

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 091**

51 Int. Cl.:

C07D 207/16	(2006.01)	C07D 409/10	(2006.01)
C07D 407/06	(2006.01)	C07D 277/06	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 401/06	(2006.01)		
C07D 413/10	(2006.01)		
C07D 401/04	(2006.01)		
C07D 403/14	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 403/10	(2006.01)		
C07D 405/10	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2010 PCT/EP2010/070040**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2011 WO11073376**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2010 E 10792934 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2513053**

54 Título: **Derivados del ácido pirrolidíncarboxílico como agonistas del receptor 43 acoplado a proteína G (GPR43), composición farmacéutica y métodos para su uso en el tratamiento de trastornos metabólicos**

30 Prioridad:

18.12.2009 EP 09306270
13.08.2010 US 373370 P
23.08.2010 US 376013 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.02.2018

73 Titular/es:

OGEDA SA (100.0%)
Rue Adrienne Bolland, 47
6041 Charleroi, BE

72 Inventor/es:

HOVEYDA, HAMID;
SCHILS, DIDIER;
ZOUTE, LUDIVINE y
PARCQ, JULIEN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 655 091 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados del ácido pirrolidíncarboxílico como agonistas del receptor 43 acoplado a proteína G (GPR43), composición farmacéutica y métodos para su uso en el tratamiento de trastornos metabólicos

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que incluyen sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, que son agonistas o agonistas parciales del receptor 43 acoplado a proteína G (GPR43) y son útiles como compuestos terapéuticos, particularmente en el tratamiento y/o prevención de diabetes mellitus tipo 2 y condiciones que a menudo se asocian con esta enfermedad, incluyendo trastornos lipídicos como dislipidemia, hipertensión, obesidad, aterosclerosis y sus secuelas.

Antecedentes de la invención

10 En condiciones normales, los ácidos grasos libres (AGL) están implicados en numerosos procesos fisiológicos al servir como combustible en diversas rutas metabólicas y/o actuar como moléculas de señalización en diferentes tejidos como el corazón, el hígado, el músculo esquelético, los adipocitos y el páncreas (Newsholme et al., *Biochem. J.*, 80 pp 655–662, 1961; Prentki et al., *Endocrine Reviews*, PubMed print ahead, 2008). Entre los AGL, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC, longitud de carbono C2–C6) se generan durante la fermentación anaeróbica de la fibra en el intestino (Sellin et al., *News. Physiol. Sci.*, 14, pp 58–64, 1999) Los ácidos grasos de cadena larga (AGCL, longitud de carbono C14–C24) son productos de la ingesta dietética de tejidos adiposos e hígado (McArthur et al., *J. Lipid. Res.*, 40, pp 1371–1383, 1999).

20 La obesidad es un problema de salud pública mundial en aumento asociado con patologías devastadoras tales como diabetes tipo 2 (T2D) y dislipidemia (Wild et al., *Diabetes Care* 27, páginas 1047–1053, 2004). La dislipidemia se caracteriza por altos niveles de triglicéridos y/o LDL (colesterol malo) o bajos niveles de HDL (colesterol bueno). La dislipidemia es un factor de riesgo independiente clave para las enfermedades cardiovasculares. Se ha sugerido durante mucho tiempo que los AGL están implicados en la regulación y/o génesis de estas enfermedades (Fraze et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 61, pp 807–811, 1985). Está bien establecido que la ingesta regular de fibra dietética tiene varios efectos metabólicos beneficiosos, tales como la disminución del colesterol en plasma y los niveles de triglicéridos (Anderson et al., *J. Am. Coll. Nutr.*, 23, pp 5–17, 2004). Específicamente, se ha demostrado que la fibra dietética aumenta los niveles endógenos de AGCC, lo que conduce a la supresión de la síntesis de colesterol y a la mejora de la tolerancia a la glucosa en ratas (Berggren et al., *Br. J. Nutr.*, 76, pp 287–294, 1996), así como la reducción de la hiperglucemia en un modelo de ratones diabéticos (Sakakibara et al., *Biochem. Biophys. Res. Com.*, 344, págs. 597–604, 2006).

