

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 290**

51 Int. Cl.:

C07D 207/16 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
C07F 9/572 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2013 PCT/EP2013/054920**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2013 WO13135648**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2013 E 13708466 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.05.2017 EP 2825528**

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

30 Prioridad:

15.03.2012 US 201261611200 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.09.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

FISHLOCK, DANIEL;
BARTKOVITZ, DAVID JOSEPH;
CHU, XIN-JIE;
VU, BINH THANH y
ZHAO, CHUNLIN

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 634 290 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

Pirrolidin-2-carboxamidas sustituidas

5 **Antecedentes de la invención**

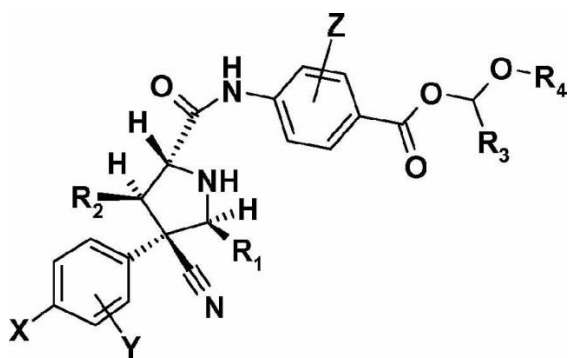
p53 es una proteína supresora de tumor que desempeña un papel principal en la protección frente al desarrollo de cáncer. Protege la integridad celular y evita la propagación de clones de células permanentemente dañados por la inducción de la detención del crecimiento o apoptosis. A nivel molecular, p53 es un factor de transcripción que puede activar un panel de genes implicados en la regulación del ciclo celular y la apoptosis. p53 es un inhibidor del ciclo celular potente que está regulado estrechamente por MDM2 a nivel celular. MDM2 y p53 forman un bucle de autorregulación. MDM2 se puede unir a p53 e inhibir su capacidad para transactivar genes regulados por p53. Además, MDM2 media en la degradación dependiente de ubiquitina de p53. p53 puede activar la expresión del gen MDM2, elevando así el nivel celular de la proteína MDM2. Este bucle de autorregulación asegura que tanto MDM2 como p53 se mantengan a un nivel bajo en células en proliferación normal. MDM2 también es un cofactor para E2F, que desempeña un papel principal en la regulación del ciclo celular.

La proporción de MDM2 con respecto a p53 (E2F) está regulada incorrectamente en muchos cánceres. Se ha demostrado que los defectos moleculares que se producen con frecuencia en el locus p16INK4/p19ARF, por ejemplo, afectan a la degradación de la proteína MDM2. La inhibición de la interacción MDM2-p53 en células tumorales con p53 natural debe dar lugar a la acumulación de p53, detención del ciclo celular y/o apoptosis. Los antagonistas de MDM2, por lo tanto, pueden ofrecer un enfoque novedoso para el tratamiento del cáncer como agentes individuales o en combinación con un amplio espectro de otros tratamientos antitumorales. La viabilidad de esta estrategia se ha demostrado por el uso de diferentes herramientas macromoleculares para la inhibición de la interacción MDM2-p53 (por ejemplo, anticuerpos, oligonucleótidos antisentido, péptidos). MDM2 también se une a E2F a través de una región de unión conservada como 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 en p53.

Los documentos WO2010/031713 y WO2011/098398 divulgan compuestos como inhibidores de la interacción MDM2-p53, que a veces se pueden denominar en el presente documento "compuestos originales".

Sumario de la invención

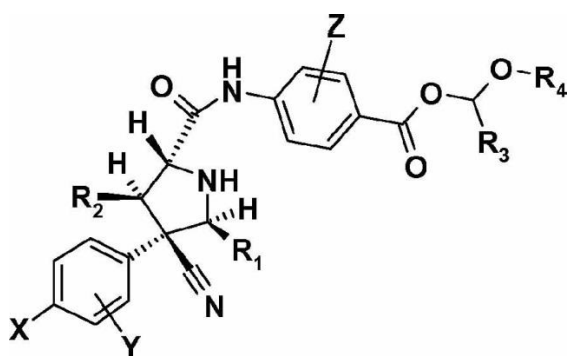
La presente invención se refiere a derivados de pirrolidin-2-carboxamida de fórmula (I) que actúan como antagonistas de las interacciones de MDM2 y por lo tanto son útiles como antineoplásicos potentes y selectivos. Los presentes compuestos son de la fórmula general



40 (I)
en la que X, Y, Z, R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se describen en el presente documento y enantiómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 **Descripción detallada de la invención**

En un modo de realización se proporcionan los compuestos de la fórmula



(I)

5 en la que

X está seleccionado de H, F o Cl,

Y está seleccionado de H, F o Cl

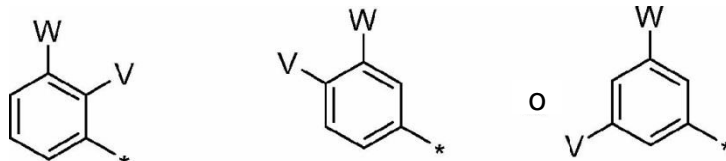
10

Z es alcoxi C1-6

R₁ es alquilo C1-6, o alquilo C1-6 sustituido con alcoxi C1-6 o N(alquilo C1-6)₂,

15

R₂ es un fenilo sustituido seleccionado de:



W es F, Cl o Br,

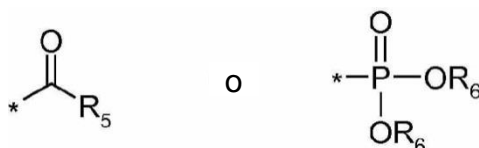
20

V es H o F,

R₃ es hidrógeno o alquilo C1-6,

25

R₄ está seleccionado del grupo que consiste en:



30

R₅ está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C1-6, alquilo C1-6 sustituido con alcoxi C1-6 o N(alquilo C1-6)₂, aminoácidos naturales y no naturales, -(OCH₂CH₂)_n-OH, -(OCH₂CH₂)_n-OCH₃, -(NCH₂CH₂)_n-OH, -(NCH₂CH₂)_n-OCH₃ y -(OCH₂CH₂)_n-OP(O)(OR₆)₂, en el que n es de 3 a 60, R₆ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

En otro modo de realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que

X está seleccionado de H, F o Cl;

Y está seleccionado de H, F o Cl;

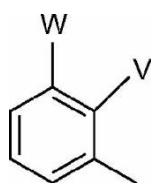
40

Z es alcoxi C1-6;

R₁ es alquilo C1-6;

45

R₂ es



, en el que

W es F, Cl o Br;

5 V es H o F;

R₃ es hidrógeno o alquilo C1-6;

10 R₄ es -C(O)-R₅; en el que

R₅ está seleccionado del grupo que consiste en -(OCH₂CH₂)_n-OH; -(OCH₂CH₂)_n-OCH₃; y -(OCH₂CH₂)_n-OP(O)(OR₆)₂, en el que n es de 3 a 60, y R₆ es hidrógeno; o

15 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro modo de realización más específico, n es de 3 a 55, más preferentemente n es de 3 a 45. Dentro de este modo de realización, los compuestos en los que R₅ es -(OCH₂CH₂)_n-OCH₃ y n es de 40 a 60 son especialmente preferentes.

20 Aún en otro modo de realización, se proporcionan los compuestos seleccionados de

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(etil(isopropil)carbamoiloxi)etilo,

25 éster di-*tert*-butoxi-fosforiloximetílico 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)-3-metoxi-benzoico,

30 éster 1-[bis-(2-metoxi-etil)-carbamoiloxi]-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)-3-metoxi-benzoico,

éster 1-(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)-3-metoxi-benzoiloxi)-etílico del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico,

35 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-acetoxietilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de rac-1-(isobutiriloxi)etilo,

40 éster acetoximetílico 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,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(ciclohexiloxicarbonilo)etilo,

45 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de rac-1-(isopropoxicarbonilo)etilo,

50 morfolin-4-carboxilato de 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etilo,

éster (R)-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)-3-metoxi-benzoiloxi)-etílico del ácido morfolin-4-carboxílico,

55 éster (S)-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)-3-metoxi-benzoiloxi)-etílico del ácido morfolin-4-carboxílico,

4-(1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etil)piperazin-1,4-dicarboxilato de rac-1-*tert*-butilo,

60 diclorhidrato del éster 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}-3-metoxi-benzoiloxi)-etílico del ácido piperazin-1-carboxílico,
- éster 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)-pirrolidirie-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoiloxi)-etílico del ácido rac-1,1-dioxo-tiomorfolin-4-carboxílico,
- 5 éster 1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetilcarbamoiloxi)-etílico 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,
- 10 éster 1-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoiloxi)-etílico 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,
- 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoiloxi)etilo,
- 15 éster 1-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxicarboniloxi)-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)-3-metoxi-benzoico,
- éster 1-(2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxicarboniloxi)-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)-3-metoxi-benzoico,
- 20 éster 1-[2-(2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etoxicarboniloxi)-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)-3-metoxi-benzoico,
- 25 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 21-oxo-2,5,8,11,14,17,20,22-octaoxatetracosan-23-ilo,
- éster 1-mPEG-carboniloxi-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)-3-metoxi-benzoico,
- 30 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(2-(benciloxi)-2-oxoetilcarbamoiloxi)etilo,
- ácido 2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etoxi)carbonilamino)acético,
- 35 ácido (S)-2-[1-(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)-3-metoxi-benzoiloxi)-etoxicarbonilamino]-pentanodioico,
- éster 1-((S)-1-carboxi-etilcarbamoiloxi)-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)-3-metoxi-benzoico,
- 40 ácido 2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)metoxi)-carbonilamino)acético,
- 45 2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorociano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)metoxi)carbonilamino)-pentanodioato de (S)-dibencilo,
- ácido (S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)-metoxi)carbonilamino)pentanodioico,
- 50 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 15-metil-12-oxo-2,5,8,11,13-pentaoxahexadecan-14-ilo,
- 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo,
- 55 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13,16,19-heptaoxaicosilo,
- 60 éster 1-mPEG-carboniloxi-metilico 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)-3-metoxi-benzoico,
- éster 1-mPEG-carboniloxi-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)-3-metoxi-benzoico,
- 65 éster 1-mPEG-carboniloxi-metilico 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)-3-metoxi-benzoico,
- 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo,
- 5 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 27-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,28-decaoxatriacontan-29-ilo,
- 10 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 24-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,25-nonaoxaheptacosan-26-ilo,
- 15 1-mPEG-carboniloxi-etil-amida 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)-3-metoxi-benzoico,
- 20 1-mPEG-carboniloxi-etil-amida 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)-3-metoxi-benzoico,
- 25 1-mPEG-carboniloxi-metil-amida 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)-3-metoxi-benzoico,
- 30 1-mPEG-carboniloxi-metil-amida 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)-3-metoxi-benzoico,
- 35 ácido (S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)metoxi)carbonilamino)propanoico,
- éster 2-{2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarboniloximetílico del ácido dibencil-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,
- 40 éster 2-{2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarboniloximetílico 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,
- 45 éster fosfonooximetílico 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)-3-metoxi-benzoico; compuesto con ácido trifluoroacético,
- 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(((3aR,5R,6S,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-6-ilo)carboniloxi)etilo,
- 50 éster 1-((2R,3R,4R,5S)-2-((R)-1,2-dihidroxi-etil)-4,5-dihidroxi-tetrahidro-furan-3-iloxicarboniloxi)-etilico 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)-3-metoxi-benzoico,
- 55 éster 1-(2-{2-[2-(2-dibenciloxifosforiloxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarboniloxi)-etilico 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)-3-metoxi-benzoico.
- En otro modo de realización se proporciona el compuesto ácido 2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etoxi)carbonilamino)acético.
- 60 En otro modo de realización se proporciona el compuesto ácido 2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)metoxi)-carbonilamino)acético.
- En otro modo de realización se proporciona el compuesto 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13,16,19-heptaoxaicosilo.
- 65

En otro modo de realización se proporciona el compuesto éster 1-mPEG-carboniloxi-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}-3-metoxi-benzoico (mPEG, P. M. promedio, ~2000).

5 En otro modo de realización se proporciona el compuesto éster 1-mPEG-carboniloxi-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}-3-metoxi-benzoico (mPEG, P. M. promedio, ~2200)

10 En otro modo de realización se proporciona el compuesto éster 1-mPEG-carboniloxi-metilico 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}-3-metoxi-benzoico (mPEG, P. M. promedio, ~2000).

15 En otro modo de realización se proporciona el compuesto 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-
 fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo;

En otro modo de realización se proporciona el compuesto 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-
 fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 27-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,28-
 decaoxatriacontan-29-ilo.

20 En otro modo de realización se proporciona el compuesto éster 1-[(2R,3R,4R,5S)-2-((R)-1,2-dihidroxi-etil)-4,5-
 dihidroxi-tetrahidro-furan-3-ilo]carboniloxi-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)-3-metoxi-benzoico.

25 En otro modo de realización se proporciona el compuesto éster 1-(2-{2-[2-(2-dibenciloxifosforiloxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-
 etoxicarboniloxi)-etilico 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)-3-metoxi-benzoico.

30 En otro modo de realización se proporciona el compuesto éster 1-(2-{2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-
 etoxicarboniloxi)-etilico 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)-3-metoxi-benzoico.

35 El término "mPEG", como se usa en el presente documento quiere decir metoxipolietilenglicol, que está
 comercialmente disponible (por ejemplo, Sigma-Aldrich o ID Biochem (Corea)). La distribución del peso molecular de
 mPEG puede variar de acuerdo con el fabricante y/o el lote. En un modo de realización de la presente invención,
 mPEG tiene un peso molecular promedio (PM) de aproximadamente 1500 Da a aproximadamente 3000 Da. En otro
 modo de realización de la presente invención, el mPEG tiene un PM promedio de aproximadamente 2000 Da a
 aproximadamente 2200 Da. El PM promedio se determina por espectrometría de masas MALDI-TOF.

40 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 determinados 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 determinados
 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.

45 "Alcoxi, alcoxi o alcoxi inferior" se refiere a cualquiera de los grupos alquilo inferiores anteriores unidos a un átomo
 de oxígeno. Los grupos alcoxi inferior típicos incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi o propoxi, butiloxi y similares. Otros
 incluidos dentro del significado de alcoxi son cadenas laterales alcoxi múltiples, por ejemplo, etoxi-etoxi, metoxi-
 etoxi, metoxi-etoxi-etoxi y similares y cadenas laterales alcoxi sustituidas, por ejemplo, dimetilamino-etoxi,
 dietilamino-etoxi, dimetoxifosforil-metoxi y similares.

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

55 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácido o sales de adición de base convencionales
 que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de la presente invención y se forman a partir
 de ácidos orgánicos o inorgánicos o bases orgánicas o inorgánicas no tóxicos adecuados. Las 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-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico,
 ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético y similares. Las 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, fármaco)
 60 en una sal es una técnica bien conocida por los químicos 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 (6ª ed. 1995) en pp. 196 y 1456-1457.

5 Los compuestos de fórmula (I) 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 procedimientos de separación conocidos, por ejemplo, cromatografía.

10 Los compuestos divulgados en el presente documento y cubiertos por la fórmula (I) 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.

15 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 o sarcoma. Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de ciertos tumores no sólidos tales como leucemias y linfomas.

20 Por lo tanto, en otro modo de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos de fórmula (I), junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

Aún en otro modo de realización, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I) para su uso como medicamento.

25 Todavía en otro modo de realización, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I) para su uso como medicamentos para el tratamiento de cáncer, en particular tumores sólidos, más particularmente tumores de mama, colon, pulmón y próstata o sarcoma.

30 Todavía en otro modo de realización, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I) para su uso como medicamentos para el tratamiento de ciertos tumores no sólidos tales como leucemias y linfomas, en particular leucemia mielógena aguda (LMA).

35 Aún en otro modo de realización, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de cáncer, más particularmente tumores sólidos tales como tumores de mama, colon, pulmón y próstata o sarcoma; o de forma alternativa también para el tratamiento de ciertos tumores no sólidos tales como leucemias y linfomas, en particular para el tratamiento de leucemia mielógena aguda (LMA).

40 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 de la experiencia en la técnica.

45 La cantidad o dosificación 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 va(n) a administrar, 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, debe ser apropiada una dosificación diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 10.000 mg, preferentemente de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg, aunque se puede exceder el límite superior 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.

55 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 una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material de vehículo para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped que se está tratando, así como del modo de administración particular. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material de vehículo para producir una forma de dosificación individual será en general esa cantidad de un compuesto de fórmula I que produzca un efecto terapéutico. En general, de un cien por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente un 1 por ciento a aproximadamente un noventa y nueve por ciento de ingrediente 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 un 30 por ciento.

65 Los procedimientos de preparación de estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de mezclar un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes secundarios. En

general, las formulaciones se preparan mezclando uniforme y estrechamente un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos, o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, conformando el producto.

5 Otro modo de realización proporciona composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como procedimientos de uso de los compuestos de la invención para preparar dichas composiciones y medicamentos. En un ejemplo, los compuestos de fórmula I se pueden formular mezclando a temperatura ambiente al pH apropiado, y al grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores en las
10 dosificaciones y concentraciones empleadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero preferentemente varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. En un ejemplo, un compuesto de fórmula I se formula en un tampón acetato, a pH 5. En otro modo de realización, los compuestos de fórmula I son estériles. El compuesto se puede almacenar, por ejemplo, como una composición sólida o amorfa, como una formulación liofilizada o como una
15 solución acuosa. En solución, los compuestos de la presente invención pueden formar estructuras micelares que tienen un tamaño de partícula de entre 10 a 100 nm (nanómetro).

