cloruro de metileno y MeOH al 5 % en cloruro de metileno. La fracción transparente se concentró y el residuo se recristalizó a partir de DCM/éter/hexanos. Se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco, 165 mg.

30

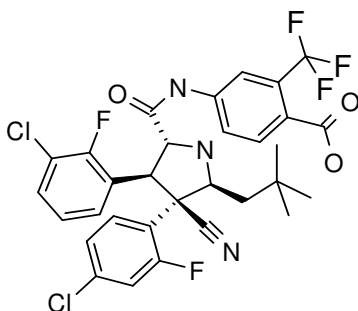
EM (ES+) m/z Calc.: [(M+H)+]: 604, hallado: 604.

35

#### Ejemplo 439

Preparación de ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-trifluorometil-benzoico

40



Peso molecular = 654,4692

Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

5

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-2-(trifluorometil)benzoato de metilo (290 mg, 434  $\mu$ mol, eq: 1,00) se combinó con THF (8 ml) y MeOH (8,00 ml) para dar una solución incolora. Se añadió NaOH 1,5 M (3 ml, 4,5 mmol, eq: 10,4). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3  $\times$  15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con NaCl saturado (1  $\times$  10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío.

10

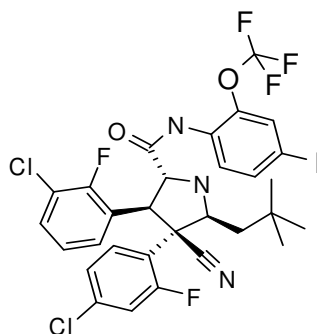
El material bruto se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 70-100 %/agua). Se obtuvo como un sólido blanco (130 mg, rendimiento de un 46 %). EM (ES+) m/z Calc.: [(M+H)+]: 654, hallado: 654.

15

#### Ejemplo 440

Preparación de (4-yodo-2-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

20



Peso molecular = 752,3551

Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>5</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

25

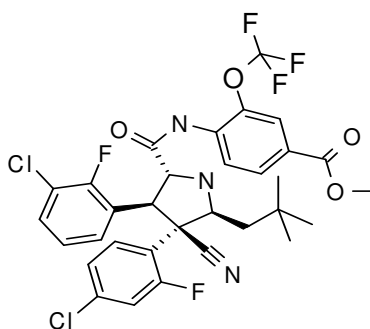
En un matraz de fondo redondo de 25 ml, el ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxílico mezclado con ácido 2,2,2-trifluoroacético (1:1) (200 mg, 344  $\mu$ mol, eq: 1,00), se combinó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) para dar una solución transparente. Se añadieron DIPEA (178 mg, 1,38 mmol, eq: 4) y cloruro difenilfosfínico (244 mg, 1,03 mmol, eq: 3) y la reacción se agitó a t.a. durante 30 minutos. Se añadió 4-yodo-2-(trifluorometoxi)anilina (136 mg, 447  $\mu$ mol, eq: 1,3) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla bruta de reacción se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, EtOAc del 0 % al 20 %/hexanos) para dar el producto deseado como un sólido blanco. 255 mg. (ES+) m/z Calc.: [(M+H)+]: 752, hallado: 752.

30

#### Ejemplo 441

Preparación de éster metílico del ácido 4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-3-trifluorometoxi-benzoico

35



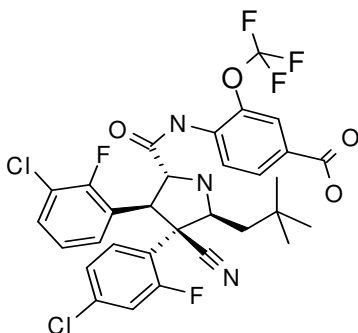
Peso molecular = 684,4957

Fórmula molecular = C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

- 5 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, el ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxílico mezclado con ácido 2,2,2-trifluoroacético (1:1) (300 mg, 516  $\mu$ mol, eq: 1,00), se combinó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml) para dar una solución transparente. Se añadieron DIPEA (267 mg, 361  $\mu$ l, 2,06 mmol, eq: 4) y cloruro difenilfosfínico (366 mg, 1,55 mmol, eq: 3) y la reacción se agitó a t.a. durante 20 minutos. Se añadió 4-amino-2-(trifluorometil)benzoato de metilo (136 mg, 619  $\mu$ mol, eq: 1,2) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla bruta de reacción se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc 40 g, 5 % al 25 %/hexanos) para dar el producto deseado como un sólido blanco (340 mg, rendimiento de un 98,6 %). (ES+) m/z Calc.: [(M+H)+]: 684, hallado: 684.

#### Ejemplo 442

- 15 Preparación de ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-trifluorometoxi-benzoico

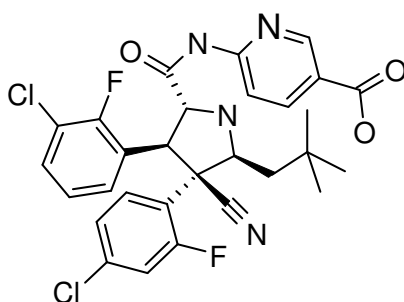


- 20 Peso molecular = 670,4686  
Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

- 25 En un tubo de presión de 50 ml, (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-N-(4-yodo-2-(trifluorometoxi)fenil)-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida (200 mg, 266  $\mu$ mol, eq: 1,00) se combinó con DMF (5 ml) y agua (0,5 ml) para dar una solución incolora. Se añadió carbonato de potasio (83 mg, 601  $\mu$ mol, eq: 2,26). La mezcla se burbujeó con nitrógeno y a continuación se añadió acetato de paladio(II) (10 mg, 44,5  $\mu$ mol, eq: 0,168). El tubo se sometió a atmósfera de CO a 345 kPa (50 psi) y se agitó durante la noche a 70 °C. La reacción se filtró a través de Celite, se lavó con DMF, agua y EtOAc. El filtrado se acidificó con HC 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 8ml). La solución de EtOAc combinada se lavó con agua, se secó sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró para dar un sólido blanco. Esto se trituró con éter dietílico (2x15 ml) para dar un sólido blanco como el producto deseado (172 mg, rendimiento de un 97 %). (ES+) m/z Calc.: [(M+H)+]: 670, hallado: 670.

#### Ejemplo 443

- 35 Preparación de ácido 6-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-nicotínico



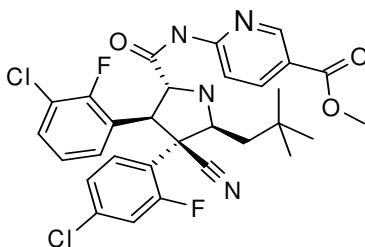
Peso molecular = 587,4584

Fórmula molecular = C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

5 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, 6-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)nicotinato de metilo (25 mg, 41,6  $\mu$ mol, eq: 1,00) se disolvió en cloruro de metileno (8 ml) para dar una solución incolora. Se añadieron bromuro de aluminio (66,5 mg, 249  $\mu$ mol, eq: 6) y sulfuro de dimetilo (25,8 mg, 30,7  $\mu$ l, 416  $\mu$ mol, eq: 10) y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. El disolvente se retiró y el residuo se suspendió en 3 ml de acetonitrilo, se añadieron 3 ml de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x8ml). Los extractos se combinaron y se secó con sulfato de sodio. La retirada del disolvente a presión reducida dio un sólido amarillo, 30 mg. El material bruto se purificó por HPLC preparativa, (acetonitrilo al 60-100 %/agua). El pico de producto se concentró y se liofilizó para dar el producto deseado como una espuma blanca. (10,1 mg, rendimiento de un 41 %). (ES+) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 587, hallado: 587.