30 Existen terapias farmacológicas disponibles para tratar tanto la DT2 como la dislipidemia. Específicamente, las estatinas, fibratos y ácido nicotínico o combinaciones de los mismos se consideran a menudo como una terapia de primera línea en dislipidemia mientras que la metformina, sulfonilureas y tiazolidindionas son tres clases ampliamente utilizadas de fármacos antidiabéticos orales (Tenenbaum et al., *Cardiovascular Diabetology*, 5, pp20–23, 2006). Aunque estas terapias están muy extendidas en su uso, la aparición común de efectos adversos o falta de eficacia después del uso a largo plazo causa preocupación. Además, la creciente población de pacientes que sufre de DT2, dislipidemia y enfermedades metabólicas asociadas crea una demanda de nuevos participantes en este mercado terapéutico.

40 El GPR43 (también denominado FFA2R) pertenece a una subfamilia de Receptores Acoplados a Proteína G (GPCR), que incluyen GPR40 y GPR41 que se han identificado como receptores para AGL (Le Poul et al., *J. Biol. Chem.* 278, 25481–489, 2003; Covington et al., *Biochemical Society transaction* 34, 770–773, 2006). Los 3 miembros de la familia comparten 30 a 40% de identidad de secuencia con especificidad hacia diferentes longitudes de cadena de carbono de ácidos grasos, con AGCC (ácidos grasos de cadena corta: moléculas de seis carbonos o más cortos) que activan GPR41 y GPR43; y ácidos grasos de cadena media y larga (MCFA, LCFA) que activan GPR40 (Rayasam et al., *Expert Opinion on therapeutic targets*, 11 661–671, 2007). El acetato de C2 y el propionato de C3 son los activadores más potentes de GPR43. GPR43 está acoplado principalmente con proteínas Gq, con alguna evidencia de su posible acoplamiento también con rutas Gi/o.

50 El GPR43 se expresa fuertemente en adipocitos. También hay evidencia que sugiere que GPR43 está sobreexpresado en células-β pancreáticas en estados prediabéticos como se muestra en WO2006/036688A2. Los documentos recientes confirmaron la expresión de GPR43 en islotes pancreáticos (Ahrén, *Nature Reviews*, 8 pp396–385, 2009; Regard et al., *J. Clin. Invest.*, 117 pp4034–4043, 2007). En células de adipocitos, GPR43 se induce durante el proceso de diferenciación y aumenta durante la alimentación con alto contenido de grasa en roedores, lo que sugiere que GPR43 puede afectar las funciones de los adipocitos (Hong et al., *Endocrinology*, 146 pp 5092–5099, 2005). De hecho, se ha informado que el acetato y el propionato pueden estimular la adipogénesis a través de GPR43. Además, los resultados de ARNs*i> insinuaron que el acetato y el propionato pueden inhibir la lipólisis en los adipocitos a través de la activación de GPR43 (Hong et al., *Endocrinology*, 146 pp 5092–5099, 2005). Es interesante observar que el efecto del acetato sobre la reducción del nivel de ácidos grasos libres en plasma se ha documentado en humanos (Suokas et al., *Alcoholism, clinical and experimental research*, 12 pp52–58, 1988; Laurent et al., *European journal of clinical nutrition*, 49 pp484–491, 1995). Además, se ha demostrado que (i) los adipocitos tratados con ligandos de AGCC endógenos GPR43 muestran una reducción en la actividad lipolítica y dicha inhibición de la*

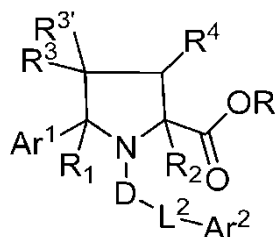
lipólisis es el resultado de la activación de GPR43 y (ii) la activación de GPR43 por acetato resulta en la reducción de plasma libre nivel de ácidos grasos in vivo (Ge et al., *Endocrinology*, 149 pp 4519–26, 2008). Recientemente se ha demostrado que dos moléculas moduladoras alostéricas positivas de GPR43 son capaces de inhibir la lipólisis en adipocitos de manera similar a la de los ligandos SCFA endógenos GPR43 (Lee et al., *Mol Pharmacol*, 74(6) pp1599–1609, 2008). Dichos resultados sugieren un posible papel de GPR43 en la regulación de los perfiles de lípidos en plasma y en los aspectos del síndrome metabólico.

Sobre esta base, nuevos agonistas o agonistas parciales de GPR43 pueden ser de valor terapéutico para T2D mellitus y afecciones que están asociadas con esta enfermedad, incluyendo trastornos de lípidos tales como dislipidemia, hipertensión, obesidad, aterosclerosis y sus secuelas.