Las composiciones se formulan, se dosifican y se administran de manera consistente con una buena práctica médica. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno particular que se está tratando, el mamífero particular que se está tratando, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el procedimiento de administración, la programación de la administración, y otros factores conocidos por los médicos. La "cantidad eficaz" del compuesto que se va a administrar se regirá por dichas consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para inhibir la interacción de MDM2 con p53. Por ejemplo, dicha cantidad puede estar por debajo de la cantidad que es tóxica para las células normales o para el mamífero en su
20 conjunto.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier medio adecuado, incluyendo administración oral, tópica (incluyendo oral y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal y epidural e intranasal y, si se desea para tratamiento local, intralesional. Las infusiones parenterales incluyen administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea. Los compuestos de la presente invención son especialmente útiles cuando se dosifican por vía parenteral o por infusión debido a su solubilidad superior y semivida plasmática más larga en comparación con su compuesto original no esterificado/no amida. Además, los compuestos de la presente invención presentan una invariabilidad FC superior en comparación con sus compuestos originales.
30

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquier forma administrativa conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizadores, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores de pH, edulcorantes, agentes voluminizadores y otros agentes activos.
35

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen con detalle en, por ejemplo, Ansel, Howard C, *et al.*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., *et al.* Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificadores, agentes deslizantes, coadyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).
45

"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.
50

"CI50" se refiere a la concentración de un compuesto particular requerido para inhibir un 50 % de una actividad medida específica. La CI₅₀ se puede medir, entre otros, como se describe posteriormente.
55

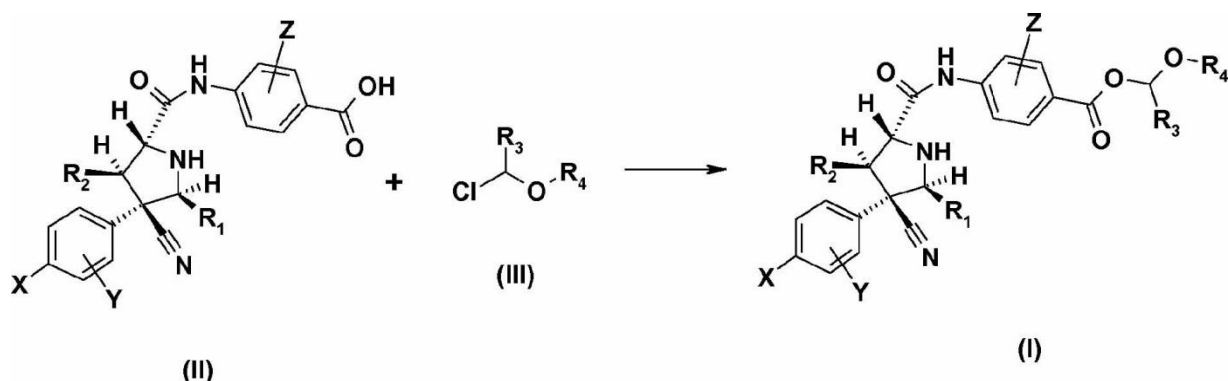
60

Procedimientos sintéticos

El procedimiento general para la preparación de compuestos de fórmula I se da en el esquema 1. En resumen, el procedimiento implica la alquilación del ácido benzoico (II) con el compuesto de cloro (III) en presencia de una base tal como carbonato de cesio. Los compuestos de fórmula II son conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, el documento US 2010/0152190-A1. El compuesto de cloro (III) se prepara típicamente por reacción de cloroformiato
65

de 1-cloroalquilo con alcohol o amina en presencia de una base tal como piridina.

Esquema 1



5

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.

10 Por lo tanto, en otro modo de realización se proporciona el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) como se divulga en el esquema 1.

Los siguientes ejemplos y referencias se proporcionan para ayudar a la comprensión de la presente invención. Sin embargo, el verdadero alcance de la invención se expone en las reivindicaciones adjuntas.

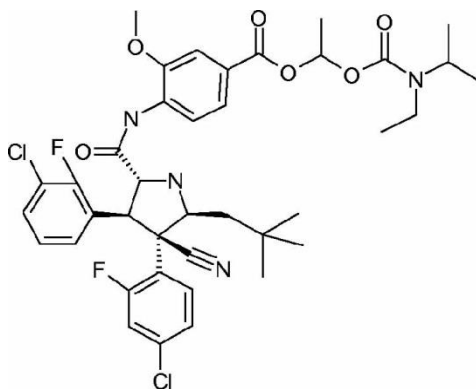
15

En los ejemplos, todas las abreviaturas usadas tienen los significados generalmente conocidos por el experto en la técnica química. Si no se indica explícitamente de otro modo, el peso molecular promedio (PM) se determina usando espectrometría de masas MALDI-TOF, y se expresa en daltons (Da).

20 Ejemplos

Ejemplo 1

25 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(etil(isopropil)carbamoiloxi)etilo



P. M. 773,71, C₃₉H₄₄Cl₂F₂N₄O₆

30

A una solución enfriada de 2-propanol (1,57 g, 2 ml, 26,1 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (6,75 g, 9,13 ml, 52,3 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) se le añadió carbonoclorhidrato de 1-cloroetilo (Aldrich, 4,11 g, 28,7 mmol) lentamente a 0 °C. Después de la adición, se dejó que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró hasta sequedad y el material bruto que contenía aproximadamente un 50 % de éster 1-cloro-etílico del ácido etilisopropilcarbámico se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

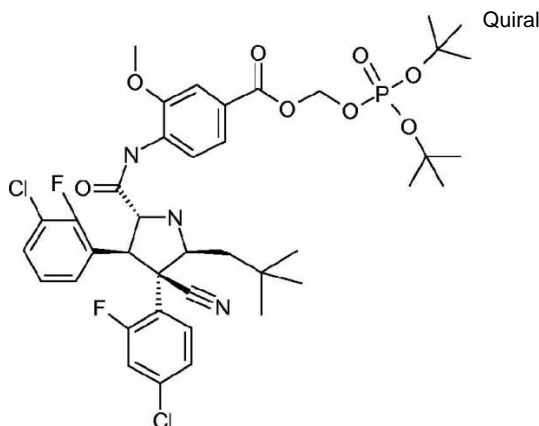
A una solución de ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (preparado como se describe en el documento **US20100152190A1**, 150 mg, 0,243 mmol) en dimetilformamida (6 ml) se le añadió carbonato de cesio (243 mg, 0,746 mmol). Después de agitación durante unos pocos minutos, se añadió una solución del anterior éster 1-cloro-etílico del ácido etilisopropilcarbámico recién preparada (190 mg, 0,491 mmol) en dimetilformamida seca (1 ml) y se

40

dejó que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente durante la noche. Esta mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera y se concentró hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía (hexano/acetato de etilo, 90/10 a 10/90) para dar 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(etil(isopropil)-carbamoiloxi)etilo como un sólido blanco (102 mg, rendimiento de un 54 %). CLEM (ES⁺) m/z calc. para C₃₉H₄₅Cl₂F₂N₄O₆ [(M+H)⁺]: 773, hallado: 773.

Ejemplo 2

10 éster di-*tert*-butoxi-fosforiloximetílico 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]-3-metoxi-benzoico



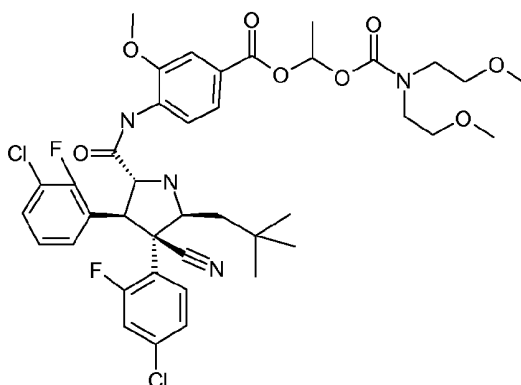
15 P. M. 838,72, C₄₀H₄₈Cl₂F₂N₃O₈P

A una solución de di-*tert*-butilfosfato de potasio (2,45 g, 9,51 mmol), bicarbonato de sodio (3,19 g, 38,0 mmol) y hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (340,2 mg, 0,972 mmol) en agua (80 ml), se le añadió cloruro de metileno (50 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se agitó enérgicamente en argón durante 10 min. Se añadió lentamente clorosulfato de clorometilo (1,92 g, 1,2 ml, 11,6 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar fosfato de di-*tert*-butilclorometilo como un aceite incoloro (1,46 g, rendimiento de un 59 %).

25 A una solución de ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (preparado como se describe en el documento **US20100152190A1**, 200,0 mg, 0,324 mmol) en dimetilformamida (8 ml) se le añadió carbonato de cesio (529 mg, 1,62 mmol). La mezcla se agitó durante ~20 min antes de que se añadiera fosfato de di-*tert*-butilclorometilo (TCI, 236 mg, 0,9912 mmol) en dimetilformamida (1 ml). Se dejó que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente durante 3 h antes de que se repartiera entre acetato de etilo y agua, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo, 85/15 a 5/95) para dar éster di-*tert*-butoxi-fosforiloximetílico 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]-3-metoxi-benzoico quiral como un sólido blanco (192 mg, rendimiento de un 70 %). CLEM (ES⁺) m/z calc. para C₄₀H₄₉Cl₂F₂N₃O₈P [(M+H)⁺]: 838, hallado: 838.

Ejemplo 3

40 éster 1-[bis-(2-metoxi-etil)-carbamoiloxi]-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]-3-metoxi-benzoico



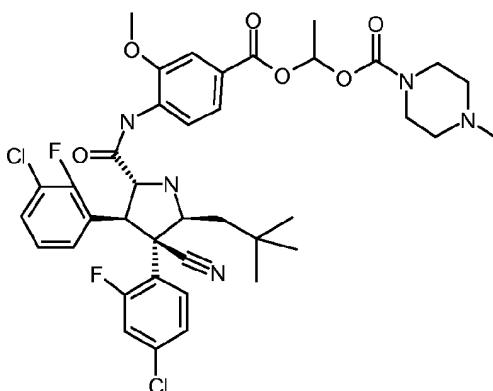
P. M. 819,74 C₄₀H₄₆Cl₂F₂N₄O₈P

5 A una solución enfriada de bis(2-metoxietil)amina (1,94 g, 14,5 mmol, Aldrich) y piridina (1,26 g, 1,29 ml, 15,9 mmol) en cloruro de metileno (18 ml) a -78 °C, se le añadió lentamente carbonoclorhidrato de 1-cloroetilo (1,98 g, 1,5 ml, 13,8 mmol, Aldrich) durante ~15 min. Se dejó que la mezcla de reacción se agitara a -78 °C durante 3 h, dando un precipitado blanco. Esta mezcla de reacción fría se filtró para retirar el sólido y el filtrado se concentró hasta
10 sequedad, dando el bis(2-metoxietil)carbamato de 1-cloroetilo bruto usado para la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (documento **US20100152190A1**, 200 mg, 0,324 mmol) en dimetilformamida (8 ml) se le añadió carbonato de cesio (846 mg, 2,6 mmol). Después de la agitación durante
15 10 min, se añadió una solución del anterior bis(2-metoxietil)carbamato de 1-cloroetilo recién preparado (510 mg, 2,13 mmol) en dimetilformamida (3 ml). Se dejó que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente durante la noche. Esta mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se concentró hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo, 90/10 a 10/90)
20 para dar éster 1-[bis-(2-metoxi-etil)-carbamoiloxi]-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]-3-metoxi-benzoico como un sólido blanco (168 mg, rendimiento de un 63 %). CLEM (ES⁺) m/z calc. para C₄₀H₄₇Cl₂F₂N₄O₈ [(M+H)⁺]: 819, hallado: 819.

Ejemplo 4

25 éster 1-(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]-3-metoxi-benzoiloxi)-etílico del ácido 4-metilpiperazin-1-carboxílico



30 P. M. 786,71 C₃₉H₄₃Cl₂F₂N₅O₆

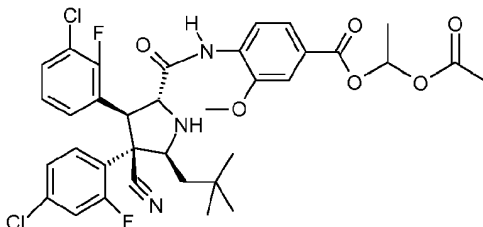
De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar carbonoclorhidrato de 1-cloroetilo con 1-metilpiperazina y piridina en cloruro de metileno a -78 °C durante 3 h para dar sal clorhidrato de 4-metilpiperazin-1-carboxilato de 1-cloroetilo que se hizo reaccionar con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral en presencia de carbonato de cesio en dimetilformamida durante la noche para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo, 80/20 a 20/80), éster 1-(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]-3-metoxi-benzoiloxi)-etílico
35

del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico como un sólido blanco. CLEM (ES⁺) m/z calc. para C₃₉H₄₄Cl₂F₂N₅O₆ [(M+H)⁺]: 786, hallado: 786.

Ejemplo 5

5

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de acetoxietilo



10

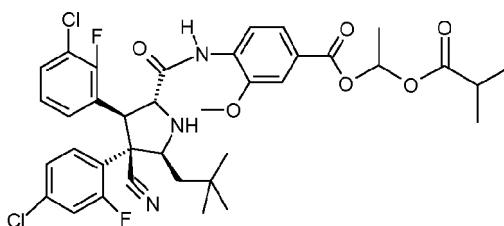
P. M. 702,59 C₃₅H₃₅Cl₂F₂N₃O₆

Una mezcla de paraldehído (JT-Baker, 1,39 g, 1,4 ml, 10,5 mmol) y yoduro de sodio (5,01 g, 33,4 mmol) en cloruro de metileno (75 ml) se trató con cloruro de acetilo (2,21 g, 2 ml, 27,8 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) durante 20 min y se dejó que se agitara a temperatura ambiente en la oscuridad durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar acetato de 1-yodoetilo como un aceite marrón.

A una mezcla del anterior acetato de 1-yodoetilo (311 mg, 1,457 mmol) y ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (documento **US20100152190A1**, 201,7 mg, 0,327 mmol) en dimetilformamida (6 ml) se le añadió carbonato de cesio (659 mg, 2,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y a continuación salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo, 80/20 a 20/80) para dar 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-acetoxietilo (149,4 mg, rendimiento de un 65 %). EM (ES⁺) m/z calc. para C₃₅H₃₅Cl₂F₂N₃O₆: [(M+H)⁺]: 702,19, hallado: 702,4.

Ejemplo 6

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de *rac*-1-(isobutiriloxi)etilo



35 P. M. 730,64 C₃₇H₃₉Cl₂F₂N₃O₆

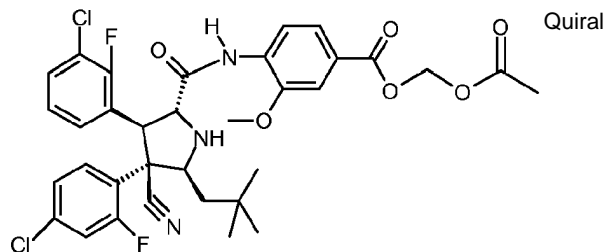
De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 5**, se hizo reaccionar paraldehído (JT-Baker, 1,37 g, 10,4 mmol) con cloruro de isobutirilo (Aldrich, 2,93 g, 27,5 mmol) y yoduro de sodio (4,9472 g, 33,0 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) a temperatura ambiente durante 16 h para dar isobutirato de 1-yodoetilo. Una porción de este material (400,2 mg, 1,65 mmol) se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (200,8 mg, 0,332 mmol) y carbonato de cesio (653,2 mg, 2,00 mmol) en dimetilformamida (6 ml) a temperatura ambiente durante 3 h para dar 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(isobutiriloxi)etilo como un sólido blanquecino (198,8 mg, rendimiento de un 83 %). EM (ES⁺) m/z calc. para C₃₇H₄₀Cl₂F₂N₃O₆: [(M+H)⁺]: 730, hallado: 730.

45

Ejemplo 7

éster acetoximetílico 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

5



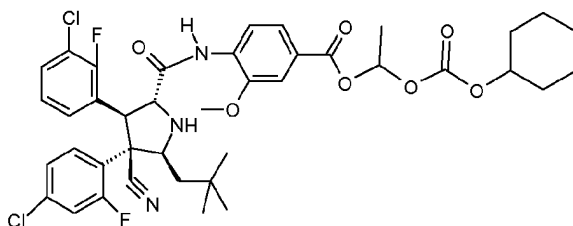
P. M. 688,56 C₃₄H₃₃Cl₂F₂N₃O₆

10 Una mezcla de 1,3,5-trioxano (Aldrich, 970,8 mg, 10,8 mmol) y yoduro de sodio (5,12 g, 34,2 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) se trató con cloruro de acetilo (2,26 g, 2,1 ml, 28,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar acetato de yodometilo bruto como un aceite marrón.

15 Una porción de este acetato de yodometilo (661 mg, 3,31 mmol) se añadió a una suspensión de ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (200,1 mg, 0,325 mmol) y carbonato de cesio (964,4 mg, 2,93 mmol) en dimetilformamida (8 ml) y la reacción se agitó en la oscuridad durante la noche. A continuación, se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo, 80/20 a 10/90) para dar éster acetoximetílico 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 quiral como un sólido blanco (42,8 mg, rendimiento de un 19 %). EM (ES⁺) m/z calc. para C₃₄H₃₄Cl₂F₂N₃O₆: [(M+H)⁺]: 688, hallado: 688.

Ejemplo 8

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(ciclohexiloxycarboniloxi)etilo



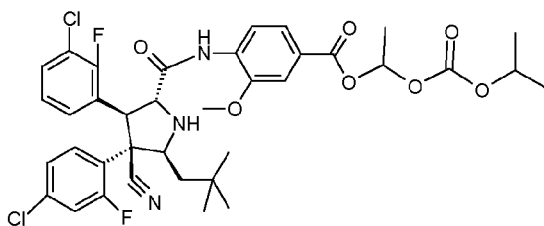
30

P. M. 786,71 C₄₀H₄₃Cl₂F₂N₃O₇

35 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar cloroformiato de 1-cloroetilo (Oakwood Products, 1,99 g, 1,5 ml, 13,9 mmol) con ciclohexanol (Alfa Aesar, 1,33 g, 1,4 ml, 13,3 mmol) y piridina (1,27 g, 1,3 ml, 16,1 mmol) en cloruro de metileno (11 ml) a -78 °C durante 3 h para dar ciclohexilcarbonato de 1-cloroetilo. Una porción de ciclohexilcarbonato de 1-cloroetilo (253 mg, 1,22 mmol) se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (150,3 mg, 0,244 mmol) en presencia de carbonato de cesio (487,4 mg, 1,5 mmol) en dimetilformamida (5 ml) durante la noche para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo, 80/20 a 20/80), 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(ciclohexiloxycarboniloxi)etilo (135,4 mg, rendimiento de un 70 %). EM (ES⁺) m/z calc. para C₄₀H₄₄Cl₂F₂N₃O₇: [(M+H)⁺]: 786, hallado: 786.