#### 15 Ejemplo 444

Preparación de éster metílico del ácido 6-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-nicotínico



Peso molecular = 601,4855

Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

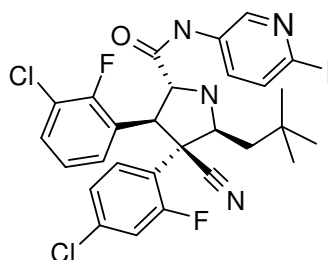
25 En un tubo de presión de 50 ml, (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-N-(5-yodopiridin-2-il)-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida (185 mg, 276  $\mu$ mol, eq: 1,00) y DIPEA (0,29 ml, 1,67 mmol) se combinaron con DMF (5 ml) y MeOH (3,96 g, 5 ml, 124 mmol, eq: 447) para dar una solución incolora. La mezcla se burbujeó con nitrógeno y se añadió acetato de paladio(II) (6,21 mg, 27,7 mmol). El tubo se sometió a atmósfera de CO a 345 kPa (50 psi) y se agitó durante la noche a 70 °C.

30 La reacción se filtró a través de Celite, se concentró para retirar MeOH. La mezcla se acidificó con HCl 1 N (3 ml) y se extrajo con EtOAc (3x5 ml). La solución de EtOAc se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 24 g, EtOAc del 5 % al 15 % en DCM). Se obtuvo un sólido blanco como el producto deseado (113 mg, rendimiento de un 68 %). (ES+) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 601, hallado: 601.

#### 40 Ejemplo 445

Preparación de (6-yodo-piridin-3-il)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico





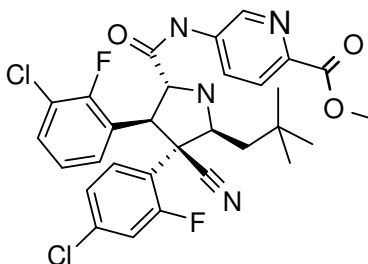
Peso molecular = 669,3449

Fórmula molecular = C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>IN<sub>4</sub>O

5 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, el ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxílico (300 mg, 642  $\mu$ mol, eq: 1,00), se combinó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml) para dar una solución transparente. Se añadieron DIPEA (332 mg, 448  $\mu$ l, 2,57 mmol, eq: 4) y cloruro difenilfosfínico (456 mg, 368  $\mu$ l, 1,93 mmol, eq: 3) y la reacción se agitó a t.a. durante 30 minutos. Se añadió 5-amino-2-yodopiridina (141 mg, 642  $\mu$ mol, eq: 1) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla bruta de reacción se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, EtOAc del 5 % al 20 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el producto deseado como un sólido blanco (409 mg, rendimiento de un 93 %). (ES+) m/z Calc.: [(M+H)+]: 669, hallado: 669.

#### 15 Ejemplo 446

Preparación de éster metílico del ácido 5-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-piridin-2-carboxílico

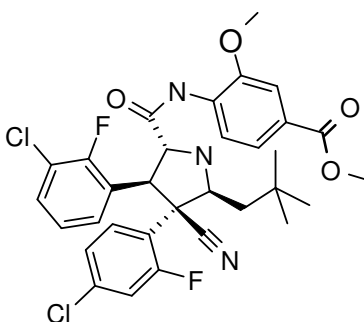


20  
 Peso molecular = 601,4855  
 Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

25 En un tubo de presión de 50 ml, (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-N-(6-yodopiridin-3-il)-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida (358 mg, 535  $\mu$ mol, eq: 1,00) y DIPEA (0,29 ml, 1,67 mmol) se combinaron con DMF (10 ml) y MeOH (10 ml) para dar una solución incolora. La mezcla se burbujeó con nitrógeno y se añadió acetato de paladio(II) (25 mg, 111  $\mu$ mol, eq: 0,208). El tubo se sometió a atmósfera de CO a 345 kPa (50 psi) y se agitó durante dos días a 70 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró para retirar MeOH y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). La solución de EtOAc se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, EtOAc del 5 % al 25 % en DCM). Se obtuvo un sólido blanco como el producto deseado (265 mg, rendimiento de un 82 %). (ES+) m/z Calc.: [(M+H)+]: 601, hallado: 601.

#### 35 Ejemplo 447

Preparación de éster metílico del ácido 4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico



Peso molecular = 630,5244

Fórmula molecular = C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

5

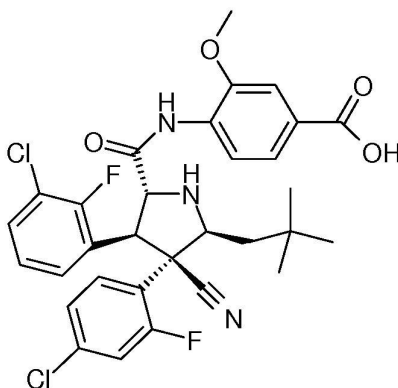
En un matraz de fondo redondo de 25 ml, el ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxílico (250 mg, 535  $\mu$ mol), se combinó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). Se añadieron DIPEA (277 mg, 374  $\mu$ l, 2,14 mmol) y cloruro difenilfosfínico (380 mg, 306  $\mu$ l, 1,6 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante 20 minutos. Se añadió 4-amino-3-metoxibenzoato de metilo (100 mg, 552  $\mu$ mol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla bruta de reacción se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, EtOAc del 5 % al 25 %/hexanos) para dar el producto deseado como un sólido blanco (275 mg, rendimiento de un 81 %).

10

#### Ejemplo 448

15

Preparación de ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico



20

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de metilo (150 mg, 238  $\mu$ mol, eq: 1,00) se combinó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) para dar una solución incolora. Se añadieron bromuro de aluminio (Aldrich, 254 mg, 952  $\mu$ mol, eq: 4) y sulfuro de dimetilo (1,69 g, 2 ml, 27,2 mmol, eq: 114). La mezcla de reacción se agitó durante la noche.

25

La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>3</sub>CH (6 ml), EtOAc (10 ml) y agua (10 ml), se agitó y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con NaCl saturado (1 x 15 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. El material bruto se disolvió en DMSO (4 ml) y se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 70-100 %/agua). Las fracciones se combinaron, se concentró y se liofilizó para dar un polvo blanco como el producto deseado (75 mg, rendimiento de un 51 %). (ES+) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 616, hallado: 616.

30

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0,95 (s, 9 H) 1,24 (d, J = 13,90 Hz, 1 H) 1,62 (dd, J = 14,10, 9,87 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 3,91-3,99 (m, 1 H) 4,38 (s.a., 1 H) 4,51-4,62 (m, 2 H) 7,28-7,44 (m, 3 H) 7,47-7,61 (m, 4 H) 7,71 (t, *j* = 6,85 Hz, 1 H) 8,35 (d, *J* = 8,86 Hz, 1 H) 10,46 (s, 1 H) 12,86 (s, 1 H).

35

De forma alternativa, el compuesto del título se podría preparar por el siguiente procedimiento.