10 Resumen de la invención

La invención abarca compuestos de fórmula general I, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, así como dichos compuestos para usar en métodos o composiciones que comprenden tales compuestos como moduladores de la actividad de GPR43.

En un aspecto general, la invención proporciona compuestos de fórmula general I:



15

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

R¹ y R² son H,

D es C=O;

L² es enlace sencillo;

20 R es H o alquilo lineal o ramificado, arilo, dioxoleno ;

Ar¹ es un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, o un grupo alquilo C₃–C₆ lineal o ramificado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, carboxilo, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxilo, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino o dos sustituyentes forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi, cada uno de dichos sustituyentes arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre halo, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi;

Ar² es un grupo arilo o heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo monocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, benzoxazol-2-ilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, heterocicliloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, amino, alquilamino, arilcarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilo amino, heteroarilsulfonilamino, oxo, o dos sustituyentes forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi, o condensados con el grupo arilo, heteroarilo o cicloalquilo pueden ser una o más unidades estructurales arilo o heteroarilo, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido con un grupo cloro o metilo, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, haloalcoxi, cicloalquiloxilo, cicloalquilalquiloxilo, ariloxilo, aralquiloxi opcionalmente sustituido por un grupo fluoro, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquiloxi, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, arilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfuro amoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, oxo y haloalcoxialquilo;

45

R³ es H, ciano, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, alcoxialquilo, acetilo, arilsulfonilo;

R^{3'} es H o alquilo C₁-C₄;

R⁴ es H, ciano, alquilo C₁-C₄;

en donde, a menos que se indique lo contrario:

- 5 alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono;
cicloalquilo comprende de 3 a 10 átomos de carbono;
- heterociclilo contiene de 3 a 10 átomos en el anillo y conteniendo cada anillo un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y/o átomos de S;
- arilo contiene de 5 a 12 átomos;
- 10 heteroarilo contiene de 5 a 12 átomos de carbono y, en al menos un anillo aromático, uno o más átomos de carbono están reemplazados por N, O y/o átomos de S;
- bajo la condición de que el compuesto no sea
- 1-benzoil-5-mesitilpirrolidin-2-carboxilato de (2S)-metilo,
1-benzoil-5-(2,4,6-trietilfenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S)-metilo,
- 15 Ácido (2S,5S)-1-benzoil-5-mesitilpirrolidin-2-carboxílico,
1-benzoil-5-propilpirrolidin-2-carboxilato de (2S)-metilo,
1-benzoil-5-propilpirrolidin-2-carboxilato de (2S,5S)-metilo,
1-benzoil-5-propilpirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo,
Ácido (2S,5R)-5-(tert-butil)-1-(4-fenilbutanoil)pirrolidin-2-carboxílico,
- 20 5-(tert-butil)-1-(4-fenilbutanoil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo,
Ácido (2R,5R)-1-(4-bromotiofeno-2-carbonil)-5-fenilpirrolidin-2-carboxílico,
Ácido (2R,5S)-1-(3-bromo-2,6-dimetoxibenzoil)-5-fenilpirrolidin-2-carboxílico,
Ácido 1-[7-(4-tert-butil-fenoxi)-1-ciclopentilmetil-isoquinolin-3-carbonil]-(5R)-fenilpirrolidin-(2S)-carboxílico,
- y con la condición de que:
- 25 Ar² no es ftalazin-6-ilo, pirido[2,3-d]piridazin-2-ilo, pirido[2,3-d]piridazin-3-ilo, o pirazino[2,3-d]piridazin-2-il; y/o
R³ no es un hidroximetilo monosustituido.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 La invención también se refiere a los compuestos anteriores o sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables para usar como moduladores de GPR43, preferiblemente como agonistas o agonistas parciales de GPR43.