Ejemplo 9

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de *rac*-1-(isopropoxycarboniloxi)etilo

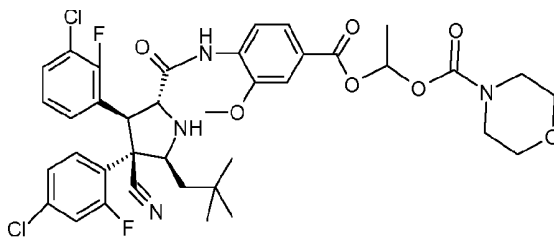


P. M. 746,64 C₃₇H₃₉Cl₂F₂N₃O₇

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar cloroformiato de 1-cloroetilo (Oakwood Products, 1,99 g, 1,5 ml, 13,9 mmol) con 2-propanol (785 mg, 1 ml, 13,0 mmol) y piridina (1,27 g, 1,3 ml, 16,1 mmol) en cloruro de metileno (11 ml) a temperatura ambiente durante 4 h para dar isopropilcarbonato de 1-cloroetilo. Una porción de isopropilcarbonato de 1-cloroetilo (221,6 mg, 1,33 mmol) se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (150,3 mg, 244 μmol) en presencia de carbonato de cesio (478 mg, 1,47 mmol) en dimetilformamida (5 ml) durante la noche para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo, 80/20 a 20/80), 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(isopropoxycarbonilo)etilo (134,4 mg, rendimiento de un 73 %). EM (ES⁺) m/z calc. para C₃₇H₄₀Cl₂F₂N₃O₇: [(M+H)⁺]: 746, hallado: 746.

Ejemplo 10

morfolin-4-carboxilato de 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoilo)etilo

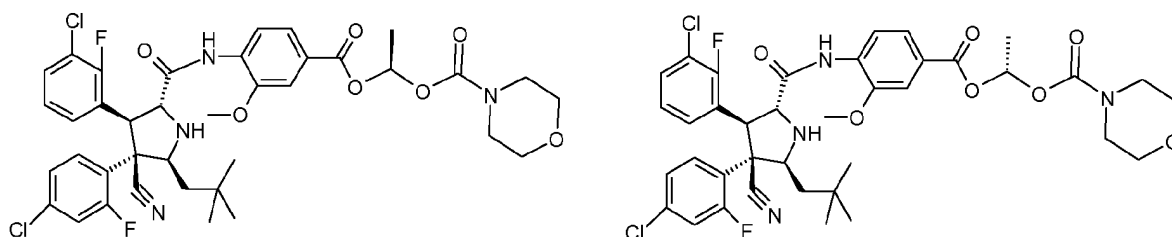


P. M. 773,67 C₃₈H₄₀Cl₂F₂N₄O₇

- 25 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar con cloroformiato de 1-cloroetilo (2,64 g, 2 ml, 18,5 mmol) con morfolina (1,69 g, 1,7 ml, 19,4 mmol) y piridina (1,68 g, 1,72 ml, 21,2 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) a temperatura ambiente durante la noche para dar el producto bruto, morfolin-4-carboxilato de 1-cloroetilo. Una porción de morfolin-4-carboxilato de 1-cloroetilo (670,1 mg, 3,46 mmol) se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (200,5 mg, 0,325 mmol) en presencia de carbonato de cesio (1,094 g, 3,36 mmol) en dimetilformamida (7 ml) durante la noche para dar, morfolin-4-carboxilato de 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoilo)etilo como un sólido blanquecino (186,5 mg, rendimiento de un 74 %). EM (ES⁺) m/z calc. para C₃₈H₄₁Cl₂F₂N₄O₇: [(M+H)⁺]: 773, hallado: 773.

Ejemplo 11

- éster (R)-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)-3-metoxi-benzoilo)etílico del ácido morfolin-4-carboxílico y éster (S)-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)-3-metoxi-benzoilo)etílico del ácido morfolin-4-carboxílico. El compuesto (R) es el compuesto A y (S) es B.

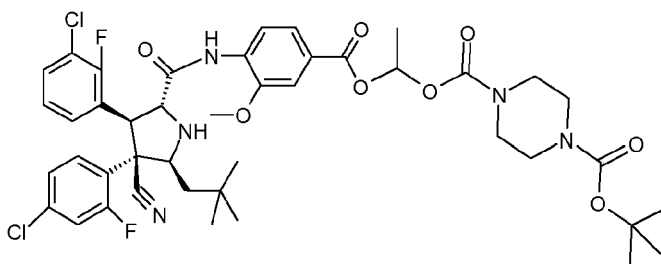


P. M. 773,67 $C_{38}H_{40}Cl_2F_2N_4O_7$

5 Los compuestos del título se prepararon a partir de separación por cromatografía de fluido supercrítico de una mezcla de diaestereómeros de morfolin-4-carboxilato de 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etil) (ejemplo 10). EM (ES⁺) m/z calc. para $C_{38}H_{41}Cl_2F_2N_4O_7$: [(M+H)⁺]: 773, hallado: 773.

Ejemplo 12

10 4-(1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etil)piperazin-1,4-dicarboxilato de *rac*-1-*tert*-butilo

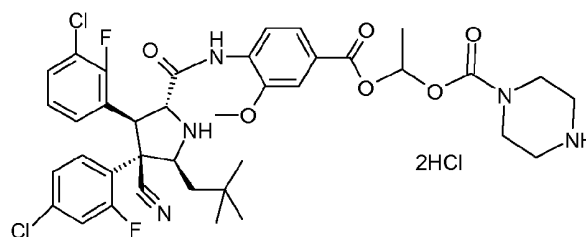


15 P. M. 872,8 $C_{34}H_{36}Cl_2F_2N_4O_4$

20 De manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 3, se hizo reaccionar cloroformiato de 1-cloroetil (Oakwood, 1,46 g, 1,1 ml, 10,2 mmol) con 1-Boc-piperazina (Alfa Aesar, 1,5756 g, 8,37 mmol) y piridina (870 mg, 0,89 ml, 11,0 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) desde -78 °C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante la noche para dar éster 1-cloro-etílico y éster *tert*-butílico del ácido del ácido piperazin-1,4-dicarboxílico. Una porción de éster 1-cloro-etílico y éster *tert*-butílico del ácido del ácido piperazin-1,4-dicarboxílico (682 mg, 1,67 mmol) se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (201,4 mg, 0,327 mmol) en presencia de carbonato de cesio (743,4 mg, 2,28 mmol) en dimetilformamida (7 ml) durante la noche para dar 4-(1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo como un sólido liofilizado blanquecino (259,9 mg, rendimiento de un 91 %). EM (ES⁺) m/z calc. para $C_{34}H_{36}Cl_2F_2N_4O_4$: [(M+H)⁺]: 872, hallado: 872.

Ejemplo 13

30 diclorhidrato de éster 1-(4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-(3-cloro2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoiloxi)-etílico del ácido piperazin-1-carboxílico

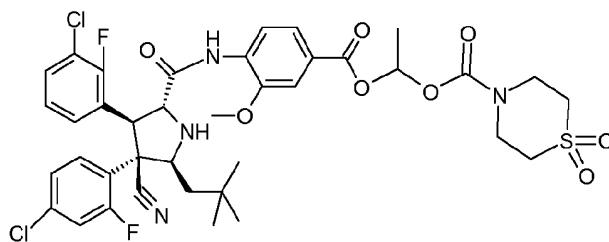


35 P. M. 845,59 $C_{38}H_{41}Cl_2F_2N_5O_6 \cdot 2 HCl$

Una solución de 4-(1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (**ejemplo 12**, 115,3 mg, 0,132 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se trató con una solución de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (Sigma Aldrich, 4M, 0,33 ml, 1,32 mmol) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min y se concentró para dar diclorhidrato del éster 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)-3-metoxi-benzoiloxi)-etilico del ácido piperazin-1-carboxílico de como un sólido blanco (119 mg, rendimiento de un 100 %). EM (ES⁺) m/z calc. para C₃₈H₄₂Cl₂F₂N₅O₆: [(M+H)⁺]: 772, hallado: 772.

10 **Ejemplo 14**

éster 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)-3-metoxi-benzoiloxi)-etilico del ácido *rac*-1,1-dioxo-tiomorfolin-4-carboxílico



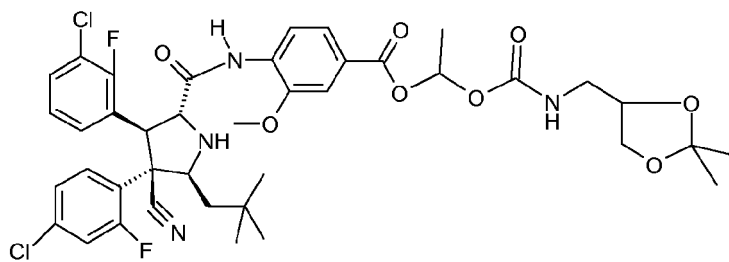
15

P. M. 821,73 C₃₈H₄₀Cl₂F₂N₄O₈S

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar cloroformiato de 1-cloroetilo (Oakwood, 1,32 g, 1 ml, 9,27 mmol) con 1,1-dióxido de tiomorfolina (1,1638 g, 8,61 mmol) y piridina (783 mg, 801 µl, 9,9 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) a temperatura ambiente durante 3 h para dar éster 1-cloro-etílico del ácido 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-carboxílico. Una porción de éster 1-cloro-etílico del ácido 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-carboxílico (577 mg, 1,614 mmol) se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (150,5 mg, 0,244 mmol) en presencia de carbonato de cesio (598,4 mg, 1,84 mmol) en dimetilformamida (7 ml) durante la noche para dar éster 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)-3-metoxi-benzoiloxi)-etilico del ácido 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-carboxílico como un sólido blanquecino (175,3 mg, rendimiento de un 87 %). EM (ES⁺) m/z calc. para C₃₈H₄₁Cl₂F₂N₄O₈S: [(M+H)⁺]: 821, hallado: 821.

30 **Ejemplo 15**

éster 1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetilcarbamoiloxi)-etilico 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



35

P. M. 817,72 C₄₀H₄₄C₁₂F₂N₄O₈

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar cloroformiato de 1-cloroetilo (1,46 g, 1,1 ml, 10,2 mmol) con (2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-il)-metilamina (Aldrich, 1,21 g, 1,2 ml, 8,98 mmol) y piridina (870 mg, 0,89 ml, 11,0 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) a 78 °C durante 3 h para dar (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilcarbamoato de 1-cloroetilo con clorhidrato de piridina (1:1). Una porción de este material (622 mg, 1,76 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (201 mg, 0,326 mmol) en presencia de carbonato de cesio (806,9 mg, 2,48 mmol) en dimetilformamida (7 ml) durante la noche para dar éster 1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetilcarbamoiloxi)-etilico 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 como un sólido blanco (97,7 mg, rendimiento de un 36 %). EM (ES⁺) m/z calc. para C₄₀H₄₅C₁₂F₂N₄O₈: [(M+H)⁺]: 817, hallado: 817.

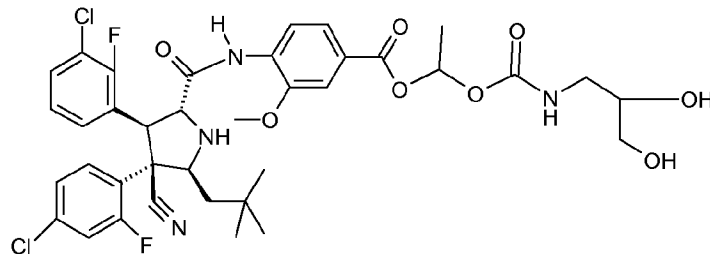
40

45

Ejemplo 16

éster 1-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoiloxi)-etílico 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

5



P. M. 777,66 $C_{37}H_{40}Cl_2F_2N_4O_8$

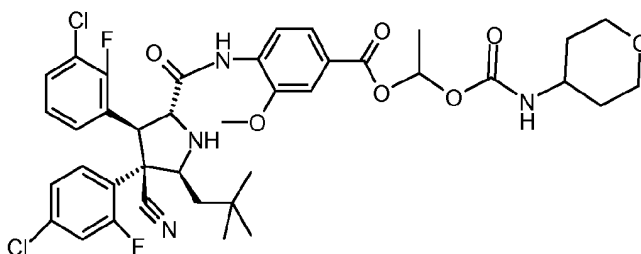
10 Una solución de 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilcarbamoiloxi)etilo (**ejemplo 15**, 75,7 mg, 0,092 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se trató con una solución 2 M de ácido clorhídrico en éter (Sigma Aldrich, 0,5 ml, 1,00 mmol) y se agitó durante 70 min. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera, se secó y se concentró. El material bruto se purificó a

15 continuación por cromatografía ultrarrápida (cloruro de metileno/metanol) para dar éster 1-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoiloxi)-etílico 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 como un sólido blanco (36,6 mg, rendimiento de un 50 %). EM (ES^+) m/z calc. para $C_{37}H_{40}Cl_2F_2N_4O_8$: [(M+H) $^+$]: 777 hallado: 777.

Ejemplo 17

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoiloxi)etilo

25



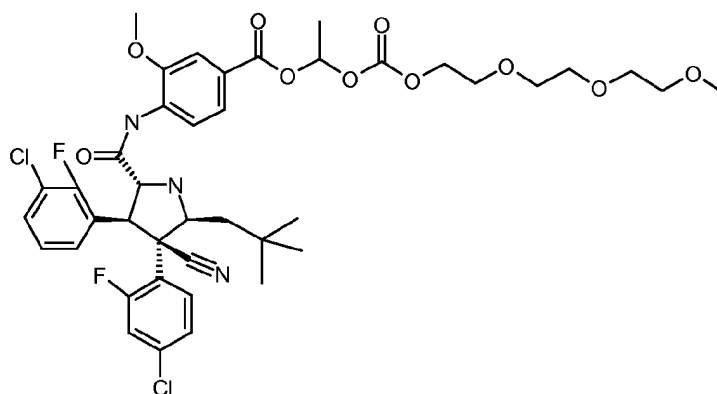
P. M. 787,69 $C_{39}H_{42}Cl_2F_2N_4O_7$

30 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar cloroformiato de 1-cloroetilo (Oakwood, 1,32 g, 1,0 ml, 9,27 mmol) con 4-aminotetrahidropirano (Oakwood, 899 mg, 0,92 ml, 8,62 mmol) y piridina (782 mg, 0,8 ml, 9,89 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) a -78 °C durante 3 h para dar el compuesto tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamatato de 1-cloroetilo con clorhidrato de piridina (1:1). Una porción de este material (520 mg, 1,61 mmol) en dimetilformamida (5mL) se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (151,4 mg, 0,246 mmol) y carbonato de cesio (599,5 mg, 1,84 mmol) en dimetilformamida (4,00 ml) a temperatura ambiente

35 durante 17 h para dar 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoiloxi)etilo como un sólido blanco (145,7 mg, rendimiento de un 75 %). EM (ES^+) m/z calc. para $C_{39}H_{42}Cl_2F_2N_4O_7$: [(M+H) $^+$]: 787, hallado: 787.

Ejemplo 18

éster 1-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxicarbonilo}-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]-3-metoxi-benzoico

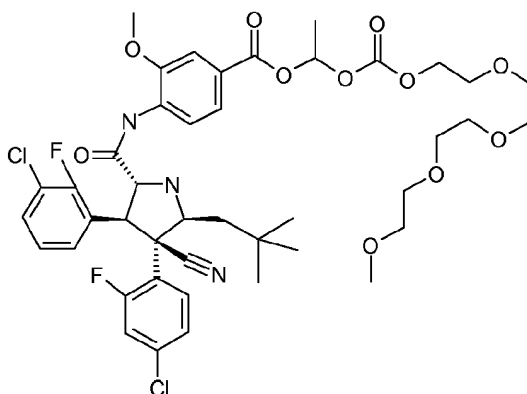


P. M. 850,75 $C_{41}H_{47}Cl_2F_2N_3O_{10}$

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar cloroformiato de 1-cloroetilo con 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etanol (TCI) y piridina en cloruro de metileno a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 h para dar 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etilo carbonato de 1-cloroetilo. Esto se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral en presencia de carbonato de cesio en dimetilformamida durante la noche para dar, después de purificación por
10 cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo, 80/20 a 20/80), éster 1-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxicarboniloxi}-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}-3-metoxi-benzoico como un sólido blanco. CLEM (ES^+) m/z calc. para $C_{41}H_{48}Cl_2F_2N_3O_{10}$ [(M+H) $^+$]: 850, hallado: 850.

15 **Ejemplo 19**

éster 1-(2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarboniloxi)-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}-3-metoxi-benzoico



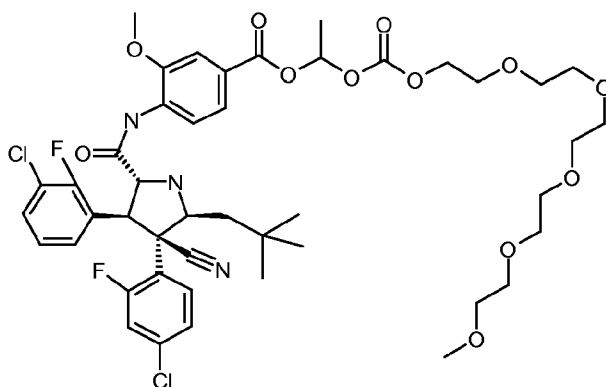
20

P. M. 894,80 $C_{43}H_{51}Cl_2F_2N_3O_{11}$

- 25 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar cloroformiato de 1-cloroetilo con 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ol (TCI) y piridina en cloruro de metileno a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 h para dar 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ilo carbonato de 1-cloroetilo. Esto se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico en presencia de carbonato de cesio en dimetilformamida durante la noche para dar, después de purificación por
30 cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo, 80/20 a 20/80), éster 1-(2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarboniloxi)-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}-3-metoxi-benzoico como un sólido blanco. CLEM (ES^+) m/z calc. para $C_{43}H_{52}Cl_2F_2N_3O_{11}$ [(M+H) $^+$]: 894, hallado: 894.