40

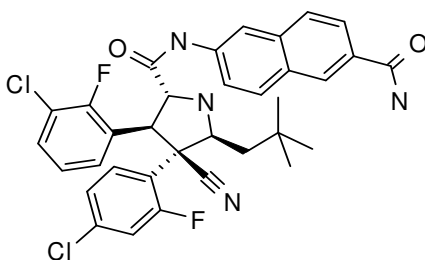
En un matraz de fondo redondo de 500 ml, 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de metilo (3,74 g, 5,93 mmol, eq: 1,00) se combinó con THF (140 ml) y MeOH (160 ml) a 50 °C para dar una solución incolora. Se añadió NaOH 1 N (23,7 ml, 23,7 mmol,

eq: 4). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 18 h.

La mezcla de reacción se concentró para retirar aproximadamente 1/2 del disolvente, se filtró para retirar la parte insoluble, se acidificó con HCl 1 N hasta pH = 4-5 y el sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua, una pequeña cantidad de MeOH y éter dietílico. A continuación se secó en un horno a vacío (60 °C) durante la noche. Se obtuvo un sólido blanco como el producto deseado (2,96 g, rendimiento de un 80,5 %). Los datos de RMN de  $^1\text{H}$  y CL/EM fueron los mismos que en el procedimiento anterior.

#### Ejemplo 449

Preparación de (6-carbamoil-naftalen-2-il)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico

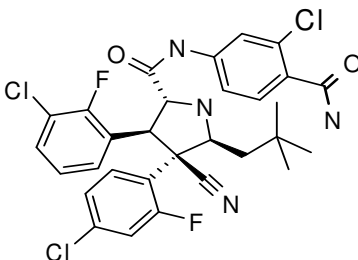


Peso molecular = 635,5466  
Fórmula molecular = C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

A una solución agitada de ácido 6-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-2-naftoico (58 mg, 0,091 mmol) en cloruro de metileno (8 ml), se le añadió HATU (35 mg, 0,091 mmol) seguido de DIPEA (0,15 ml). La solución se agitó durante 5 minutos y a continuación se añadió amoníaco en metanol (2 M en metanol, 1,0 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. El disolvente se redujo hasta 4 ml y se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con metanol al 5%/cloruro de metileno en un aparato Combiflash para dar un sólido blanco. 49 mg, 84,5 %. (ES+) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 635, hallado: 635.

#### Ejemplo 450

Preparación de (4-carbamoil-3-cloro-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 619,9311  
Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

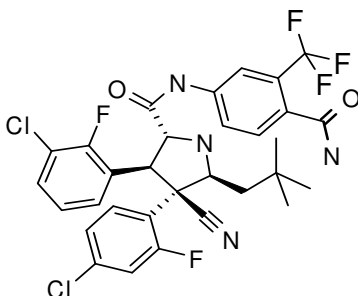
En un matraz de fondo redondo de 25 ml, el ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxílico (150 mg, 321  $\mu\text{mol}$ , eq: 1,00), se combinó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) para dar una solución transparente. Se añadieron DIPEA (145 mg, 196  $\mu\text{l}$ , 1,12 mmol, eq: 3,5) y cloruro difenilfosfínico (Aldrich, 190 mg, 153  $\mu\text{l}$ , 802  $\mu\text{mol}$ , eq: 2,5) y la reacción se agitó a t.a. durante 20 minutos. Se añadió 4-amino-2-clorobenzamida (53,1 mg, 311  $\mu\text{mol}$ , eq: 0,97) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche.

La mezcla bruta de reacción se concentró a vacío. El material bruto se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 70-100 %/agua) para dar el producto deseado como un sólido blanco (62 mg, rendimiento de un 31 %). (ES+) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 619, hallado: 619.

#### Ejemplo 451

Preparación de (4-carbamoil-3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-

2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



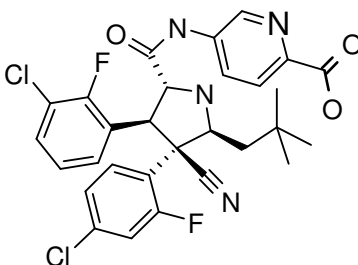
5           Peso molecular = 653,4844  
Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

10 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-2-(trifluorometil)benzoico (42 mg, 64,2 μmol, eq: 1,00) se combinó con DMF (2,50 ml) para dar una solución incolora. Se añadieron HATU (36,6 mg, 96,3 μmol, eq: 1,5) y DIPEA (41,5 mg, 56,0 μl, 321 μmol, eq: 5). La reacción se agitó durante 5 minutos y se añadió clorhidrato de amoníaco (34,3 mg, 642 μmol, eq: 10). La mezcla de reacción se agitó durante la noche.

15 La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con H<sub>2</sub>O (1 x 10 ml), NaCl saturado (1 x 10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 65-100 %/agua). Las fracciones se combinaron y se liofilizó y se trituró con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos para dar una espuma blanca (12 mg, rendimiento de un 26 %). (ES+) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 653, hallado: 653.

#### 20 **Ejemplo 452**

Preparación de ácido 5-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-piridin-2-carboxílico



25           Peso molecular = 587,4584  
Fórmula molecular = C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

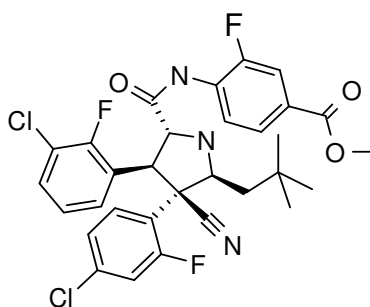
30 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, 5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)picolinato de metilo (230 mg, 382 μmol, eq: 1,00) se combinó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (MeI) para dar una solución incolora. Se añadieron bromuro de aluminio (408 mg, 1,53 mmol, eq: 4) y sulfuro de dimetilo (1,69 g, 2 ml, 27,2 mmol, eq: 71,1). La mezcla de reacción se agitó durante la noche.

35 La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo (5 ml), EtOAc (10 ml) y agua (10 ml), se agitó y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con H<sub>2</sub>O (1 x 15 ml), NaCl sat. (1 x 15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío.

40 El material bruto se purificó por HPLC preparativa (con TFA). Se obtuvo un sólido blanco después de la liofilización (16,3 mg, rendimiento de un 7 %). (ES+) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 587, hallado: 587.

#### 45 **Ejemplo 453**

Preparación de éster metílico del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-fluoro-benzoico



Peso molecular = 618,4883

Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

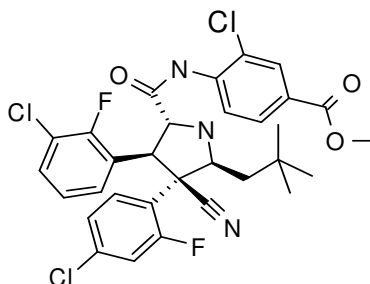
5 En un tubo de presión de 50 ml, (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-N-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida (1,42 g, 2,07 mmol, eq: 1,00) y DIPEA (0,29 ml, 1,67 mmol) se combinaron con DMF (15 ml) y MeOH (11,9 g, 15 ml, 371 mmol, eq: 179) para dar una solución incolora. La mezcla se burbujeó con nitrógeno y se añadió acetato de paladio(II) (40 mg, 178  $\mu$ mol, eq: 0,0861). El tubo se sometió a

10 La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró para retirar MeOH y se extrajo con EtOAc (3  $\times$  5 ml). La solución de EtOAc se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, EtOAc del 5 % al 25 % en hexanos). Se obtuvo un sólido blanco como el producto deseado (845 mg, rendimiento de un 65 %). (ES+) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 618, hallado: 618.