- La invención proporciona además compuestos de fórmula (I) para uso en métodos de tratamiento y/o prevención de diabetes tipo II, obesidad, dislipidemia tal como dislipidemia mixta o diabética, hipercolesterolemia, colesterol HDL bajo, colesterol LDL alto, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipoglucemia, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia hipertensión, hiperlipoproteinemia, síndrome metabólico, síndrome X, trastornos tromboticos, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis y sus secuelas incluyendo angina, claudicación, ataque cardíaco, accidente cerebrovascular y otros, enfermedades renales, cetoacidosis, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, enfermedades hepáticas grasas no alcohólicas tales como esteatosis o esteatohepatitis no alcohólica (NASH) que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de fórmula (I), a un paciente que lo necesite.
- 40 Preferiblemente, el paciente es un animal de sangre caliente, más preferiblemente un ser humano.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como medicamento. Preferiblemente, el medicamento se usa para el tratamiento y/o prevención de diabetes tipo II, obesidad, dislipidemia como dislipidemia mixta o diabética, hipercolesterolemia, colesterol HDL bajo, colesterol LDL alto, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipoglucemia, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa,

insulina resistencia, hiperinsulinemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, síndrome metabólico, síndrome X, trastornos tromboticos, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis y sus secuelas incluyendo angina, claudicación, ataque cardíaco, apoplejía y otros, enfermedades renales, cetoacidosis, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, no alcohólica enfermedades del hígado graso tales como esteatosis o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

En una realización preferida, la enfermedad es diabetes tipo II, un trastorno lipídico tal como dislipidemia, hipertensión, obesidad o aterosclerosis y sus secuelas.

Descripción detallada de la invención

Como se indicó anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, así como a sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Compuestos preferidos de fórmula I y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables son aquellos en los que todas las siguientes descripciones son independientemente

R³ es H, ciano, alquilo, preferiblemente metilo, aralquilo, preferiblemente bencilo, acetilo unido al anillo mediante un enlace representado como una cuña punteada, alcoxilquilo preferiblemente metoximetilo, preferiblemente R³ es H; y/o

R⁴ es H, metilo o ciano, preferiblemente R⁴ es H; y/o

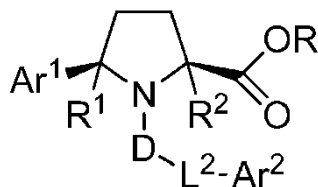
R³ es H o metilo, preferiblemente R³ es H; y/o

Ar¹ es un grupo fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isopropilo, isobutilo o isopentilo, siendo cada uno de dichos grupos fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, ciclohexilo o ciclopentilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo preferiblemente bromo, cloro o fluoro, ciano, alquilo C₁-C₄ preferiblemente metilo, haloalquilo C₁-C₄ preferiblemente CF₃ o CHF₂, cicloalquilo, arilo preferiblemente fenilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄ preferiblemente metoxi, haloalcoxi C₁-C₄ preferiblemente OCF₃ u OCHF₂, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo C₁-C₄, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino C₁-C₄, alquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, o dos sustituyentes de un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi, preferiblemente Ar¹ es un grupo fenilo, ciclohexilo, isobutilo o isopentilo, estando dicho grupo fenilo o ciclohexilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo preferiblemente bromo, cloro o fluoro, ciano, alquilo C₁-C₄ hábilmente metilo, haloalquilo C₁-C₄, preferiblemente CF₃ o CHF₂, cicloalquilo, arilo, preferiblemente fenilo, heteroarilo, preferiblemente hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, preferiblemente metoxi, haloalcoxi C₁-C₄, preferiblemente OCF₃ u OCHF₂, alquilamino C₁-C₄, alquilcarbonilamino, alquilsulfonilo o dos sustituyentes formar un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi, más preferiblemente Ar¹ es un grupo fenilo o isobutilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo preferiblemente bromo, cloro o fluoro, ciano o alquilo C₁-C₄ preferiblemente metilo, alcoxi preferiblemente metoxi; y/o