35 **Ejemplo 20**

éster 1-[2-(2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etoxicarboniloxi)-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}-3-metoxi-benzoico

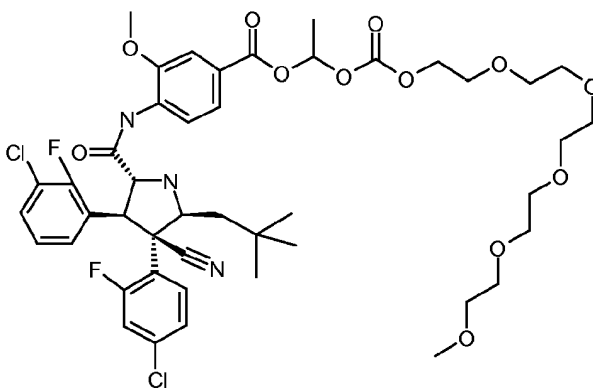


P. M. 938,86 $C_{45}H_{55}Cl_2F_2N_3O_{12}$

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar cloroformiato de 1-cloroetilo con éter monometílico de pentaetilenglicol (TCI) y piridina en cloruro de metileno a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 h para dar 2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-ilcarbonato de 1-cloroetilo. Esto se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico en presencia de carbonato de cesio en dimetilformamida durante la noche para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo, 80/20 a 20/80), éster 1-[2-(2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etoxi-carbonilo-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]-3-metoxi-benzoico como un sólido blanco. CLEM (ES) m/z calc. para $C_{45}H_{56}Cl_2F_2N_3O_{12}$ [(M+H)⁺]: 938, hallado: 938.

15 **Ejemplo 21**

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 21-oxo-2,5,8,11,14,17,20,22-octaotetrasocan-23-ilo



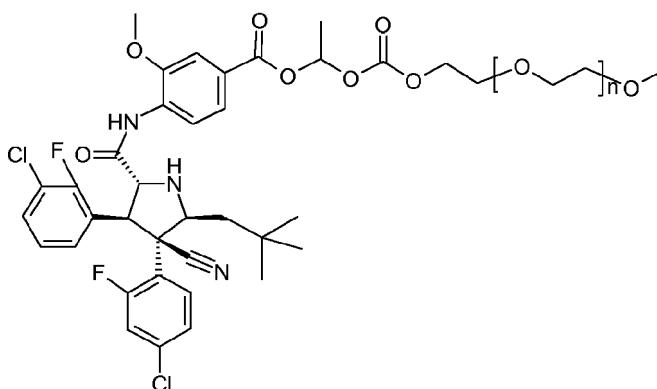
20

P. M. 982,91, $C_{47}H_{59}Cl_2F_2N_3O_{13}$

- 25 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar cloroformiato de 1-cloroetilo con 2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-ol (TCI) y piridina en cloruro de metileno a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 h para dar 2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-ilo carbonato de 1-cloroetilo. Esto se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico en presencia de carbonato de cesio en dimetilformamida durante la noche para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo, 80/20 a 20/80), 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 21-oxo-2,5,8,11,14,17,20,22-octaotetrasocan-23-ilo como un sólido blanco. CLEM (ES⁺) m/z calc. para $C_{47}H_{60}Cl_2F_2N_3O_{13}$ [(M+H)⁺]: 982, hallado: 982.

35 **Ejemplo 22**

éster 1-mPEG-carbonilo-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]-3-metoxi-benzoico (mPEG, P. M. promedio, ~750)

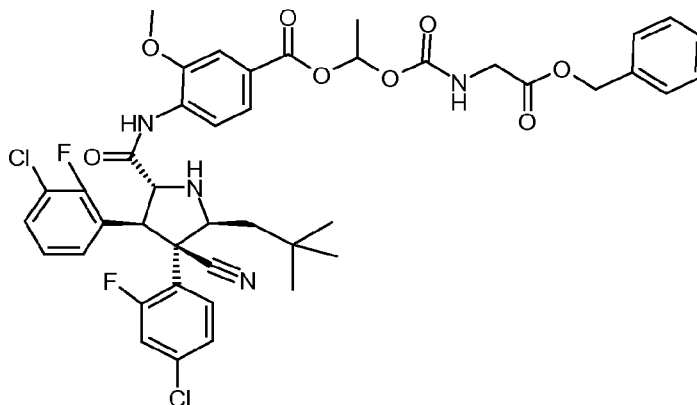


P. M. promedio: 1438

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar cloroformiato de 1-cloroetilo con éter monometílico de poli(etilenglicol) (mPEG) (Aldrich, P. M. promedio ~750) y piridina en cloruro de metileno a -78 °C durante 3 h para dar el mPEG-carbonato de 1-cloroetilo. Este mPEG-carbonato de 1-cloroetilo se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico en presencia de carbonato de cesio en dimetilformamida durante la noche para dar, después de purificación por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (acetonitrilo del 10 % al 100 % en agua), éster 1-mPEG-carboniloxi-etílico del ácido 4-[[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-metoxi-benzoico (mPEG, P. M. promedio ~750) como un sólido ceroso.

15 Ejemplo 23

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(2-(benciloxi)-2-oxoetilcarbamoiloxi)etilo



20

P. M. 851,74 C₄₃H₄₂Cl₂F₂N₄O₈

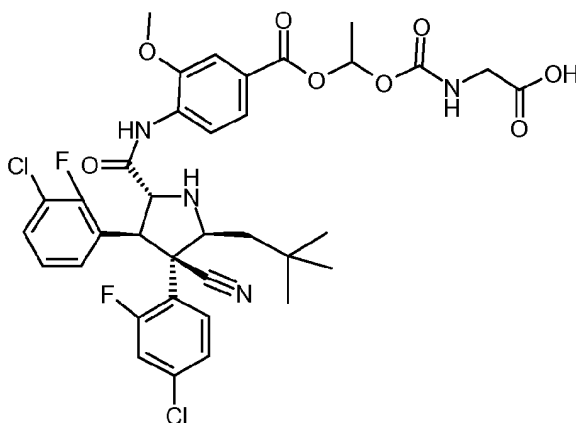
- 25 Se generó 2-aminoacetato de bencilo a partir de un tratamiento de clorhidrato de 2-aminoacetato de bencilo (Aldrich) en cloruro de metileno con solución de bicarbonato de sodio acuoso seguido de lavado con agua. A una solución enfriada de 2-aminoacetato de bencilo (1,837 g, 11,1 mmol) y piridina (1,1 g, 1,1 ml, 13,9 mmol) en cloruro de metileno (17 ml) a -78 °C, se le añadió lentamente cloroformiato de 1-cloroetilo (Aldrich, 1,67 g, 11,7 mmol) durante ~10 min. Se dejó que la mezcla de reacción se agitara a -78 °C durante 3 h, dando un precipitado blanco. Esta mezcla de reacción fría se filtró para retirar el sólido y el filtrado se concentró hasta sequedad, dando el producto bruto 2-((1-cloroetoxi)carbonilamino)acetato de bencilo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 35 A una solución de ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico (215 mg, 0,349 mmol) en dimetilformamida (22 ml) se le añadió carbonato de cesio (2,15 g, 6,6 mmol). Después de la agitación durante 10 min, se añadió una solución del 2-((1-cloroetoxi)carbonilamino)acetato de bencilo recién preparado (2,77 g de producto bruto, ~5,55 mmol) en dimetilformamida (5 ml). Se dejó que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente durante la noche. Esta mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se concentró hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo, 90/10 a 10/90) para dar 4-

((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(2-(benciloxi)-2-oxoetilcarbamoiloxi)etilo como un sólido blanco (191 mg, rendimiento de un 64 %). CLEM (ES⁺) m/z calc. para C₄₃H₄₃Cl₂F₂N₄O₈ [(M+H)⁺]: 851, hallado: 851.

5 **Ejemplo 24**

ácido 2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etoxi)carbonilamino)acético



10

P. M.:761,61 C₃₆H₃₆Cl₂F₂N₄O₈

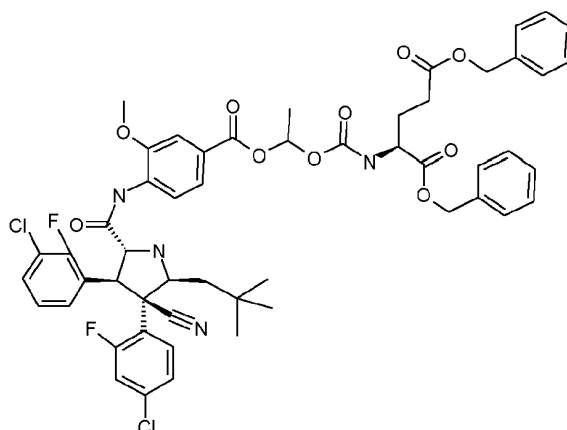
A una solución de 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(2-(benciloxi)-2-oxoetilcarbamoiloxi)etilo (**ejemplo 23**, 35,8 mg, 0,042 mmol) en acetato de etilo (8 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (12 mg). El contenido se agitó a temperatura ambiente en 1 atm de hidrógeno durante 2 h. Los sólidos de paladio sobre carbono se separaron por filtración y se lavó con acetato de etilo. La solución se concentró para dar ácido 2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etoxi)carbonilamino)acético como un sólido blanco (20,6 mg, 61 %). EM (ES⁺) m/z calc. para C₃₆H₃₇Cl₂F₂N₄O₈ [(M+H)⁺]: 761, hallado: 761.

20

Ejemplo 25

2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etoxi)-carbonilamino)pentandioato de (2S)-dibencilo

25



P. M. 1013,93, C₅₃H₅₂Cl₂F₂N₄O₁₀

30

Se generó 2-aminopentandioato de (2S)-dibencilo a partir de un tratamiento de clorhidrato de éster dibencilico de ácido (S)-glutámico (Aldrich) en cloruro de metileno con solución de bicarbonato de sodio acuoso seguido de lavado con agua. A una solución enfriada de 2-aminopentandioato de (S)-dibencilo (6,70 g, 20,5 mmol) y piridina (2,05 g, 2,1 ml, 26,0 mmol) en cloruro de metileno (40 ml) a -78 °C, se le añadió lentamente cloroformiato de 1-cloroetilo (Aldrich, 3,07 g, 2,32 ml, 21,5 mmol) durante ~10 min. Se dejó que la mezcla de reacción se agitara a -78 °C durante 3 h, dando un precipitado blanco. La mezcla de reacción fría se filtró para retirar el precipitado y el filtrado se

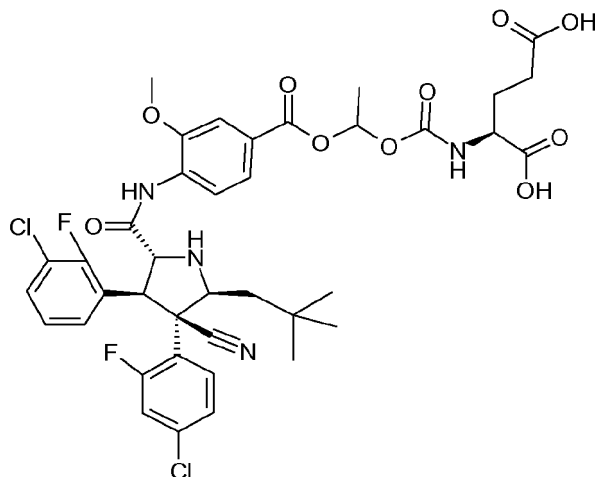
35

concentró hasta sequedad, dando 2-((1-cloroetoxi)carbonilamino)-pentanodioato de (2S)-dibencilo bruto (11,1 g) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 A una solución de ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (931 mg, 1,51 mmol) en dimetilformamida (40 ml) se le añadió carbonato de cesio (7,80 g, 23,9 mmol). Después de la agitación durante 10 min, se añadió una solución del anterior 2-((1-cloroetoxi)carbonilamino)-pentanodioato de (2S)-dibencilo recién preparado (11,10 g de producto bruto, ~20 mmol) en dimetilformamida (10 ml) y se dejó que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante la noche. Esta mezcla se recogió a continuación en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se concentró hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo, 90/10 a 10/90) para dar 2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etoxi)-carbonilamino)pentanodioato de (2S)-dibencilo como un sólido blanco (107 mg, rendimiento de un 7 %). EM (ES⁺) m/z calc. para C₅₃H₅₃Cl₂F₂N₄O₁₀ [(M+H)⁺]: 1013, hallado: 1013.

15 Ejemplo 26

Preparación de ácido (S)-2-[1-(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)-3-metoxi-benzoiloxi]-etoxicarbonilamino]-pentanodioico



20

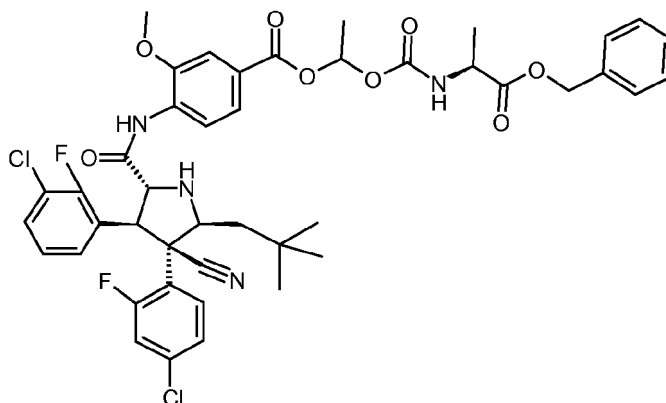
P. M.833,68 C₃₉H₄₀Cl₂F₂N₄O₁₀

25 A una solución de 2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etoxi)-carbonilamino)-pentanodioato de (2S)-dibencilo (ejemplo 25, 44 mg, 0,043 mmol) en acetato de etilo (7 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (33 mg). El contenido se agitó a temperatura ambiente en 1 atm de hidrógeno durante 3 h. Los sólidos de paladio sobre carbono se separaron por filtración y se lavó con acetato de etilo. La solución se concentró para dar ácido (S)-2-[1-(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)-3-metoxi-benzoiloxi]-etoxicarbonilamino]-pentanodioico como un sólido blanco (18,6 mg, 48 %). EM (ES⁺) m/z calc. para C₃₉H₄₁Cl₂F₂N₄O₁₀ [(M+H)⁺]: 833, hallado: 833.

30

Ejemplo 27

35 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilcarbamoiloxi)etilo

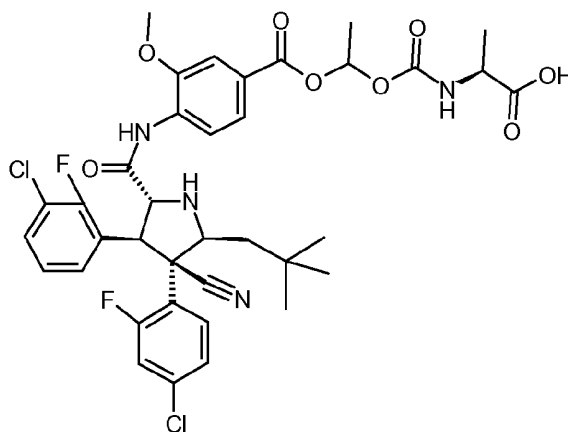


P. M.: 865,74 C₄₄H₄₄Cl₂F₂N₄O₈

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 23**, se preparó 2-((1-cloroetoxi)-
 carbonilamino)propanoato de (S)-bencilo a partir de 2-aminopropanoato de (S)-bencilo y cloroformiato de 1-cloroetilo
 (Aldrich) en presencia de piridina en cloruro de metileno. A continuación se hizo reaccionar con ácido 4-
 ((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-
 10 metoxibenzoico quiral y carbonato de cesio en dimetilformamida para dar 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-
 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-((S)-1-(benciloxi)-1-
 oxopropan-2-ilcarbamoiloxi)etilo como un sólido blanco. EM (ES⁺) m/z calc. para C₄₄H₄₅Cl₂F₂N₄O₈ [(M+H)⁺]: 865,
 hallado: 865.

Ejemplo 28

- 15 éster 1-((S)-1-carboxi-etilcarbamoiloxi)-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]-3-metoxi-benzoico

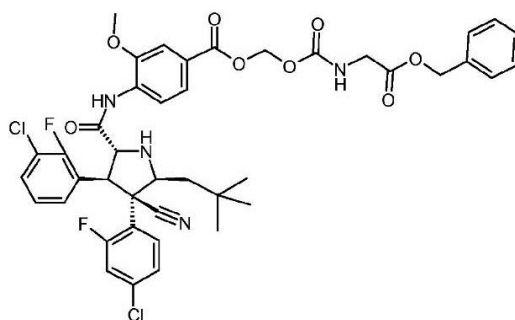


20 P. M. 775,62 C₃₇H₃₉Cl₂F₂N₄O₈

- De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 24**, se trató una solución de 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-
 2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-((S)-1-
 25 (benciloxi)-1-oxopropan-2-ilcarbamoiloxi)etilo (**ejemplo 27**) en acetato de etilo con paladio al 10 % sobre carbono an
 1 atm de hidrógeno para dar éster 1-((S)-1-carboxi-etilcarbamoiloxi)-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]-3-metoxi-benzoico
 como un sólido blanco. EM (ES⁺) m/z calc. para C₃₇H₃₉Cl₂F₂N₄O₈ [(M+H)⁺]: 775, hallado: 775.

Ejemplo 29

éster benciloxicarbonilmetilcarbamoiloximetílico 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]-3-metoxi-benzoico

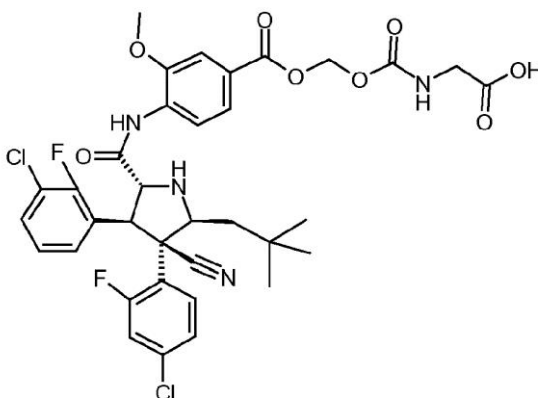


P. M. 837,71, $C_{42}H_{40}Cl_2F_2N_4O_8$

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 23**, se preparó éster bencílico del ácido clorometoxicarbonilaminoacético a partir de éster bencílico del ácido aminoacético y cloroformiato de 1-cloroetilo (Aldrich) en presencia de piridina en cloruro de metileno. A continuación se hizo reaccionar con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral y carbonato de cesio en dimetilformamida para dar éster benciloxycarbonilmetil-
- 10 carbamoiloximetílico 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]-3-metoxi-benzoico quiral como un sólido blanco. EM (ES^+) m/z calc. para $C_{42}H_{41}C_{12}F_2N_4O_8$ [(M+H) $^+$]: 837, hallado: 837.