#### 15 Ejemplo 454

Preparación de éster metílico del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-cloro-benzoico

20



Peso molecular = 634,9429

Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

25 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, el ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxílico (150 mg, 321  $\mu$ mol, eq: 1,00), se combinó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) para dar una solución transparente. Se añadieron DIPEA (145 mg, 196  $\mu$ l, 1,12 mmol, eq: 3,5) y cloruro difenilfosfínico (Aldrich, 190 mg, 153  $\mu$ l, 802  $\mu$ mol, eq: 2,5) y la reacción se agitó a t.a. durante 10 minutos. Se añadió 4-amino-3-cloro-benzoato de metilo (62,6 mg, 337  $\mu$ mol, eq: 1,05) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche.

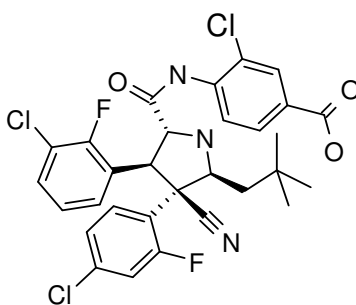
30

La mezcla bruta de reacción se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, EtOAc del 8 % al 20 % en hexanos) para dar un sólido blanco que todavía contenía la anilina.

35 La mezcla se purificó de nuevo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, EtOAc del 10 % al 18 % en hexanos) para dar el producto deseado como un sólido blanco (60 mg, rendimiento de un 30 %). (ES+) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 634, hallado: 634.

#### 40 Ejemplo 455

Preparación de ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-cloro-benzoico



Peso molecular = 620,9158

Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

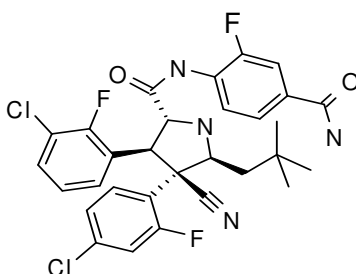
5 A una solución agitada de bromuro de aluminio (250 mg, 937  $\mu$ mol, eq: 7,00) en sulfuro de dimetilo (1,01 g, 1,2 ml, 16,2 mmol, eq: 121) se le añadió una solución de 3-cloro-4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)benzoato de metilo (85 mg, 134  $\mu$ mol, eq: 1,00) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas.

10 La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>3</sub>CN (3 ml), EtOAc (6 ml) y agua (6 ml), se agitó y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 6 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con agua (1 x 6 ml), NaCl sat. (1 x 8 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío.

15 El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, MeOH del 3 % al 5 % en DCM). Las fracciones se combinaron, se concentró y se trituró con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos para dar un polvo blanco como el producto deseado (52 mg, rendimiento de un 56 %). (ES+) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 620, hallado: 620.

#### Ejemplo 456

20 Preparación de (4-carbamoil-2-fluoro-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



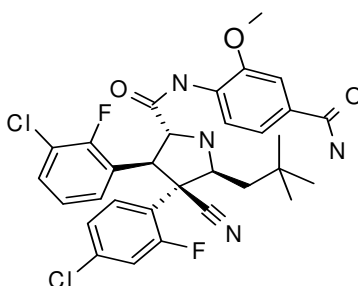
25 Peso molecular = 603,4765  
Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

30 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-fluorobenzoico (70 mg, 116  $\mu$ mol, eq: 1,00) se combinó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,43 ml) para dar una suspensión. Se añadieron DIPEA (18,0 mg, 24,3  $\mu$ l, 139  $\mu$ mol, eq: 1,2) y HATU (48,4 mg, 127  $\mu$ mol, eq: 1,1). La reacción se agitó durante 2 minutos y se añadió amoníaco 2 M (290  $\mu$ l, 579  $\mu$ mol, eq: 5) en metanol. La mezcla de reacción se agitó durante la noche.

35 El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, MeOH del 2 % al 5 % en DCM). Las fracciones se combinaron y se concentró para dar un sólido blanco (68 mg, rendimiento de un 95 %). (ES+) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 603, hallado: 603.

#### Ejemplo 457

40 Preparación de (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 615,5125  
Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

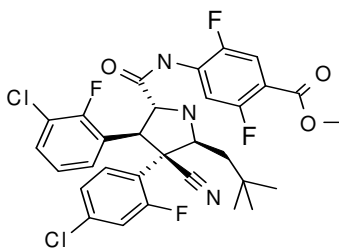
5 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxi-benzoico (200 mg, 324 μmol, eq: 1,00) se combinó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,43 ml) para dar una suspensión. Se añadieron DIPEA (50,3 mg, 68,0 μl, 389 μmol, eq: 1,2) y HATU (136 mg, 357 μmol, eq: 1,1). La reacción se agitó durante 2 minutos y se añadió amoníaco 2 M (811 μl, 1,62 mmol, eq: 5) en metanol. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h.

10 El material bruto se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol, se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, EtOAc del 2 % al 30 % en DCM). Las fracciones puras se combinaron y se trituró con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos para dar un sólido blanco (66 mg). Algunas fracciones posteriores se combinaron y se purificó por HPLC para dar una espuma blanca (14,9 mg). 81 mg. rendimiento, 40,5 %. (ES+) m/z Calc.: [(M+H)+]: 615, hallado: 615.

#### 15 Ejemplo 458

Preparación de éster metílico del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2,5-difluoro-benzoico

20



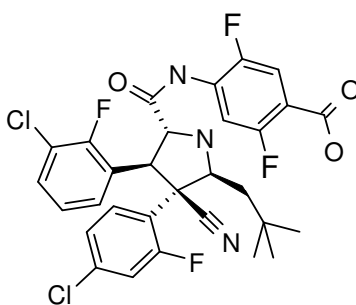
Peso molecular = 636,4787  
Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

25 A una solución agitada de ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxílico (300 mg, 0,64 mmol) en cloruro de metileno (5 ml), se le añadió DIPEA (Aldrich, 2,57 mmol, 0,45 ml) seguido de cloruro difenilfosfínico (Aldrich, 1,93 mmol, 0,37 ml). La mezcla se agitó durante 5 min y se añadió éster metílico del ácido 4-amino-2,5-difluoro-benzoico (preparado por metilación del ácido correspondiente, 201 mg, 0,76 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se desactivó con carbonato de sodio al 10 % (6 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. La capa orgánica se separó y el disolvente se redujo hasta aproximadamente 3 ml. La solución se cargó en una columna de gel de sílice de 40 g y se eluyó con EtOAc al 2 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar una mezcla del producto deseado y anilina. El producto bruto se sometió a cromatografía de nuevo en una columna de fase inversa y se eluyó con acetonitrilo al 50-95 %/agua para dar un sólido blanco. 82 mg. (ES+) m/z Calc.: [(M+H)+]: 636, hallado: 636.