Ar² es un arilo o heteroarilo, preferiblemente piridilo, pirazinilo, cicloalquilo o heterociclilo monocíclico, estando cada uno de dichos grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo preferiblemente cloro y flúor, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, benzoxazol-2-ilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, alcoxilo, haloalcoxilo preferiblemente OCF₃ u OCHF₂, alcoxilcoxilo, ariloxilo, alcoxilquilo, cicloalquilalquiloxilo, arilalquiloxilo, heteroarilalquiloxilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, o dos sustituyentes forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi, o condensados al grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden ser una unidad estructural arilo, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre halo preferiblemente cloro o flúor, ciano, nitro, alquilo preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, haloalquilo preferiblemente CF₃, cianometilo, alcoxi preferiblemente metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, cicloalquilo, cicloalquilalquiloxilo, alcoxilcoxilo, ariloxilo, aralquiloxilo opcionalmente sustituido con un flúor, amino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamimidoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, preferiblemente Ar² es un arilo preferiblemente fenilo, heteroarilo preferiblemente piridilo, heterociclilo preferiblemente piperidinilo, grupo alquilo C₂-C₆ preferiblemente isobutilo, cada uno de dichos grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo preferiblemente cloro y flúor, ciano, nitro, alquilo preferiblemente metilo, heterociclilo preferiblemente pirrolidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, arilo, heteroarilo, preferiblemente piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzoxazol-2-ilo, alcoxi preferiblemente metoxi, etoxi e isopropiloxi, alcoxilquilo, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi preferiblemente benciloxi, fenetiloxi y 3,3-difenilpropan-1-oxi heteroarilalquiloxi, preferiblemente piridilmetiloxi o piridiletiloxi, ariloxialquilo preferiblemente fenoximetilo, heteroariloxialquilo preferiblemente piridiloximetilo, arilcarbonilo, o dos sustituyentes forman un grupo haloalquilendioxi, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferiblemente cloro o flúor, más preferiblemente flúor, ciano, alquilo preferiblemente metilo, cicloalquilo, alcoxi preferiblemente metoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, alcoxilquilo preferiblemente metoximetilo, alcoxilcoxi preferiblemente 2-metoxietoxi, cicloalquilalquiloxi preferiblemente ciclopropilmetiloxilo, ariloxi preferiblemente fenoxilo, aralquiloxi opcionalmente sustituido con un flúor, preferiblemente benciloxi, 4-fluorobenciloxi, amino, alquilcarbonilamino preferiblemente acetilamino, alquilsulfonilo

preferiblemente metilsulfonylo, alquilsulfonylamino, preferiblemente metilsulfonylamino, (N-metil-N-metilsulfonyl) amino.

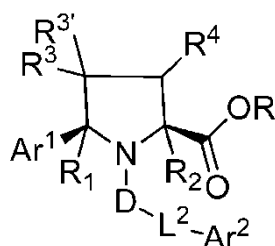
Compuestos preferidos son los de fórmula Ib-1c



Ib-1c

- 5 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde Ar¹, Ar², R¹, R², L², D y R son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula I.

Otros compuestos preferidos son los de fórmula Ib-1b'



Ib-1b'

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

- 10 R² y R son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula I;

R¹ es H;

D es C=O;

L² es enlace sencillo;

- 15 Ar¹ es un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, o un grupo alquilo C₃-C₆ lineal o ramificado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, carboxilo, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxilo, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonylo, haloalquilsulfonylo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonylamino, haloalquilsulfonylamino o dos sustituyentes forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi, cada uno de dichos sustituyentes arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre halo, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, preferiblemente, Ar¹ es un arilo de 5 a 6 miembros, preferiblemente fenilo, grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros, preferiblemente piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, ciclohexilo o ciclopentilo, isopropilo, isobutilo o isopentilo, cada uno de dichos grupos fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, ciclohexilo o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo preferiblemente bromo, cloro o flúor, ciano, alquilo C₁-C₄ preferiblemente metilo, alcoxi C₁-C₄ preferiblemente metoxilo, arilo preferiblemente fenilo, aún más preferiblemente Ar¹ es arilo preferiblemente fenilo, ciclohexilo, isobutilo o isopentilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo preferiblemente bromo, cloro o flúor, ciano, metilo, fenilo o metoxi, aún más preferiblemente Ar¹ es fenilo, ciclohexilo, isobutilo, 2-clorofenilo, 2-toluido, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 2-cianofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 1,1'-bifenil-2-ilo, 4-cianofenilo, incluso más preferiblemente Ar¹ es isobutilo, ciclohexilo, fenilo, 2-clorofenilo, 2-toluido, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, aún más preferiblemente Ar¹ es isobutilo, 2-clorofenilo, 2-toluido, 2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-bromofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo;
- 20
- 25
- 30
- 35