Ejemplo 30

- 15 ácido 2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenziloiloxi)metoxi)-carbonilamino)acético

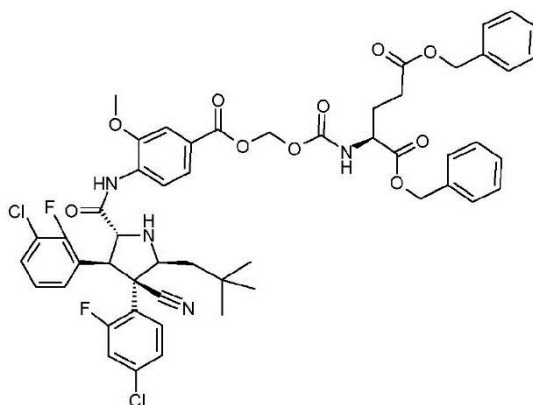


- 20 P. M. 747,57 $C_{35}H_{35}Cl_2F_2N_4O_8$

- De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 24**, se trató una solución de éster benciloxycarbonilmetil-
- 25 carbamoiloximetílico 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]-3-metoxi-benzoico (**ejemplo 29**) en acetato de etilo con paladio al 10 % sobre carbono en 1 atm de hidrógeno para dar ácido 2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenziloiloxi)metoxi)-carbonilamino)acético como un sólido blanco. EM (ES^+) m/z calc. para $C_{35}H_{36}Cl_2F_2N_4O_8$ [(M+H) $^+$]: 747, hallado: 747.

Ejemplo 31

2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenziloiloxi)metoxi)carbonilamino)-pentanodioato de (S)-dibencilo

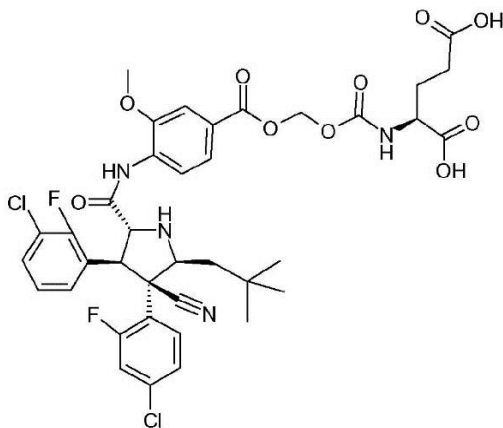


P. M.999,88 $C_{52}H_{50}Cl_2F_2N_4O_{10}$

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 23**, se preparó 2-((clorometoxi)-
 carbonilamino)pentanodioato de (S)-dibencilo a partir de 2-aminopentanodioato de (S)-dibencilo y cloroformiato de
 clorometilo en presencia de piridina en cloruro de metileno. A continuación se hizo reaccionar con ácido 4-
 10 ((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-
 metoxibenzoico quiral y carbonato de cesio en dimetilformamida para dar 2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-
 fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-
 metoxibenzoiloxi)metoxi)carbonilamino)-pentanodioato de (S)-dibencilo quiral como un sólido blanco. EM (ES⁺) m/z
 calc. para $C_{52}H_{51}Cl_2F_2N_4O_{10}$ [(M+H)⁺]: 999, hallado: 999.

Ejemplo 32

- 15 ácido (S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-
 carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)-metoxi)carbonilamino)pentanodioico

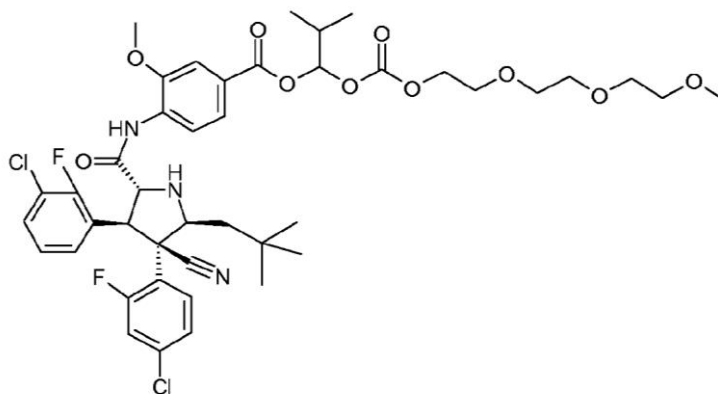


20 P. M.: 819,63 $C_{38}H_{38}Cl_2F_2N_4O_{10}$

- De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 24**, se trató una solución de 2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-
 cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-
 25 metoxibenzoiloxi)metoxi)carbonilamino)-pentanodioato de (S)-dibencilo quiral (**ejemplo 31**) en acetato de etilo con
 paladio al 10 % sobre carbono en 1 atm de hidrógeno para dar ácido (S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-
 fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-
 metoxibenzoiloxi)metoxi)carbonilamino)-pentanodioico quiral como un sólido blanco. EM (ES⁺) m/z calc. para
 30 $C_{38}H_{39}Cl_2F_2N_4O_{10}$ [(M+H)⁺]: 819, hallado: 819.

Ejemplo 33

- 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-
 35 metoxibenzoato de 15-metil-12-oxo-2,5,8,11,13-pentaohexadecan-14-ilo

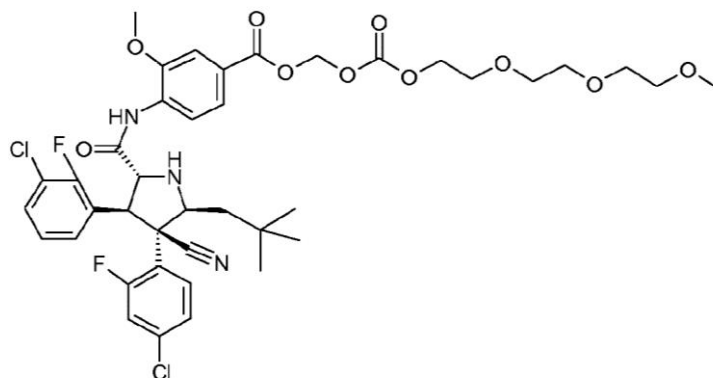


P. M. 878,8 C₄₃H₅₁Cl₂F₂N₃O₁₀

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar cloroformiato de 1-cloro-2-metilpropilo (Aldrich) con 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etanol (TCl) y piridina en cloruro de metileno a -78 °C durante 3 h para dar 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etilo carbonato de 1-cloro-2-metilpropilo. Este material se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral en presencia de carbonato de cesio en dimetilformamida durante la noche para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo, 80/20 a 20/80), 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 15-metil-12-oxo-2,5,8,11,13-pentaoxahexadecan-14-ilo como un sólido blanco. EM (ES⁺) m/z calc. para C₄₃H₅₂Cl₂F₂N₃O₁₀: [(M+H)⁺]: 878, hallado: 878.

15 **Ejemplo 34**

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo



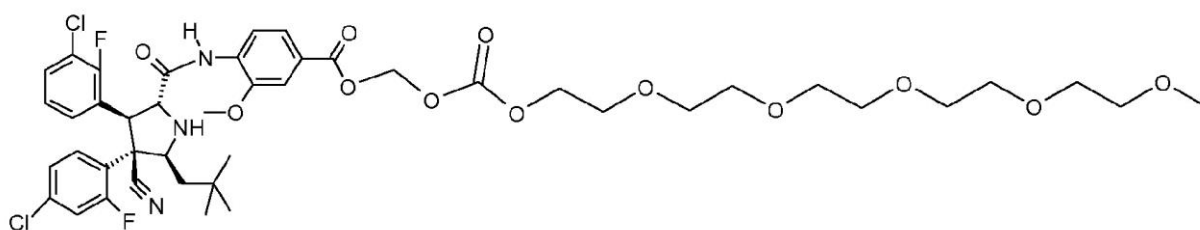
20

P. M. 836,72 C₄₀H₄₆Cl₂F₂N₃O₁₀

- 25 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar cloroformiato de clorometilo (Aldrich) con 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etanol (TCl) y piridina en cloruro de metileno a -78 °C durante 3 h para dar 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etilo carbonato de clorometilo. Este material se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral en presencia de carbonato de cesio en dimetilformamida durante la noche para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo, 80/20 a 20/80), 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo quiral como un sólido blanco. EM (ES⁺) m/z calc. para C₄₀H₄₇Cl₂F₂N₃O₁₀: [(M+H)⁺]: 836, hallado: 836.

35 **Ejemplo 35**

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13,16,19-heptaoxacosilo



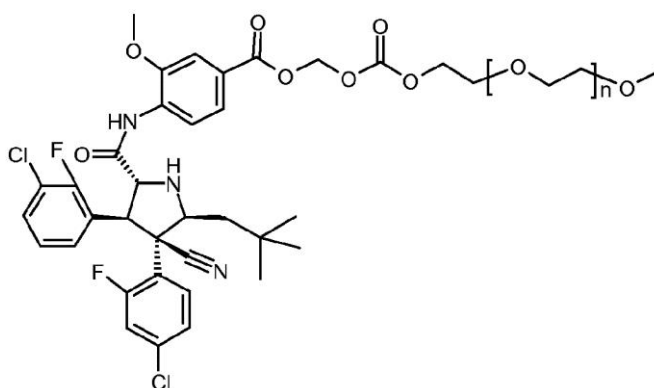
Quiral

P. M. 924,83 C₄₄H₅₃Cl₂F₂N₃O₁₂

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar cloroformiato de clorometilo (Aldrich) con éter monometílico de pentaetilenglicol (TECI) y piridina en cloruro de metileno a -78 °C durante 3 h para dar 2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-ilo carbonato de clorometilo. Este material se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral en presencia de carbonato de cesio en dimetilformamida durante la noche para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo, 80/20 a 20/80), 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13,16,19-heptaoxaicosilo quiral como un sólido blanco. EM (ES⁺) m/z calc. para C₄₄H₅₄Cl₂F₂N₃O₁₂: [(M+H)⁺]: 924, hallado: 924.

15 Ejemplo 36

éster 1-mPEG-carboniloxi-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)-3-metoxi-benzoico (mPEG, P. M. promedio, ~750)



20

P. M. promedio: ~1431

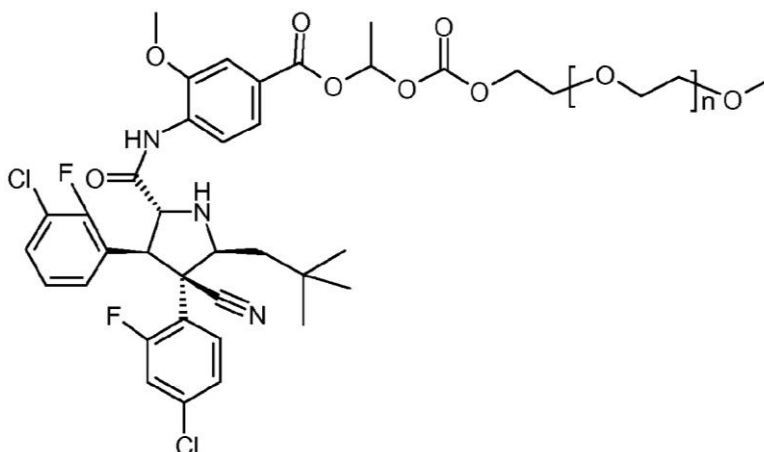
- 25 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar cloroformiato de clorometilo (594 mg, 410 µl, 4,43 mmol) con éter monometílico de poli(etilenglicol) (mPEG) (Aldrich, P. M. promedio ~750, 10,03 g, 13,4 mmol) y piridina (1,32 g, 1,35 ml, 16,7 mmol) en cloruro de metileno (6 ml) a -78 °C durante 3 h para dar mPEG-carbonato de 1-clorometilo con clorhidrato de piridina (1:1). Este mPEG-carbonato de 1-clorometilo (4,67 g, 4,87 mmol) en dimetilformamida (18 ml) se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico (300 mg, 0,487 mmol) y carbonato de cesio (1,92 g, 5,89 mmol) en dimetilformamida (7 ml) durante la noche para dar, después de purificación por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (acetonitrilo del 10 % al 100 % en agua), éster 1-mPEG-carboniloxi-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)-3-metoxi-benzoico quiral (mPEG, P. M. promedio,-750) como un sólido ceroso (586,3 mg, rendimiento de un 84,5 %).

35

Ejemplo 37

éster 1-mPEG-carboniloxi-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)-3-metoxi-benzoico (mPEG, P. M. promedio, ~2000)

40

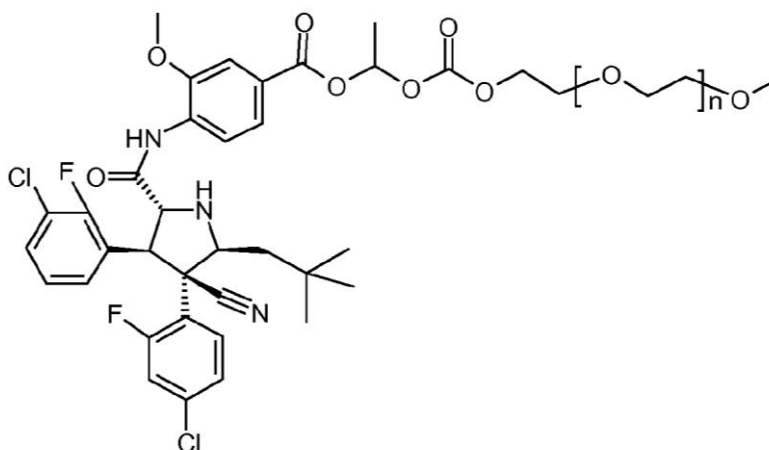


P. M. promedio: ~2695

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar cloroformiato de cloroetilo (Oakwood, 1,46 g, 1,1 ml, 10,2 mmol) con éter monometílico de poli(etilenglicol) (mPEG) (Aldrich, P. M. promedio, ~2000, 18,84 g, 9,42 mmol) y piridina (939 mg, 0,96 ml, 11,9 mmol) en cloruro de metileno (6 ml) a -78 °C durante 3 h para dar mPEG-carbonato de 1-cloroetilo con clorhidrato de piridina (1:1). Este mPEG-carbonato de 1-cloroetilo (4,67 g, 4,87 mmol) en dimetilformamida (25 ml) se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (300 mg, 0,487 mmol), como por ejemplo, obtenible por medio del procedimiento divulgado en el documento WO2011/098398, y carbonato de cesio (1,97 g, 6,04 mmol) en dimetilformamida (6 ml) durante la noche para dar, después de purificación por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (acetonitrilo del 10 % al 100 % en agua), éster 1-mPEG-carboniloxi-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)-3-metoxi-benzoico (mPEG, P. M. promedio, ~2000) como un sólido blanco (171,6 mg, rendimiento de un 13 %).

Ejemplo 37a

- 20 éster 1-mPEG-carboniloxi-etílico del ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoico (mPEG, P. M. promedio, ~2200)



25 P. M. promedio: ~2900

a) mPEG-2-metoxietilcarbonato de 1-cloroetilo (P. M. promedio ~2300)

- 30 Se cargaron metoxi-poli(etilenglicol) (ID Biochem, P. M. promedio ~2200 determinado por EM MALDI-TOF, 2,5 kg, ~1,14 mol) y carbonato de litio (185 g, 2,5 mol) en un reactor de vidrio de 50 l, y se añadió diclorometano (39,8 kg, 30,0 l). La mezcla se agitó durante 1 hora, y a continuación se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (1,07 kg, 819 ml, 7,5 mol) por medio de un embudo de decantación. Con mezclado enérgico, se añadió una cantidad catalítica de piridina (4,94 g, 5,05 ml, 62,5 mmol), y se observó la evolución del gas. La mezcla se agitó a 25 °C en N₂ durante 21 horas. El análisis de HPLC-CAD mostró que quedaba un ~3 % de mPEG-OH. La mezcla de reacción se filtró para

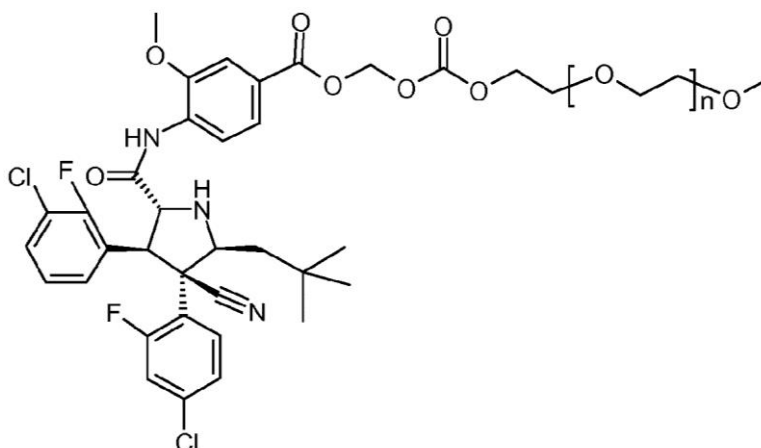
retirar sales insolubles, y a continuación los licores se filtraron con pulido a través de un filtro de 0,4 micrómetros. Los licores se concentraron para retirar diclorometano por destilación a vacío y el disolvente se intercambió a n-heptano. La suspensión espesa resultante en n-heptano se enfrió hasta 0 °C y se envejeció durante 1 hora antes de filtrar el producto como un polvo blanco. Los sólidos se lavaron con n-heptano, a continuación se secó a 35 °C en un horno a vacío con purga de N₂ para proporcionar 2340 g (90 %) de mPEG-2-metoxietilcarbonato de 1-cloroetilo (P. M. promedio ~2300).

b) éster 1-mPEG-carboniloxi-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)-3-metoxi-benzoico (mPEG, P. M. promedio, ~2200)

Un matraz de 12 l se cargó con sal de cesio del ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (400 g, 533 mmol), mPEG-2-metoxietilcarbonato de 1-cloroetilo, (P. M. promedio ~2300) (1,51 kg, ~657 mmol), y carbonato de cesio (43,4 g, 133 mmol, Eq: 0,25), seguido de DMSO (4,00 l). La mezcla se agitó y se calentó hasta 50 °C durante 4 horas. La temperatura se ajustó hasta 30 °C y la reacción se agitó durante 6 días. Se añadió mPEG-2-metoxietilcarbonato de 1-cloroetilo adicional, (P. M. promedio ~2300) (112 g, ~49 mmol), y la mezcla se calentó de nuevo hasta 50 °C durante 2 días. El análisis HPLC mostró una conversión ca. de un 98 %. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20 °C, a continuación se vertió en una solución preparada que contenía agua (8,00 l) y ácido clorhídrico (26,7 ml, 320 mmol). La solución resultante se agitó durante unos pocos minutos, y a continuación el pH se ajustó a ~6,5 por adición de CS₂CO₃. La solución se agitó hasta que el análisis (HPLC-CAD) mostró la hidrólisis completa del mPEG-2-metoxietilcarbonato de 1-cloroetilo en exceso a metoxi-poli(etilenglicol). La solución se extrajo con diclorometano (10,6 kg, 8,00 l). La fracción de diclorometano se lavó con agua (8,00 kg, 8,00 l) cuatro (4) veces, y a continuación con salmuera. La fase orgánica se concentró a vacío para dar 1,885 kg de sólido pastoso bruto que contenía una mezcla del producto y mPEG-OH. Este residuo se disolvió en acetato de isopropilo (26,1 kg, 30,0 l) y a continuación se lavó con solución de salmuera al 50 % (1,13 l, preparada a partir de 200 g de NaCl en 1,13 l de agua). Se dejó que la mezcla se asentara durante 1 h, y a continuación la fase acuosa inferior se retiró. La fase orgánica con acetato de isopropilo restante se filtró con pulido a través de tierra de diatomeas. Esta solución se concentró por destilación a vacío para proporcionar un residuo sólido que se redisolvió en acetato de isopropilo (4,0 l). Una vez que se logró una solución transparente, se enfrió hasta 10 °C y a continuación se añadió lentamente n-heptano (8,0 l) con mezclado enérgico. Después de que se añadiera el primer ca. 1,0 l, el producto comenzó a precipitar como una suspensión espesa blanca y fina. Se añadió el n-heptano restante y la suspensión se agitó a 6-10 °C durante 0,5 h. La filtración proporcionó un polvo blanco que se secó en un horno a vacío a 35 °C con purga de N₂. El compuesto del título éster 1-mPEG-carboniloxi-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)-3-metoxi-benzoico (mPEG, P. M. promedio, ~2200) P. M. promedio: ~2900, se obtuvo con un rendimiento de 1128 g (73 %), pureza de un 99,5 % (LC-CAD).