35

#### Ejemplo 459

40 Preparación de ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2,5-difluoro-benzoico



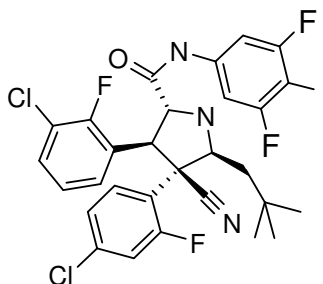
Peso molecular = 622,4516

Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

5 A una solución agitada de 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-2,5-difluorobenzoato de metilo (75 mg, 0,118 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadió AlBr<sub>3</sub> (Aldrich, 59 mg, 0,94 mmol) seguido de sulfuro de dimetilo (Aldrich, 0,2 ml, 0,63 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente se retiró y el residuo se trató con 3 ml de acetonitrilo y 10 ml de agua. La mezcla se extrajo a continuación con acetato de etilo. La retirada del disolvente dio un sólido blanquecino. 72 mg. (ES+) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 622, hallado: 622.

#### Ejemplo 460

15 Preparación de (3,5-difluoro-4-yodo-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



20 Peso molecular = 704,3381  
Fórmula molecular = C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>4</sub>I<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O

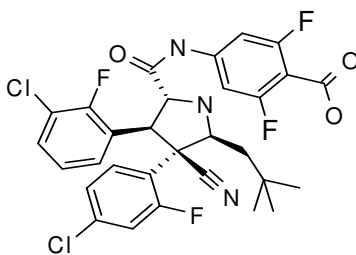
25 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, la sal del ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxílico con el ácido 2,2,2-trifluoroacético (1:1) (400 mg, 688 μmol, eq: 1,00) se combinó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) para dar una solución transparente. Se añadieron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (Aldrich, 356 mg, 479 μl, 2,75 mmol, eq: 4) y cloruro difenilfosfínico (Aldrich, 407 mg, 328 μl, 1,72 mmol, eq: 2,5) y la reacción se agitó a t.a. durante 5 minutos. Se añadió 3,5-difluoro-4-yodoanilina (Aldrich, 175 mg, 688 μmol, eq: 1,00) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche.

30 La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con HCl 0,5 M (2 × 5 ml) y NaHCO<sub>3</sub> sat. (1 × 10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 40 g, EtOAc del 5 % al 25 % /hexanos). Las fracciones puras se combinaron para dar el producto deseado como un sólido blanco (345 mg, rendimiento de un 71 %). (ES+) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 704, hallado: 704.

#### 35 Ejemplo 461

Preparación de ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2,6-difluoro-benzoico





Peso molecular = 622,4516  
 Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-2,6-difluorobenzoato de metilo (270 mg, 424  $\mu$ mol, eq: 1,00) se combinó con THF (5 ml) y MeOH (5,00 ml) para dar una solución incolora. Se añadió NaOH (1,06 ml, 2,12 mmol, eq: 5). La mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C y se agitó durante 3 h.

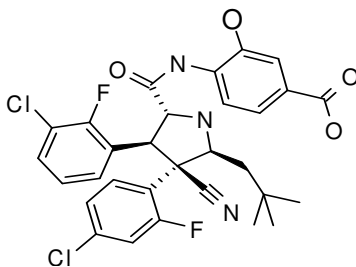
10 La mezcla bruta de reacción se concentró a vacío para retirar la mitad del disolvente y el residuo se diluyó con agua. Apareció algo de sólido y se retiró por filtración (dímero, M+1 = 899). El filtrado se acidificó con HCl 1 N hasta pH 2~3 y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para dar una espuma amarilla. Esto se recrystalizó a partir de DCM/hexanos para dar un sólido blanco como el producto deseado (27 mg, rendimiento de un 10 %). (ES+) m/z Calc.: [(M+H)+]: 622, hallado: 622.

15

#### Ejemplo 462

Preparación de ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-hidroxi-benzoico

20



Peso molecular = 602,4702  
 Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

25

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxi-benzoico (200 mg, 324  $\mu$ mol, eq: 1,00) se combinó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) para dar una suspensión. Se añadió tribromuro de boro (Aldrich, 1,3 ml, 1,3 mmol, eq: 4) gota a gota para dar una solución marrón. La mezcla de reacción se agitó durante la noche (conversión de un 72 % después de 4 horas) a t.a.

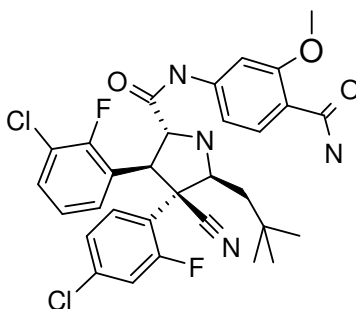
30

A la mezcla de reacción se le añadió CH<sub>3</sub>CN (3 ml). A continuación, se le añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y agua (10 ml) con agitación. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con H<sub>2</sub>O (1 x 15 ml), NaCl sat. (1 x 15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. A esto se le añadió DCM (3 ml). El sólido se recogió por filtración y se lavó con DCM. Se obtuvo un sólido blanco como el producto deseado (140 mg, rendimiento de un 72 %). (ES+) m/z Calc.: [(M+H)+]: 602, hallado: 602.

35

#### Ejemplo 463

40 Preparación de (4-carbamoil-3-metoxi-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 615,5125

Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

5

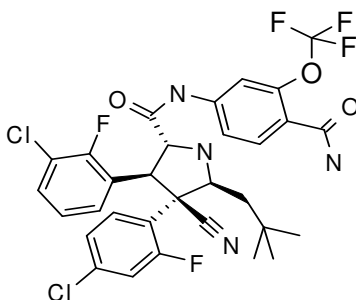
A una solución agitada de ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-2-metoxi-benzoico (250 mg, 0,41 mmol) en cloruro de metileno (8 ml), se le añadieron HATU (154 mg, 0,41 mmol) y DIPEA (0,1 ml, 0,57 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min a t.a. y se añadió amoníaco en metanol (2 N, 2 ml) y la mezcla se agitó durante la noche. El disolvente se redujo hasta 3 ml y se cargó en una columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 3 % y cloruro de metileno para dar 230 mg del producto deseado. (ES+) m/z Calc.: [(M+H)+]: 615, hallado: 615.

10

#### Ejemplo 464

15

Preparación de (4-carbamoil-3-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



Peso molecular = 669,4838

Fórmula molecular = C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

20

En un matraz de fondo redondo de 20 ml, el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-(trifluorometoxi)benzoico (80 mg, 119 μmol, eq: 1,00) se combinó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 ml) para dar una suspensión. Se le añadieron DIPEA (20,0 mg, 27,1 μl, 155 μmol, eq: 1,3) y HATU (49,9 mg, 131 μmol, eq: 1,1). La reacción se agitó durante 5 minutos y se añadió amoníaco 2 M (298 μl, 597 μmol, eq: 5) en metanol. La mezcla de reacción se agitó durante la noche.

25

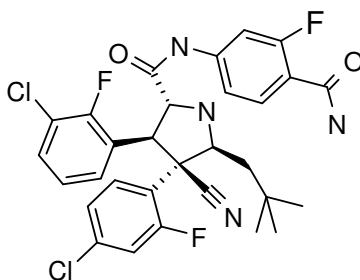
El material bruto se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol, se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 24 g, MeOH del 2 % al 5 % en DCM). Las fracciones puras se combinaron y se concentró y se trituró con EtOAc al 15 %/hexanos para dar un sólido blanco como el producto deseado (75 mg, rendimiento de un 91 %). (ES+) m/z Calc.: [(M+H)+]: 669, hallado: 669.