Ejemplo 38

éster 1-mPEG-carboniloxi-metilico 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)-3-metoxi-benzoico (mPEG, P. M. promedio, ~2000)



P. M. promedio: ~2674

De manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 3, se hizo reaccionar cloroformiato de clorometilo (Oakwood) con éter monometílico de poli(etilenglicol) (mPEG) (Aldrich, P. M. promedio-2000) y piridina en cloruro de metileno a -78 °C durante 3 h para dar mPEG-1-clorometilo. Este mPEG-carbonato de 1-clorometilo se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral y carbonato de cesio en dimetilformamida durante la

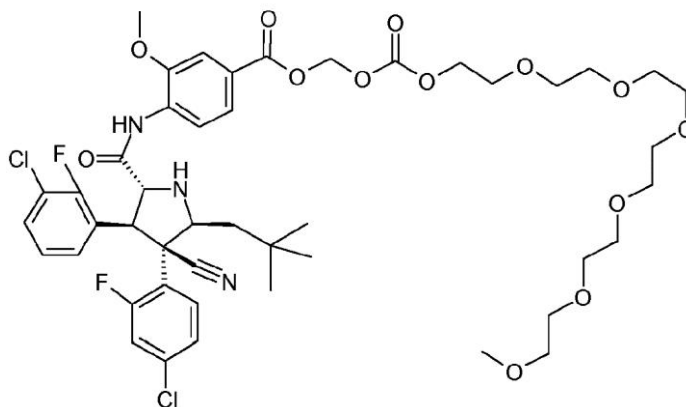
noche para dar, después de purificación por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (acetonitrilo del 10 % al 100 % en agua), éster 1-mPEG-carboniloxi-metilico del ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoico quiral (mPEG, P. M. promedio, ~2000) como un sólido blanco.

5

Ejemplo 39

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo

10



P. M. 968,88 $C_{46}H_{57}Cl_2F_2N_3O_{13}$

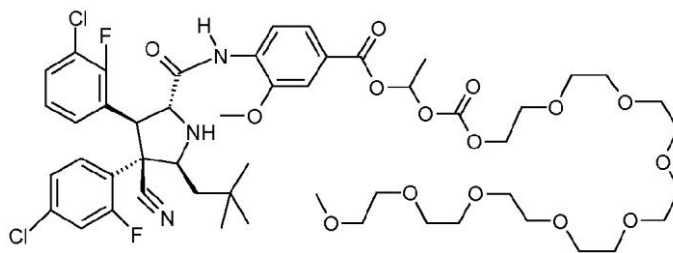
15 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar cloroformiato de clorometilo (Aldrich) con 2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-ol (TCI) y piridina en cloruro de metileno a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 h para dar 2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-il-carbonato de clorometilo. Este material se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral en presencia de carbonato de cesio en dimetilformamida durante la noche para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo, 80/20 a 20/80), 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo quiral como un sólido blanco. EM (ES^+) m/z calc. para $C_{46}H_{58}Cl_2F_2N_3O_{13}$: $[(M+H)^+]$: 968, hallado: 968.

20

Ejemplo 40

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 27-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,28-decaoxatriacontan-29-ilo

30



P. M. 1071,02

$C_{51}H_{67}Cl_2F_2N_3O_{15}$

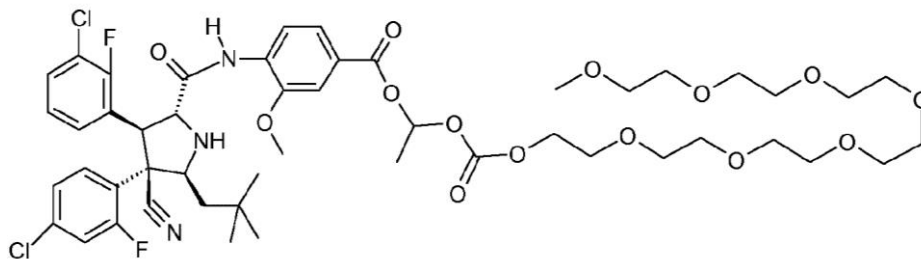
35 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar cloroformiato de 1-cloroetilo (Aldrich) con éter monometílico de octaetilenglicol (TCI) y piridina en cloruro de metileno a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 h para dar 2,5,8,11,14,17,20,23-octaoxapentacosan-25-il-carbonato de 1-cloroetilo. Esto se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral en presencia de carbonato de cesio en dimetilformamida durante la noche para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo, 80/20 a 20/80), 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 27-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,28-decaoxatriacontan-29-ilo como un sólido blanco. EM (ES^+) m/z calc. para $C_{51}H_{68}Cl_2F_2N_3O_{15}$: $[(M+H)^+]$: 1071, hallado: 1070.

40

Ejemplo 41

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 24-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,25-nonaoxaheptacosan-26-ilo

5



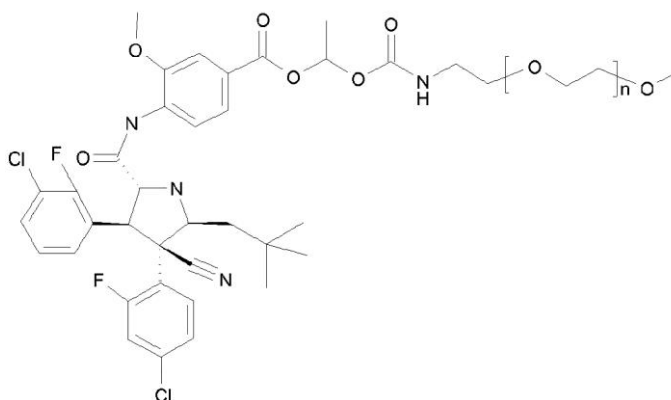
P. M. 1071,02

 $C_{51}H_{67}Cl_2F_2N_3O_{15}$

10 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar cloroformiato de 1-cloroetilo (Aldrich) con éter monometílico de heptaetilenglicol (TCI) y piridina en cloruro de metileno a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 h para dar 2,5,8,11,14,17,20,23-octaopentacosan-25-il-carbonato de 1-cloroetilo. Esto se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral en presencia de carbonato de cesio en dimetilformamida durante la noche para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo, 80/20 a 20/80), 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 24-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,25-nonaoxaheptacosan-26-ilo como un sólido blanco. EM (ES^+) m/z calc. para $C_{51}H_{68}Cl_2F_2N_3O_{15}$: $[(M+H)^+]$: 1026, hallado: 1026.

Ejemplo 42

1-mPEG-carboniloxi-etil-amida del ácido 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P. M. promedio, ~550)



25

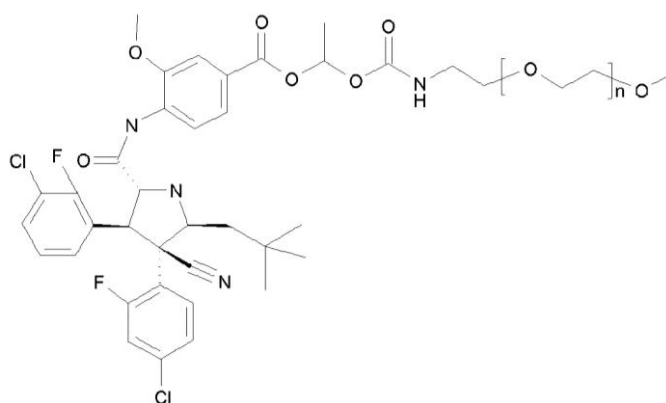
P. M. promedio: ~1240

30 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar cloroformiato de 1-cloroetilo (Oakwood) con éter monometílico de poli(etilenglicol)-monoamino (mPEG-NH₂, P. M. promedio, ~550, LaySan Bio Inc) y piridina en cloruro de metileno a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 h para dar mPEG-NH₂-carbamato de 1-cloroetilo con clorhidrato de piridina (1:1). Esto se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral en presencia de carbonato de cesio en dimetilformamida durante la noche para dar, después por purificación por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (acetonitrilo/agua), 1-mPEG-carboniloxi-etilamida del ácido 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoico (mPEG, P. M. promedio, ~550) como un sólido marrón claro.

Ejemplo 43

40

1-mPEG-carboniloxi-etil-amida del ácido 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidin-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P. M. promedio, ~1000)

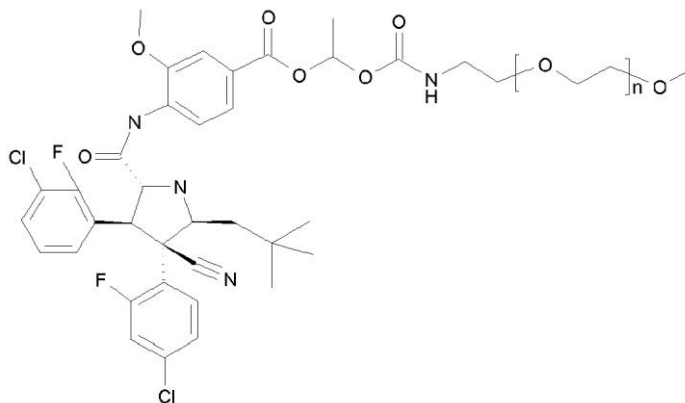


P. M. promedio: ~1687

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar cloroformiato de 1-cloroetilo (Oakwood) con éter monometílico de poli(etilenglicol)-monoamino (mPEG-NH₂, P. M. promedio, ~1000, LaySan Bio Inc.) y piridina en cloruro de metileno a -78 °C durante 3 h para dar mPEG-NH₂-carbamato de 1-cloroetilo con clorhidrato de piridina (1:1). Esto se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral en presencia de carbonato de cesio en dimetilformamida durante la noche para dar, después por purificación por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (acetonitrilo/agua), 1-mPEG-carboniloxi-etil-amida del ácido 4-
10 {[(2R,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-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P. M. promedio ~1000) como un sólido marrón claro.

15 Ejemplo 44

1-mPEG-carboniloxi-etil-amida del ácido 4-
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}-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P. M. promedio, ~2000)



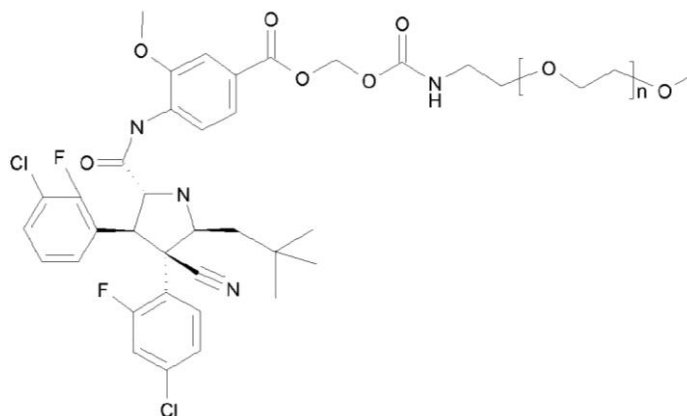
20

P. M. promedio, ~2687

- 25 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar cloroformiato de 1-cloroetilo (Oakwood) con éter monometílico de poli(etilenglicol)-monoamino (mPEG-NH₂, P. M. promedio, ~2000, LaySan Bio Inc.) y piridina en cloruro de metileno a -78 °C durante 3 h para dar mPEG-NH₂-carbamato de 1-cloroetilo con clorhidrato de piridina (1:1). Esto se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral en presencia de carbonato de cesio en dimetilformamida durante la noche para dar, después por purificación por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (acetonitrilo/agua), 1-mPEG-carboniloxi-etil-amida del ácido 4-
30 {[(2R,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-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P. M. promedio, ~2000) como un sólido blanco.

35 Ejemplo 45

1-mPEG-carboniloxi-metil-amida del ácido 4-
40 {[(2R,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-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P. M. promedio ~2000)

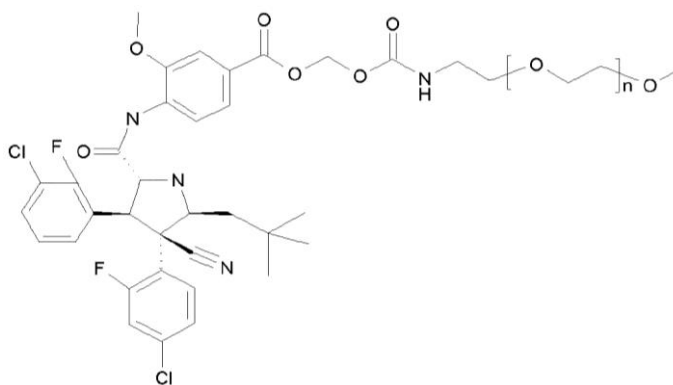


P. M. promedio: ~2673

- 5 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar cloroformiato de clorometilo (Oakwood) con éter monometílico de poli(etilenglicol)-monoamino (mPEG-NH₂, P. M. promedio ~2000, LaySan Bio Inc.) y piridina en cloruro de metileno a -78 °C durante 3 h para dar mPEG-NH₂-carbamato de 1-clorometilo con clorhidrato de piridina (1:1). Esto se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral en presencia de carbonato de cesio en dimetilformamida durante la noche para dar, después por purificación por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (acetonitrilo/agua), 1-mPEG-carboniloxi-metil-amida del ácido 4-
10 {{{(2R,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-metoxi-benzoico quiral (mPEG-NH₂, P. M. promedio ~2000) como un sólido blanco.

15 Ejemplo 46

1-mPEG-carboniloxi-metil-amida 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}-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P. M. promedio ~1000)



20

P. M. promedio: ~1673

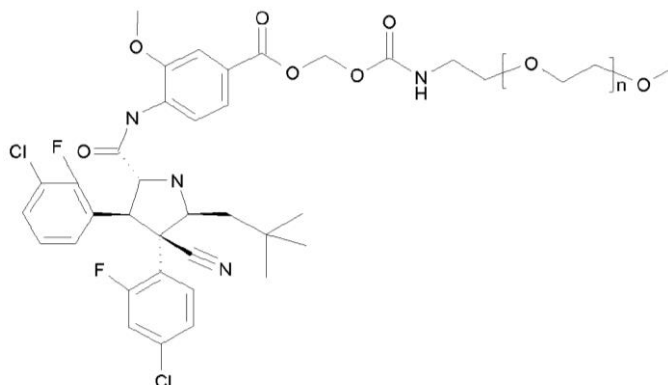
- 25 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar cloroformiato de clorometilo (Oakwood, (160 mg, 110 µl, 1,24 mmol)) con éter monometílico de poli(etilenglicol)-monoamino (mPEG-NH₂, P. M. promedio ~1000, LaySan Bio Inc.) (999,8 mg, 1,00 mmol) y piridina (53,8 mg, 0,055 ml, 0,68 mmol) en presencia de tamices moleculares (~1,74 g, secado con microondas, malla de 8-12) en cloruro de metileno a -78 °C durante 3 h para dar mPEG-NH₂-carbamato de 1-clorometilo con clorhidrato de piridina (1:1). Esto se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-
30 neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (124 mg, 0,201 mmol) y carbonato de cesio (467,3 mg, 1,43 mmol) en dimetilformamida (8 ml) durante la noche para dar, después por purificación por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (acetonitrilo/agua), 1-mPEG-carboniloxi-metil-amida 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}-3-metoxi-benzoico quiral (mPEG-NH₂, P. M. promedio ~1000) como un sólido blanco (258 mg, rendimiento de un 76 %).

35

Ejemplo 47

1-mPEG-carboniloxi-metil-amida 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)-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P. M. promedio ~550)

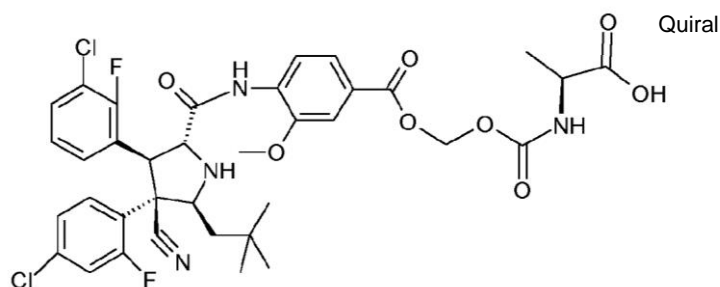


5 P. M. promedio: ~1223

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 46**, se hizo reaccionar cloroformiato de clorometilo (Oakwood, 167 mg, 0,11 ml, 1,29 mmol) con éter monometílico de poli(etilenglicol)-monoamino (mPEG-NH₂, P. M. promedio ~550, LaySan Bio Inc.) (576,4 mg, 1,05 mmol) y piridina (117 mg, 0,12 ml, 1,48 mmol) en presencia de tamices moleculares (~0,5 g, secado con microondas, malla de 8-12) en cloruro de metileno a -78 °C durante 3 h para dar mPEG-NH₂-carbamato de 1-clorometilo con clorhidrato de piridina (1:1). Esto se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (130,4 mg, 0,212 mmol) y carbonato de cesio (479 mg, 1,47 mmol) en dimetilformamida (8 ml) durante la noche para dar, después por purificación por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (acetonitrilo/agua), 1-mPEG-carboniloxi-metil-amida 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)-3-metoxi-benzoico quiral (mPEG-NH₂, P. M. promedio, ~550) como un sólido blanco (173,2 mg, rendimiento de un 67,0 %).

Ejemplo 48

20 ácido (S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)metoxi)carbonilamino)propanoico



25 P. M. 761,61 C₃₆H₃₆Cl₂F₂N₄O₈

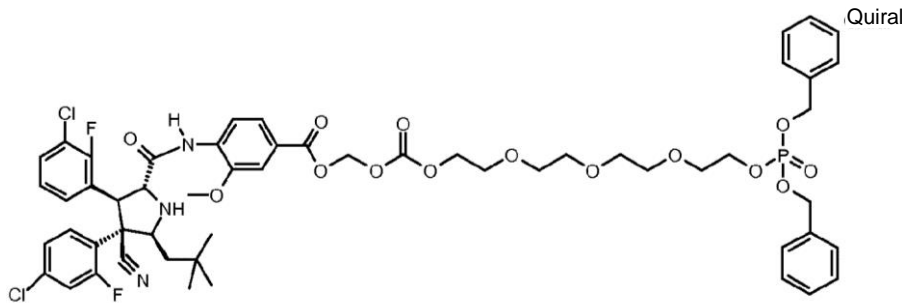
De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 23**, se preparó 2-((clorometoxi)-carbonilamino)propanoato de (S)-bencilo a partir de 2-aminopropanoato de (S)-bencilo (Chem-Impex) y 1-cloroformiato de clorometilo (Aldrich) en presencia de piridina en cloruro de metileno. A continuación se hizo reaccionar con ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral y carbonato de cesio en dimetilformamida para dar 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de ((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilcarbamoiloxi)metilo quiral como un sólido blanco.

De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 24**, una solución de 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de ((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilcarbamoiloxi)metilo quiral en acetato de etilo se trató con paladio al 10 % sobre carbono en 1 atm de hidrógeno para dar ácido (S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)-metoxi)carbonilamino)propanoico quiral como un sólido blanco. EM (ES⁺) m/z calc. para C₃₆H₃₆Cl₂F₂N₄O₈: [(M+H)⁺]: 761, hallado: 761.

Ejemplo 49

éster 2-{2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarboniloximetílico del ácido dibencil-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

5



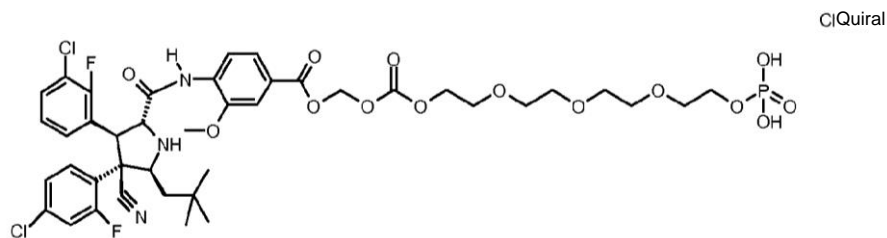
P. M. 1126,98 $C_{55}H_{60}Cl_2F_2N_3O_{14}P$

10 De manera similar al procedimiento descrito en el **ejemplo 3**, se hizo reaccionar cloroformiato de clorometilo (Oakwood) con fosfato de dibencil-2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etilo (**ejemplo 54**) y piridina en cloruro de metileno a -78 °C durante 3 h para dar el correspondiente carbonato de clorometilo con clorhidrato de piridina (1:1). Esto se hizo reaccionar a continuación con ácido 4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido]-3-metoxibenzoico quiral en presencia de carbonato de cesio en
 15 dimetilformamida durante la noche para dar, después de purificación por cromatografía ultrarrápida, éster 2-{2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarboniloximetílico del ácido dibencil-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 quiral. EM (ES⁺) m/z calc. para $C_{55}H_{61}Cl_2F_2N_3O_{14}P$: [(M+H)⁺]: 1126, hallado: 1126.

Ejemplo 50

éster 2-{2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarboniloximetílico 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

25

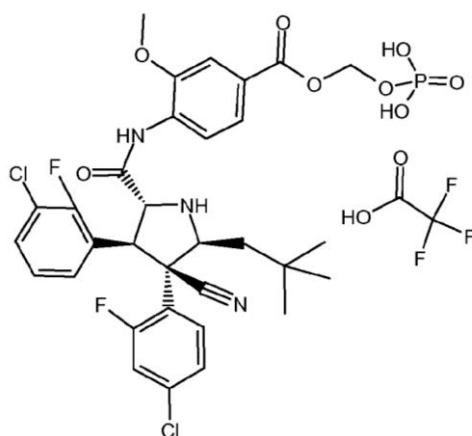


P. M. 946,73 $C_{41}H_{48}Cl_2F_2N_3O_{14}P$

30 Una solución de éster 2-{2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarboniloximetílico del ácido dibencil-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 quiral (**ejemplo 49**, 106,7 mg, 0,095 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se trató con paladio al 10 % sobre carbono (58 mg) en 1 atm de hidrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar éster 2-{2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarboniloximetílico del ácido 4-
 35 [(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 quiral como un sólido blanco (75 mg, rendimiento de un 82 %). EM (ES⁺) m/z calc. para $C_{41}H_{49}Cl_2F_2N_3O_{14}P$: [(M+H)⁺]: 946, hallado: 946.

Ejemplo 51

40 éster fosfonooximetílico 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}-3-metoxi-benzoico; compuesto con ácido trifluoroacético

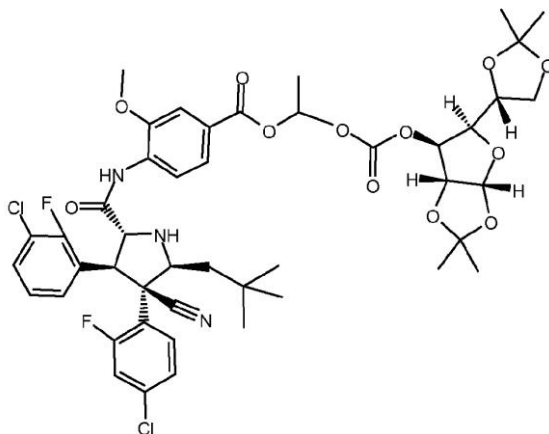


P. M. 840,51 $C_{32}H_{32}Cl_2F_2N_3O_8P \cdot C_2F_3O_2H$

- 5 En un matraz piriforme de 25 ml, se combinó 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de (di-terc-butoxifosforiloxi)metilo (20 mg, 23,8 μ mol, **ejemplo 2**) con diclorometano (1 ml) para dar una solución incolora que se enfrió en un baño de agua helada. Después de 5 min, se añadió ácido trifluoroacético (744 mg, 0,5 ml, 6,53 mmol) durante 8 min. La mezcla de reacción se concentró y se secó a vacío durante la noche para dar éster fosfonooximetílico del ácido 4-
10 {[(2R,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-metoxi-benzoico, sal trifluoroacetato, como sólidos blanquecinos (19,5 mg, 97 %).

Ejemplo 52

- 15 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(((3aR,5R,6S,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-6-iloxi)carboniloxi)etilo



- 20 P. M. 946,82 $C_{46}H_{51}Cl_2F_2N_3O_{12}$
- A una solución de diacetona-D-glucosa (1,56 g, 6 mmol) y piridina (1,09 g, 1,12 ml, 13,8 mmol) en cloruro de metileno (6 ml) a -78 °C se le añadió lentamente una solución de cloroformiato de 1-cloroetilo (970 mg, 732 μ l, 6,78 mmol) en cloruro de metileno (4 ml). Después de la adición, se dejó que la mezcla de reacción se agitara a -78 °C durante 1,5 h. A continuación, el baño frío se retiró y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró in vacuo y se recogió en éter dietílico. El precipitado se filtró y el sólido se lavó a fondo con éter dietílico. Se combinaron el filtrado y las soluciones de lavado y se concentró para dar 2,135 g de (3aS,5S,6R,6aS)-5-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-6-il-carbonato de 1-cloroetilo como un aceite espeso amarillo claro, que se usó directamente sin purificación adicional.
30

- A una solución de ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico (preparado como se describe en el documento **US20100152190A1**, 100 mg, 162 μ mol) en dimetilformamida seca (4 ml) se le añadió carbonato de cesio (185 mg, 568 μ mol). La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La solución recién preparada de (3aS,5S,6R,6aS)-5-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-6-il-carbonato de 1-cloroetilo (178 mg, 487 μ mol) en 4 ml de dimetilformamida seca se añadió a la mezcla anterior y se agitó a
35

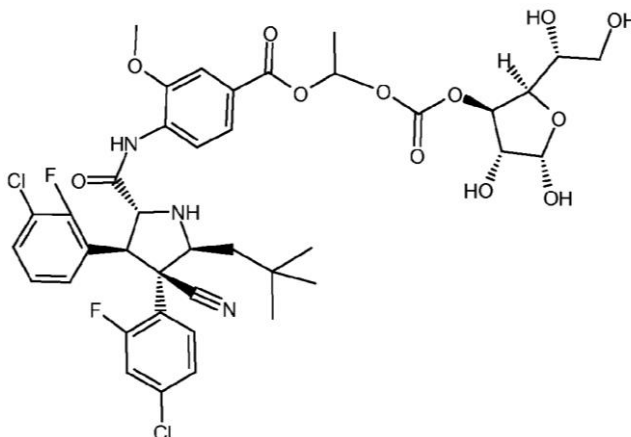
temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2x) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto bruto, que se purificó con cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 0-50 % en hexano durante 25 min) para dar un sólido blanquecino (127 mg, rendimiento de un 82 %). CLEM (ES+) m/z calc. para $C_{46}H_{51}Cl_2F_2N_3O_{12}$ [(M+H)+]: 946, hallado: 946.

5

Ejemplo 53

éster 1-[(2R,3R,4R,5S)-2-((R)-1,2-dihidroxi-etil)-4,5-dihidroxi-tetrahydro-furan-3-iloxicarbonilo]-etilico 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]-3-metoxi-benzoico

10



P. M. 866,69 $C_{40}H_{43}Cl_2F_2N_3O_{12}$

15

En un matraz de fondo redondo de 15 ml se cargó 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(((3aR,5R,6S,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-6-iloxi)carbonilo)etilo (111 mg, 117 μ mol). Se añadió la mezcla de ácido trifluoroacético (1,48 g, 1 ml, 13,0 mmol) y agua (375 mg, 375 μ l, 20,8 mmol). La CLEM indicó la finalización de la reacción después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se reconstituyó con acetato de etilo. Se lavó con agua (2x) y salmuera. La capa de acetato de etilo se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, a continuación se filtró. El filtrado se concentró para dar un producto bruto, que se purificó con cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice prerrellenada de 24, eluida con acetato de etilo durante 20 min) para proporcionar un sólido blanco (24 mg, rendimiento de un 23 %).

20

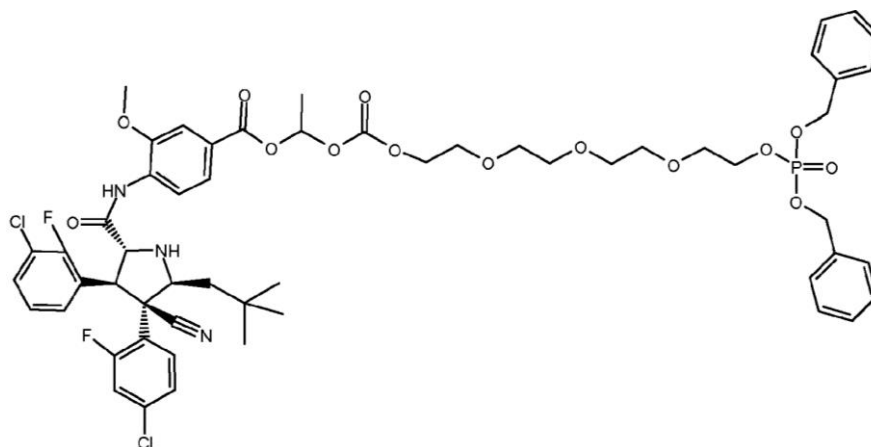
25

CLEM (ES+) m/z calc. para $C_{40}H_{43}Cl_2F_2N_3O_{12}$ [(M+H)+]: 866, hallado: 866.

Ejemplo 54

éster 1-(2-{2-[2-(2-dibenciloxifosforilo)etoxi]-etoxi]-etoxi)-etoxicarbonilo)-etilico 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]-3-metoxi-benzoico

30



35

P. M. 1140,99 $C_{56}H_{62}Cl_2F_2N_3O_{14}P$

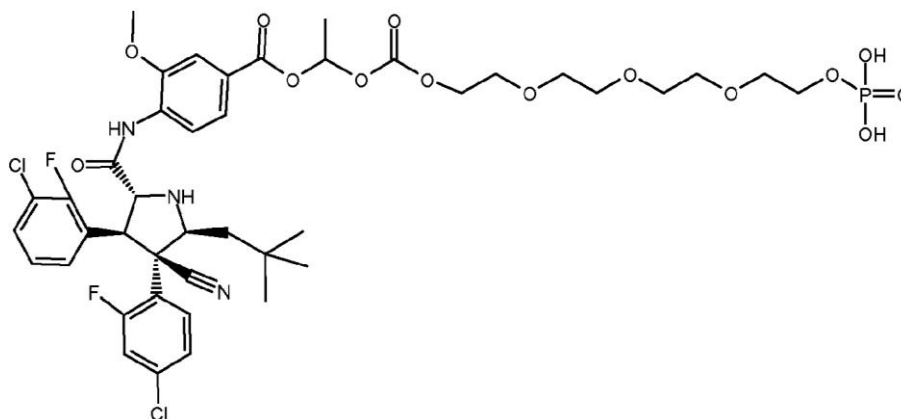
En un matraz de tres bocas de 100 ml equipado con entrada de argón, se añadió una solución de t-butóxido de potasio (750 mg, 6,69 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) al tetraetilenglicol (5,41 g, 4,81 ml, 27,9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se enfrió hasta -40 °C. Se añadió una solución de pirofosfato de tetrabencilo (3000 mg, 5,57 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a la mezcla fría anterior a través de una jeringa. Se mantuvo la mezcla de reacción en agitación a -40 °C durante 5 min. El análisis de CLEM de la mezcla de reacción mostró un lote de pirofosfato de tetrabencilo sin reaccionar, y no se observó ninguna mejora después de 30 min. Se añadió otra porción recién preparada de la mezcla de tetraetilenglicol y terc-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (mismas cantidades, se repitió el procedimiento como se menciona anteriormente) a la mezcla de reacción a -40 °C. El pico de pirofosfato de tetrabencilo desapareció después de 5 min. Se añadió ácido acético (5 eq.) para desactivar la reacción a -40 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se reconstituyó con acetato de etilo. Se lavó con agua (2x) y salmuera. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración, y el filtrado se concentró para dar un producto bruto, que se purificó con columna ultrarrápida (columna de gel de sílice prerrellenada de 80 g, eluida con metanol al 0-10 % en acetato de etilo) para dar 1,14 g de fosfato de dibencil-2-(2-(2-(2-hidroxi)etoxi)etoxi)etoxi)etilo como un aceite transparente (rendimiento de un 50 %). CLEM (ES+) m/z calc. para C₂₂H₃₁O₈P [(M+H)+]: 455, hallado: 455.

A una solución de fosfato de dibencil-2-(2-(2-(2-hidroxi)etoxi)etoxi)etoxi)etilo (500 mg, 1,1 mmol) y piridina (200 mg, 205 µl, 2,53 mmol) en cloruro de metileno (6 ml) a -78 °C se le añadió lentamente cloroformiato de 1-cloroetil (178 mg, 134 µl, 1,24 mmol) en cloruro de metileno (2 ml). Después de la adición, se dejó que la mezcla de reacción se agitara a -78 °C durante 1,5 h. A continuación, el baño frío se retiró y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. La RMN de 1H mostró la finalización de la reacción. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. El residuo se reconstituyó con éter dietílico. Los sólidos en la solución de éter se separaron por filtración y se lavó a fondo con éter dietílico. Se combinaron el filtrado y las soluciones de lavado y se concentró para dar éster 2-1-cloro-etílico y éster (2-{2-[2-(bis-benciloxi-fosforiloxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-etílico del ácido carbónico como un aceite espeso amarillo claro transparente. El producto bruto se usó sin purificación adicional.

A una solución de ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico (preparado como se describe en el documento el documento **US20100152190A1**, 136 mg, 221 µmol) en dimetilformamida seca (10 ml) se le añadió carbonato de cesio (359 mg, 1,1 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió éster 1-cloro-etílico y éster 2-(2-{2-[2-(bis-benciloxi-fosforiloxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-etílico del ácido carbónico, el aceite amarillo espeso obtenido de la etapa previa (617 mg, 1,1 mmol), disuelto en 3 ml de dimetilformamida seca, a la mezcla anterior y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se finalizó como se muestra por CLEM. La mezcla de reacción se vertió en agua. A continuación, se extrajo con acetato de etilo (2x). Se combinaron las capas de acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un producto bruto, que se purificó con cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30-100 % en hexano durante 30 min) para dar éster 1-(2-{2-[2-(2-dibenciloxifosforiloxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-etoxicarboniloxi)-etílico del ácido 4-[[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-metoxi-benzoico como un aceite transparente (102 mg, rendimiento de un 40,5 %). CLEM (ES+) m/z calc. para C₅₆H₆₂Cl₂F₂N₃O₁₄P [(M+H)+]: 1140, hallado: 1140.