30

#### Ejemplo 465

35

Preparación de (4-carbamoil-3-fluoro-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



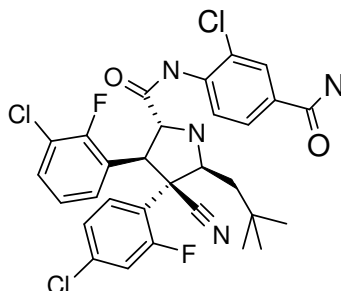
Peso molecular = 603,4765  
 Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

5 En un matraz de fondo redondo de 20 ml, el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-2-fluorobenzoico (60 mg, 99,3 μmol, eq: 1,00) se combinó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) para dar una suspensión. Se añadieron DIPEA (16,7 mg, 22,5 μl, 129 μmol, eq: 1,3) y HATU (42 mg, 110 μmol, eq: 1,11). La reacción se agitó durante 5 minutos y se añadió amoníaco 2 M (248 μl, 496 μmol, eq: 5) en metanol. La mezcla de reacción se agitó durante la noche.

10 El material bruto se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol, se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 24 g, MeOH del 2 % al 5 % en DCM). Las fracciones puras se combinaron y se concentró y se trituró con EtOAc al 15 %/hexanos para dar un sólido blanco como el producto deseado (54 mg, rendimiento de un 88 %). (ES+) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 603, hallado: 603.

#### 15 Ejemplo 466

20 Preparación de (4-carbamoil-2-cloro-fenil)-amida del ácido (2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico



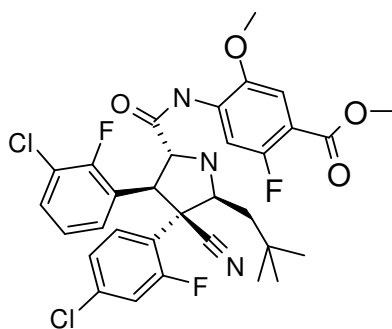
Peso molecular = 619,9311  
 Fórmula molecular = C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>3</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

25 En un matraz de fondo redondo de 20 ml, el ácido 3-cloro-4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)benzoico (215 mg, 346 μmol, eq: 1,00) se combinó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml) para dar una suspensión. Se añadieron DIPEA (58,2 mg, 78,6 μl, 450 μmol, eq: 1,3) y HATU (145 mg, 381 μmol, eq: 1,1). La reacción se agitó durante 5 minutos y se añadió amoníaco 2 M (866 μl, 1,73 mmol, eq: 5) en metanol. La mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana.

30 El material bruto se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol, se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 24 g, MeOH del 2 % al 5 % en DCM). Las fracciones puras se combinaron y se concentró para dar un sólido blanco como el producto deseado (155 mg, rendimiento de un 71 %). (ES+) m/z Calc.: [(M+H)<sup>+</sup>]: 619, hallado: 619.

#### 35 Ejemplo 467

40 Preparación de éster metílico del ácido 4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-2-fluoro-5-metoxi-benzoico



Peso molecular = 648,5148

Fórmula molecular = C32H30Cl2F3N3O4

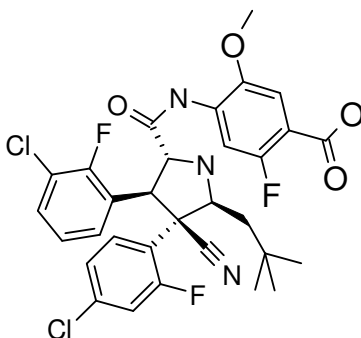
5 En un matraz de fondo redondo de 15 ml, el ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxílico (250 mg, 535  $\mu$ mol, eq: 1,00), se combinó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) para dar una solución transparente. Se añadieron DIPEA (242 mg, 327  $\mu$ l, 1,87 mmol, eq: 3,5) y cloruro difenilfosfínico (316 mg, 255  $\mu$ l, 1,34 mmol, eq: 2,5) y la reacción se agitó a t.a. durante 5 minutos. Se añadió 4-amino-2-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo (107 mg, 535  $\mu$ mol, eq: 1,00) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche.

La mezcla bruta de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con HCl 0,5 M (1  $\times$  5 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo.

15 El aceite se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 24 g, EtOAc del 5 % al 20 % en hexanos). Las fracciones se combinaron, se concentró y se trituró con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos. Se obtuvo un sólido blanquecino (220 mg, rendimiento de un 63 %). (ES+) m/z Calc.: [(M+H)+]: 648, hallado: 648.

#### Ejemplo 468

20 Preparación de ácido 4-[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino-2-fluoro-5-metoxi-benzoico



25 Peso molecular = 634,4877  
Fórmula molecular = C31H28Cl2F3N3O4

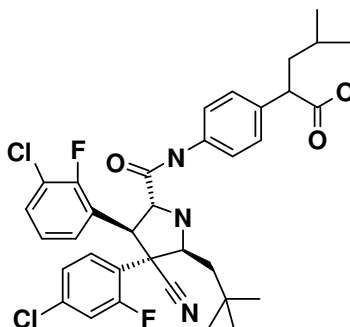
30 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-2-fluoro-5-metoxibenzoato de metilo (80 mg, 123  $\mu$ mol, eq: 1,00) se combinó con THF (2 ml) y MeOH (4 ml) a 45 °C para dar una solución incolora. Se añadió NaOH 1 N (0,5 ml, 1,00 mmol, eq: 8,11). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 h.

35 La mezcla de reacción se concentró para retirar aproximadamente 1/2 del disolvente, se acidificó con HCl 1 N hasta pH 2-3, se diluyó con agua (10 ml) y EtOAc (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2  $\times$  15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con NaCl sat. (1  $\times$  15 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. La trituración con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio un sólido blanco (60 mg, rendimiento de un 73 %). (ES+) m/z Calc.: [(M+H)+]: 634, hallado: 634.

#### 40 Ejemplo 469

Preparación de ácido 2-(4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-

propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil)-4-metil-pentanoico



5

P. M. 656,61  $C_{35}H_{37}Cl_2F_2N_3O_3$

Una mezcla de éster metílico del ácido 2-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil)-4-metil-pentanoico (14 mg, 0,0209 mmol) se disolvió en THF (15 ml) y metanol (5 ml), a continuación se añadió LiOH 2 N (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). La fase orgánica se separó, a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar la mezcla bruta. El compuesto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 20 %-95 %/agua) para proporcionar la sal trifluoroacetato del ácido 2-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil)-4-metil-pentanoico (8,2 mg, 51,0 %) como un sólido marrón claro. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{35}H_{37}Cl_2F_2N_3O_3 + H$  [(M+H)<sup>+</sup>]: 656,2253, hallado: 656,2254.

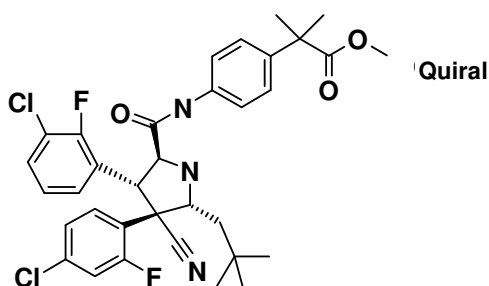
10

15

#### Ejemplo 470

Preparación de éster metílico del ácido 2-(4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil)-2-metil-propiónico quiral

20



25

P. M. 642,58  $C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

El clorhidrato de 2-(4-aminofenil)-2-metilpropanoato de metilo (100 mg, 0,435 mmol) se disolvió en diclorometano (30 ml), a continuación se añadió iPr<sub>2</sub>NEt (0,5 ml, 2,86 mmol) y se agitó a 25 °C. Se añadieron en tres porciones ácido (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral (100 mg, 0,214 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 106 mg, 0,278 mmol) en intervalos de 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 horas. La reacción no se completó por CLEM, se añadió clorhidrato de 2-(4-aminofenil)-2-metilpropanoato de metilo adicional (30 mg, 0,13 mmol) a la reacción y se agitó 1 h adicional. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, a continuación se concentró a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna (columna de sílice de 8 g, Analogix, EtOAc al 1-100 %/heptano) para proporcionar éster metílico del ácido 2-(4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil)-2-metil-propiónico quiral como una espuma amarilla clara (26 mg, 18,9 %) CLEM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3 + H$  [(M+H)<sup>+</sup>]: 642,58, hallado: 642,1

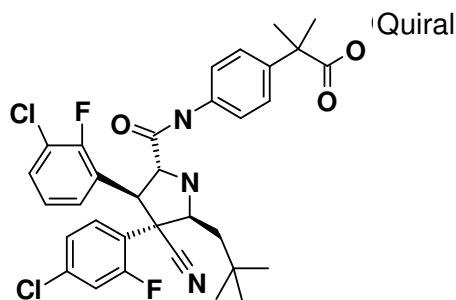
30

35

#### Ejemplo 471

Preparación de ácido 2-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil)-2-metil-propiónico quiral

40

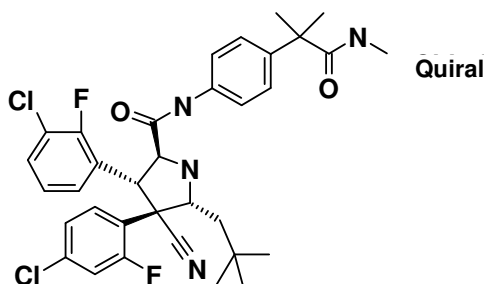


P. M. 628,54  $C_{33}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$

- 5 Una mezcla de éster metílico del ácido 2-(4-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil)-2-metil-propiónico quiral (21 mg, 0,0327 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y metanol (1 ml), seguido de LiOH 2 N (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). La fase orgánica se separó, a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. El compuesto se purificó por RP-HPLC (30 %-95 % de acetonitrilo/agua) para proporcionar ácido 2-(4-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-fenil)-2-metil-propiónico quiral (12 mg, 58,4 %) como un sólido blanquecino. EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{33}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3 + H$  [(M+H)<sup>+</sup>]: 628,1940, hallado: 628,1937.

#### 15 Ejemplo 472

Preparación de [4-(1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-fenil]-amida del ácido (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral



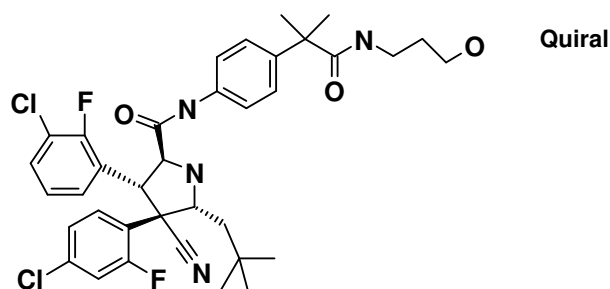
20

P. M. 641,59  $C_{34}H_{36}Cl_2F_2N_4O_2$

- 25 El reactivo 2-(4-amino-fenil)-*N*-metil-isobutiramida (130 mg, 0,676 mmol) se disolvió en diclorometano (4 ml) a continuación se añadió  $iPr_2NEt$  (0,375 ml, 2,15 mmol) y se agitó a 25 °C. Se añadieron en tres porciones ácido (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral (100 mg, 0,214 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 106 mg, 0,278 mmol) en intervalos de 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 horas, se completó por CLEM. La mezcla se diluyó a continuación con  $CH_2Cl_2$  y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, a continuación se concentró a presión reducida. El compuesto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 30-95 %/agua) para proporcionar [4-(1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-fenil]-amida del ácido (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanquecino (56 mg, 40,8 %) EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{34}H_{36}Cl_2F_2N_4O_2 + H$  [(M+H)<sup>+</sup>]: 641,2256, hallado: 641,2256.

#### 35 Ejemplo 473

Preparación de {4-[1-(3-hidroxi-propilcarbamoil)-1-metil-etil]-fenil}amida del ácido (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral



P. M. 685,648  $C_{36}H_{40}Cl_2F_2N_4O_3$

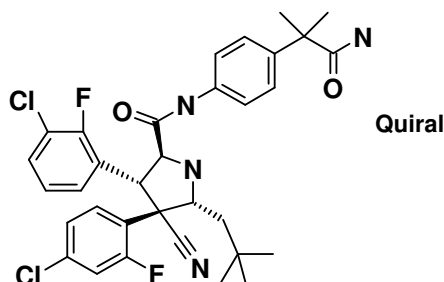
- 5 El reactivo 2-(4-aminofenil)-N-(3-hidroxi-propil)-2-propanamida (130 mg, 0,550 mmol) se disolvió en diclorometano (4 ml) a continuación se añadió  $iPr_2NEt$  (0,375 ml, 2,15 mmol) y se agitó a 25 °C. Se añadieron en tres porciones ácido (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral (100 mg, 0,214 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 106 mg, 0,278 mmol) en intervalos de 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 horas. La mezcla se diluyó a continuación con  $CH_2Cl_2$  y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, a continuación se concentró a presión reducida. El compuesto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 30-95 %/agua) para proporcionar {4-[1-(3-hidroxi-propilcarbamoil)-1-metil-etil]-fenil}amida del ácido (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido blanquecino (75 mg, 51,1 %) EMAR (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{36}H_{40}Cl_2F_2N_4O_3 + H [(M+H)^+]$ : 685,2519, hallado: 685,2523.

15

#### Ejemplo 474

Preparación de [4-(1-carbamoil-1-metil-etil)-fenil]-amida del ácido (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral

20



P. M. 627,57  $C_{33}H_{34}Cl_2F_2N_4O_2$

- 25 El reactivo 2-(4-amino-fenil)isobutiramida (80 mg, 0,171 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) a continuación se añadió  $iPr_2NEt$  (0,1 ml, 0,573 mmol) y se agitó a 25 °C. Se añadieron ácido (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral (50 mg, 0,107 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU, 60 mg, 0,158 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó a continuación con  $CH_2Cl_2$  y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, a continuación se concentró a presión reducida. El compuesto se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 30-95 %/agua) para proporcionar [4-(1-carbamoil-1-metil-etil)-fenil]-amida [4-(1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-fenil]-amida del ácido (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carboxílico quiral como un sólido (32,5 mg, 48,4 %) CLEM (ES<sup>+</sup>) m/z Calc. para  $C_{33}H_{34}Cl_2F_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$ : 627,2, hallado: 627,0.