Ejemplo 55

éster 1-(2-{2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarboniloxi)-etílico del ácido 4-[[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-metoxi-benzoico



50 P. M. 960,73 C₄₂H₅₀Cl₂F₂N₃O₁₄P

En un matraz de tres bocas de 25 ml, se combinó éster 1-(2-{2-[2-(2-dibenciloxifosforiloxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarboniloxi)-etílico del ácido 4-[[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-metoxi-benzoico

5 etoxicarboniloxi)-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]-3-metoxi-benzoico (100 mg, 87,6 μmol) con alcohol isopropílico (5 ml) a temperatura ambiente. A continuación, se añadió paladio al 10 % sobre carbono (46,6 mg, 43,8 μmol). El matraz se purgó con nitrógeno, y a continuación se reemplazó con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en un balón de hidrógeno durante 30 min.

10 La mezcla de reacción se filtró a través de una torta de Celite para retirar el catalizador. La torta de Celite se lavó a fondo con alcohol isopropílico. Se combinaron el filtrado y las soluciones de lavado y se concentró para dar un producto bruto, que se purificó con cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa Gilson (gradiente del 50-80 % de acetonitrilo en agua durante 10 min) para dar éster 1-(2-{2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarboniloxi)-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]-3-metoxi-benzoico como sólidos blancos (6 mg, rendimiento de un 7 %). CLEM (ES+) m/z calc. para $\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_{14}\text{P}$ [(M+H)+]: 960, hallado: 960.

15 Ejemplo 56

Ensayo de actividad *in vitro*

20 Se midió la capacidad de los compuestos para inhibir la interacción entre las proteínas p53 y MDM2 por un ensayo HTRF (fluorescencia de resolución temporal homogénea) en el que MDM2 marcada con GST recombinante se une a un péptido que se asemeja a la región que interacciona con MDM2 de p53 (Lane *et al.*). La unión de la proteína GST-MDM2 y el péptido-p53 (biotinilado en su extremo N-terminal) se registra por la FRET (transferencia de energía de resonancia de fluorescencia) entre el anticuerpo anti-GST marcado con europio (Eu) y la alofocianina conjugada con estreptavidina (APC).

25 Se realiza la prueba en placas negras de 384 pocillos de fondo plano (Costar) en un volumen total de 40 μl que contienen: péptido biotinilado 90 nM, 160 ng/ml de GST-MDM2, estreptavidina-APC 20 nM (Perkin Elmer Wallac), anticuerpo anti-GST marcado con Eu 2 nM (Perkin Elmer Wallac), seroalbúmina bovina al 0,02 % (BSA), ditioneitol 1 mM (DTT) y tampón de solución salina Tris-borato 20 mM (TBS) como sigue: Añadir 10 μl de GST-MDM2 (640 ng/ml de solución de trabajo) en tampón de reacción a cada pocillo. Añadir 10 μl de compuestos diluidos (dilución 1:5 en tampón de reacción) a cada pocillo, mezclar por agitación. Añadir 20 μl de péptido-p53 biotinilado (solución de trabajo 180 nM) en tampón de reacción a cada pocillo y mezclar en agitador. Incubar a 37 °C durante 1 h. Añadir 20 μl de mezcla de estreptavidina-APC y anticuerpo Eu-anti-GST (Eu-anti-GST 6 nM y solución de trabajo estreptavidina-APC 60 nM) en tampón TBS con BSA al 0,02 %, agitar a temperatura ambiente durante 35 30 minutos y leer usando un lector de placas con capacidad TRF en 665 y 615 nm. (Víctor 5, Perkin Elmer Wallac). Si no se especifica, los reactivos se adquirieron de Sigma Chemical Co.

Los datos de actividad para algunos de los compuestos de ejemplo expresados como CI_{50} : BSA 0,02 % son los siguientes:

<u>Número de ejemplo</u>	<u>CI_{50} (μM con BSA al 0,02 %)</u>
1	0,0296
2	0,0108
3	0,0163
4	0,0187
5	0,0104
6	0,0145
7	0.045
8	0,0536
9	0.116
10	0,0536
11 A	0,0101
11 B	0,0194
12	0,0238
13	0,0142
14	0.012
15	0,0128
16	0,0134

17	0,0117
18	0,0131
19	0,0514
20	0,00584
21	0,0435
22	0,00713
23	0.011
24	0,00439
26	0,00582
28	0,00819
30	0,0043
31	0.162
33	0,00822
34	0,00909
35	0,00525
36	0,0202
37	0,00714
38	0,00421
39	0,00506
40	0,00444
41	0,00518
42	0,00509
43	0,00569
44	0,00486
45	0,00463
46	0,0408
47	0,0303
48	0,00696
49	0,0801
50	0,0265
51	0,00514
52	0,0267
53	0,0034
54	0,00421
55	0,00475

Ejemplo 57

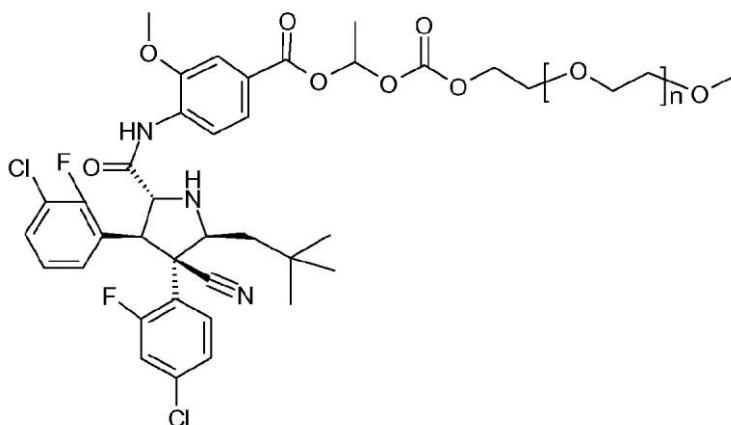
Solubilidad y FC. Datos

5

Los compuestos de la presente invención presentan una invariabilidad de solubilidad y FC superior en comparación con sus compuestos originales no esterificados/no amida.

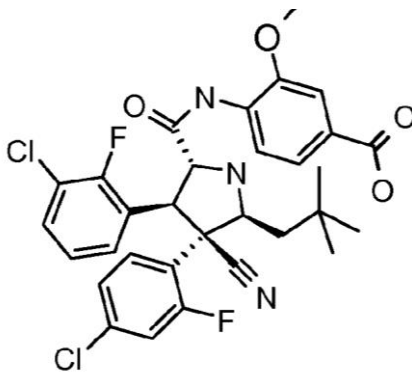
10

Con respecto a la solubilidad, el compuesto del ejemplo 37 (compuesto A)



(A)

presenta una solubilidad acuosa en exceso de 30 mg/ml mientras que su compuesto original (compuesto B) que tiene la fórmula



(B)

5 tiene una solubilidad acuosa de menos de 1 $\mu\text{g/ml}$.

Datos FC:

10 Se administró el compuesto A por vía intravenosa (bolo i.v.) a un nivel de dosis de 1 mg/kg de equivalentes de fármaco activo (4,37 mg/kg de profármaco). El compuesto A y el compuesto B se cuantificaron en plasma por procedimientos CLEM/EM selectivos con límites inferiores de cuantificación de 1 ng/ml y 5 ng/ml, respectivamente.

15 Los principales resultados (media, N = 2) fueron los siguientes:

Datos FC para el compuesto A (profármaco):

20 4,37 mg/kg i.v. (correspondiente a 1 mg/kg de compuesto original activo) (N = 2): $C_{\text{máx}} = 142000 \text{ ng/ml}$, semivida terminal aparente $t_{1/2} = 2,59 \text{ h}$, ABC (0-inf) = 108000 (ng·h)/ml, ABC (0-tfinal) = 108000 (ng·h)/ml, LC = 0,709 ml/min·kg y $V_{\text{ss}} = 0,0235 \text{ l/kg}$.

Datos FC para el compuesto B (fármaco activo):

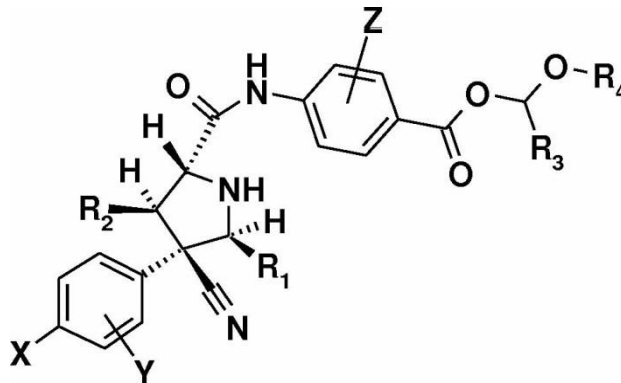
25 4,37 mg/kg de compuesto A i.v. (correspondiente a 1 mg/kg de compuesto original activo) (N = 2): $C_{\text{máx}} = 4390 \text{ ng/ml}$, semivida terminal aparente $t_{1/2} = 5,07 \text{ h}$, ABC (0-inf) = 21600 (ng·h)/ml y ABC (0-tfinal) = 20900 (ng·h)/ml.

30 En conclusión, el profármaco mostró un aclaramiento plasmático y un volumen de distribución muy bajos, asociados con una semivida moderada. Se logró una conversión significativa para el fármaco activo. Además, solo se recuperó muy poco profármaco o fármaco activo en la orina.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula

5



(I)

en la que

10

X está seleccionado de H, F o Cl,

Y está seleccionado de H, F o Cl,

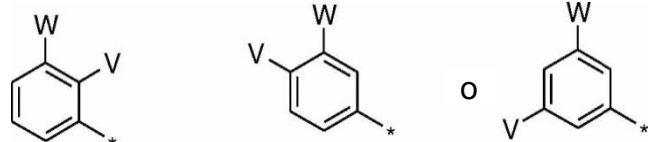
15

Z es alcoxi C1-6,

R₁ es alquilo C1-6 o alquilo C1-6 sustituido con alcoxi C1-6 o N(alquilo C1-6)₂,

R₂ es un fenilo sustituido seleccionado de:

20



W es F, Cl o Br,

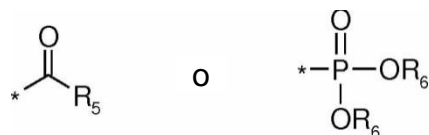
25

V es H o F,

R₃ es hidrógeno o alquilo C1-6,

R₄ está seleccionado de

30



R₅ está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C1-6, alquilo C1-6 sustituido con alcoxi C1-6 o N(alquilo C1-6)₂, aminoácidos naturales y no naturales, -(OCH₂CH₂)_n-OH, -(OCH₂CH₂)_n-OCH₃, -(NCH₂CH₂)_n-OH, -(NCH₂CH₂)_n-OCH₃ y -(OCH₂CH₂)_n-OP(O)(OR₆)₂, en el que n es de 3 a 60,

35

R₆ es hidrógeno; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

X está seleccionado de H, F o Cl;

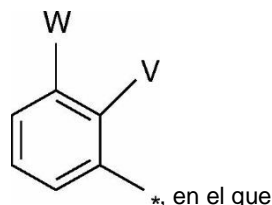
Y está seleccionado de H, F o Cl;

Z es alcoxi C1-6;

R₁ es alquilo C1-6;

5

R₂ es



10

W es F, Cl o Br;

V es H o F;

15

R₃ es hidrógeno o alquilo C1-6;

R₄ es -C(O)-R₅; en el que

20

R₅ está seleccionado del grupo que consiste en -(OCH₂CH₂)_n-OH; -(OCH₂CH₂)_n-OCH₃; y -(OCH₂CH₂)_n-OP(O)(OR₆)₂, en el que n es de 3 a 60, y R₆ es hidrógeno; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

25

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(etil(isopropil)carbamoiloxi)etilo,

30

éster di-*tert*-butoxi-fosforiloximetílico 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)-3-metoxi-benzoico,

35

éster 1-(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)-3-metoxi-benzoiloxi)-etilico del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico,

40

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-acetoxietilo,

45

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de rac-1-(isobutiriloxi)etilo,

éster acetoximetílico 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,

50

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(ciclohexiloxicarbonilo)etilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de rac-1-(isopropoxicarbonilo)etilo,

55

morfolin-4-carboxilato de 1-(4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etilo y

éster (R)-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)-3-metoxi-benzoiloxi)-etilico del ácido morfolin-4-carboxílico.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

60

éster (S)-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}-3-metoxi-benzoiloxi)-etílico del ácido morfolin-4-carboxílico,
- 4-(1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etil)piperazin-1,4-dicarboxilato de rac-1-terc-butilo,
- 5 diclorhidrato del éster 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)-3-metoxi-benzoiloxi)-etílico del ácido piperazin-1-carboxílico,
- 10 éster 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)-3-metoxi-benzoiloxi)-etílico del ácido rac-1,1-dioxo-tiomorfolin-4-carboxílico,
- 15 éster 1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetilcarbamoiloxi)-etílico 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,
- 20 éster 1-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoiloxi)-etílico 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,
- 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoiloxi)etilo,
- 25 éster 1-(2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxicarboniloxi)-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)-3-metoxi-benzoico,
- 30 éster 1-(2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxicarboniloxi)-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)-3-metoxi-benzoico y
- 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 21-oxo-2,5,8,11,14,17,20,22-octaoxatetracosan-23-ilo.
- 35 5. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en
- éster 1-mPEG-carboniloxi)-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)-3-metoxi-benzoico (mPEG, P. M. promedio, ~750),
- 40 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(2-(benciloxi)-2-oxoetilcarbamoiloxi)etilo,
- 45 ácido 2-(((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etoxi)carbonilamino)acético,
- 50 ácido (S)-2-[1-(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)-3-metoxi-benzoiloxi)-etoxicarbonilamino]-pentanodioico,
- éster 1-((S)-1-carboxi-etilcarbamoiloxi)-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)-3-metoxi-benzoico,
- 55 ácido 2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)metoxi)carbonilamino)-pentanodioato de (S)-dibencilo y
- 60 ácido (S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)metoxi)carbonilamino)pentanodioico.
6. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en
- 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 15-metil-12-oxo-2,5,8,11,13-pentaoxahexadecan-14-ilo,
- 65 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-

- 3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo,
- 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13,16,19-heptaaoxaicosilo,
- 5 éster 1-mPEG-carboniloxi-metilico 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)-3-metoxi-benzoico (mPEG, P. M. promedio, ~750),
- 10 éster 1-mPEG-carboniloxi-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)-3-metoxi-benzoico (mPEG, P. M. promedio, ~2000),
- 15 éster 1-mPEG-carboniloxi-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)-3-metoxi-benzoico (mPEG, P. M. promedio, ~2200),
- 20 éster 1-mPEG-carboniloxi-metilico 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)-3-metoxi-benzoico (mPEG, P. M. promedio, ~2000),
- 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo,
- 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 27-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,28-decaoxatriacontan-29-ilo,
- 25 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 24-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,25-nonaoxaheptacosan-26-ilo,
- 30 1-mPEG-carboniloxi-etil-amida 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)-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P. M. promedio, ~550) y
- 35 1-mPEG-carboniloxi-etil-amida 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)-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P. M. promedio, ~1000).
7. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en
- 40 1-mPEG-carboniloxi-etil-amida 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)-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P. M. promedio ~2000),
- 1-mPEG-carboniloxi-metil-amida 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)-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P. M. promedio ~2000),
- 45 1-mPEG-carboniloxi-metil-amida 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)-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P. M. promedio ~1000),
- 50 1-mPEG-carboniloxi-metil-amida 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)-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P. M. promedio ~550),
- 55 ácido (S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)metoxi)carbonilamino)propanoico,
- éster 2-[2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxicarboniloximetílico del ácido dibencil-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,
- 60 éster 2-[2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxicarboniloximetílico 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,
- 65 éster fosfonooximetilico 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)-3-metoxi-benzoico; compuesto con ácido trifluoroacético,

- 5 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(((3aR,5R,6S,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-6-iloxi)carboniloxi)etilo,
- éster 1-[(2R,3R,4R,5S)-2-((R)-1,2-dihidroxi-etil)-4,5-dihidroxi-tetrahidro-furan-3-iloxicarboniloxi]-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)-3-metoxi-benzoico,
- 10 éster 1-(2-{2-[2-(2-dibenciloxifosforiloxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarboniloxi)-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)-3-metoxi-benzoico y
- 15 éster 1-(2-{2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarboniloxi)-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)-3-metoxi-benzoico.
8. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en
- 20 éster 1-[2-(2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-etoxicarboniloxi]-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)-3-metoxi-benzoico,
- 25 éster 1-mPEG-carboniloxi-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)-3-metoxi-benzoico,
- 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 15-metil-12-oxo-2,5,8,11,13-pentaoxahexadecan-14-ilo,
- 30 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo,
- 35 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13,16,19-heptaoxaicosilo,
- éster 1-mPEG-carboniloxi-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)-3-metoxi-benzoico,
- 40 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo,
- 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 27-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,28-decaoxatriacontan-29-ilo,
- 45 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 24-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,25-nonaoxaheptacosan-26-ilo, y
- 1-mPEG-carboniloxi-etil-amida 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)-3-metoxi-benzoico.
- 50 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13,16,19-heptaoxaicosilo.
- 55 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, éster 1-mPEG-carboniloxi-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)-3-metoxi-benzoico (mPEG, P. M. promedio, ~2000).
- 60 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, éster 1-mPEG-carboniloxi-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)-3-metoxi-benzoico (mPEG, P. M. promedio, ~2200).
- 65 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, éster 1-mPEG-carboniloxi-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)-3-metoxi-benzoico (mPEG, P. M. promedio, ~2000).

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo.
- 5 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso como medicamento.
15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un vehículo terapéuticamente inerte.
- 10 16. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en el tratamiento o profilaxis del cáncer.
- 15