35

#### Ejemplo 475

Ensayo de actividad *in vitro*

- 40 Se midió la capacidad de los compuestos para inhibir la interacción entre las proteínas p53 y MDM2 mediante un ensayo HTRF (fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo), en el que la MDM2 marcada con GST recombinante se fija sobre un péptido que se asemeja a la región de la p53 que interacciona con la MDM2 (Lane *et al.*). La fijación de la proteína GST-MDM2 y el péptido p53 (biotinilado en su extremo N) se registra mediante FRET (transferencia de energía de resonancia por fluorescencia) entre el anticuerpo anti-GST marcado con europio (Eu) y la alofocianina conjugada con estreptavidina (APC).

45

## ES 2 629 439 T3

5 El ensayo se realiza en placas de 384 pocillos de fondo plano negro (Costar), en un volumen total de 40  $\mu$ l por pocillo que contienen: péptido biotinilado 90 nM, 160 ng/ml de GST-MDM2, APC-estreptavidina 20 nM (PerkinElmerWallac), anticuerpo anti-GST marcado con Eu 2 nM (PerkinElmerWallac), seroalbúmina bovina 0,2 % (BSA), ditioneitol 1 mM (DTT) y 20 mM tampón Tris-borato salino (TBS) como sigue: añadir 10  $\mu$ l de GST-MDM2 (640 ng/ml de solución de trabajo) en el tampón de reacción a cada pocillo. Añadir 10  $\mu$ l de los compuestos diluidos (dilución 1:5 en el tampón de reacción) a cada pocillo, mezclar por agitación. Añadir 20  $\mu$ l de péptido p53 biotinilado (solución de trabajo 180 nM) en el tampón de reacción a cada pocillo y mezclar en el agitador. Incubar a 37 °C durante 1 h. Añadir 20  $\mu$ l de la mezcla de APC-estreptavidina y anticuerpo anti-GST marcado con Eu (solución de trabajo de Eu-anti-GST 6 nM y APC-estreptavidina 60 nM) en tampón TBS con un BSA al 0,2 %, agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos y realizar la lectura usando un lector de placas idóneo para TRF a 665 y 615 nm (Victor 5, Perkin ElmerWallac). Si no se especifica, los reactivos se adquirieron de Sigma Chemical Co.

10 Los datos actividad para los compuestos de los ejemplos, expresados como  $CI_{50}$ :bsa:0,02 % son los siguientes (en  $\mu$ M):

15

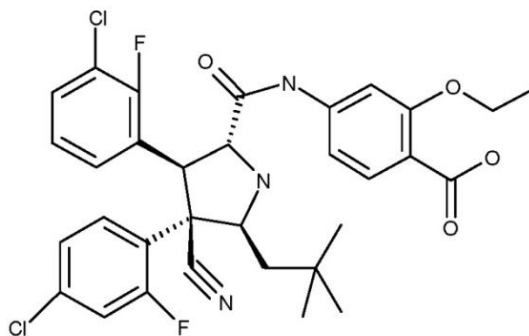
<u>N.º ej.</u>	<u>CI50 [<math>\mu</math>M]</u>	<u>N.º ej.</u>	<u>CI50 [<math>\mu</math>M]</u>	<u>N.º ej.</u>	<u>CI50 [<math>\mu</math>M]</u>
379	2,939	421	0,042	467	0,057
380	0,027	422	0,072	468	0,02
381	3,812	423	0,04	469	0,309
382	0,088	423	0,046	470	0,749
383	3,75	424	1,376	471	0,047
384	0,092	424	10	472	0,155
385	0,675	425	0,132	473	0,106
386	0,049	426	2,698		
387	1,526	427	0,094		
388	0,058	428	0,01		
389	0,053	429	0,003		
390	0,129	430	0,066		
391	0,439	431	0,353		
392	0,083	432	0,165		
393	0,05	433	0,053		
394	0,051	434	0,104		
394	0	435	1,272		
395	0,1	436	0,435		
396	0,023	437	0,022		
397	#N/A	438	0,027		
398	.231	439	0,029		
399	0,075	440	0,064		
400	8,374	442	0,494		
400	0,085	444	0,082		
401	0,049	445	0,063		
402	0,044	447	0,05		
403	0,138	448	0,017		
404	0,023	449	0,049		
405	0,243	450	0,089		
406	0,03	451	0,136		
407	0,042	452	0,03		
408	0,027	453	0,123		
408	0,067	454	0,098		
409	1,025	455	0,038		
410	0,14	456	0,05		
411	0,186	457	0,031		
412	0,52	458	0,118		
413	0,038	459	0,044		
414	0,147	460	0,281		
415	0,107	461	0,053		
416	10	462	0,028		
417	0,691	463	0,028		
418	10	464	0,06		
419	0,465	465	0,032		
420	0,057	466	0,041		



## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto seleccionado del grupo de
- éster *tert*-butilico del ácido [2-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-fenil]-etil]-carbámico quiral,
- 10 éster *tert*-butilico del ácido rac-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-bencil]-carbámico,
- éster etílico del ácido 1-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-fenil]-piperidin-4-carboxílico,
- 15 ácido 1-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-fenil]-piperidin-4-carboxílico,
- éster *tert*-butilico del ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-4-metil-piperidin-1-carboxílico,
- 20 éster metílico del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-trifluorometoxi-benzoico,
- ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-trifluorometoxi-benzoico,
- 25 éster metílico del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico,
- éster metílico del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-fluoro-benzoico,
- 30 éster metílico del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-cloro-benzoico,
- 35 ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-cloro-benzoico,
- éster metílico del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2,5-difluoro-benzoico,
- 40 ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2,5-difluoro-benzoico,
- 45 ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2,6-difluoro-benzoico,
- ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-hidroxi-benzoico,
- 50 éster metílico del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-fluoro-5-metoxi-benzoico,
- ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-fluoro-5-metoxi-benzoico,
- 55 ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-etoxi-benzoico,
- 60 ácido 5-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-pirazin-2-carboxílico,
- ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico, y
- 65 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

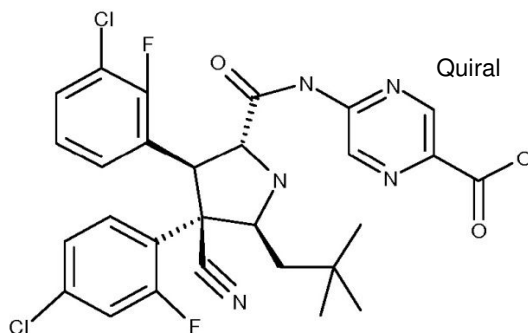
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,



- 5 ácido rac-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-2-etoxi-benzoico.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

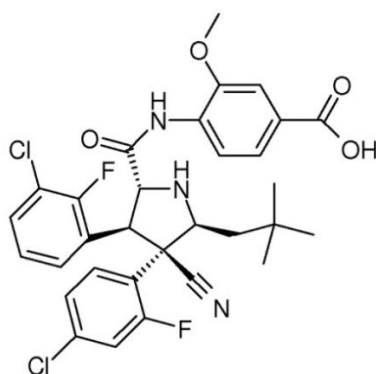
10



- 15 ácido 5-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-pirazin-2-carboxílico.

15

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,



- 20 ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico.

- 25 5. Una preparación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 junto con excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

25

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso como medicamento.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso como medicamento para el tratamiento del cáncer, en particular tumores sólidos, más en particular tumores de mama, colon, pulmón y próstata.

30

8. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, en particular tumores sólidos.