Ar² es un arilo o heteroarilo, cicloalquilo o heterociclijo monocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclijo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, benzoxazol-2-ilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, heterociclijo, ariloxi, heteroariloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, amino, alquilamino, arilcarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, oxo, o dos sustituyentes forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi, o condensados al grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclijo pueden ser una o más unidades estructurales arilo o heteroarilo, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclijo, arilo opcionalmente sustituido con un grupo cloro o metilo, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, haloalcoxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, ariloxi, aralquiloxi opcionalmente sustituido con un fluoro o un grupo alquilo o cicloalquilo, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalcoxi, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxycarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, arilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, oxo, alcoxialcoxi, alcoxialquilo y haloalcoxialquilo; preferiblemente Ar² es un arilo o heteroarilo preferiblemente piridilo, pirazinilo, cicloalquilo o heterociclijo monocíclico, cada uno de cada uno de dichos grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclijo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo preferiblemente cloro y flúor, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, heterociclijo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, preferiblemente OCF₃ u OCHF₂, alcoxialcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo o dos sustituyentes forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi, o condensados al grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden ser una unidad estructural arilo, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferiblemente cloro o flúor, ciano, nitro, alquilo preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, haloalquilo preferiblemente CF₃, cianometilo, alcoxi preferiblemente metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, cicloalquilalquiloxi, ariloxi, aralquiloxi opcionalmente sustituido con un fluoro o alquilo o cicloalquilo, amino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamimidoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, aún más preferiblemente Ar² es un arilo preferiblemente fenilo, heteroarilo preferiblemente piridilo, heterociclijo monocíclico preferiblemente piperidinilo, cada uno de dichos grupos arilo, heteroarilo y heterociclijo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo preferiblemente cloro y flúor, ciano, nitro, alquilo, preferiblemente metilo, heterociclijo preferiblemente pirrolidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, arilo preferiblemente fenilo, heteroarilo preferiblemente piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, alcoxi preferiblemente metoxi, etoxi o isopropiloxi, alcoxialquilo, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi preferiblemente benciloxi, feniloxi o 3,3-difenilpropano-1-oxi, heteroarilalquiloxi, preferiblemente piridilmetiloxi o piridiletiloxi, ariloxialco preferiblemente fenoximetilo, heteroariloxialquilo preferiblemente piridiniloximetilo, arilcarbonilo preferiblemente fenilacetilo o dos sustituyentes forman un grupo haloalquilendioxi, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre halo preferiblemente cloro o flúor, más preferiblemente flúor, ciano, nitro, alquilo preferiblemente metilo, cicloalquilo, alcoxi preferiblemente metoxilo, isopropiloxilo, isobutiloxilo, cicloalquilalquiloxi preferiblemente ciclopropilmetiloxilo, alcoxialquilo preferiblemente metoximetilo, alcoxialcoxi preferiblemente 2-metoxietoxilo, ariloxi preferiblemente fenoxilo, aralquiloxi opcionalmente sustituido con un flúor, preferiblemente benciloxilo o 4-fluorobenciloxilo, amino, alquilcarbonilamino preferiblemente acetilamino, alquilsulfonilo preferiblemente metilsulfonilo, alquilsulfonilamino preferiblemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, aún más preferiblemente Ar² es un biarilo que consiste en dos unidades estructurales arilo de 6 miembros preferiblemente bifenilo, más preferiblemente un bifenilo enlaca a L² en la posición 4' y monosustituido en la posición 2, o Ar² es un heterobiarilo que consiste en una unidad estructural arilo de 6 miembros y una unidad estructural heteroarilo de 6 miembros o dos unidades estructurales heteroarilo de 6 miembros, estando dicho heterobiarilo unido a L² en la unidad estructural arilo o heteroarilo y siendo preferiblemente fenilpiridilo, pirimidinilfenilo, piridazinilfenilo, pirazinilfenilo, o Ar² es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre arilalquiloxi, ariloxialquilo, arilcarbonilo, estando cada uno de dichos grupos biarilo, heterobiarilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados preferiblemente de halo cloro o flúor, ciano, nitro, alquilo preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, alcoxi preferiblemente metoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, cicloalquilalquiloxi, ariloxi preferiblemente fenoxilo, aralquiloxi opcionalmente sustituido con un flúor preferiblemente benciloxi o 4-fluorobenciloxi, amino, alquilcarbonilamino, preferiblemente acetilamino, alquilsulfonilamino, preferiblemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonilo)amino, o Ar² es un anillo de piperidinilo unido a L² en la posición 4 y N sustituido con una unidad estructural fenilo, 4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo o benzoxazol-2-ilo, dicha unidad estructural fenilo está sustituida adicionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo preferiblemente cloro y flúor, ciano, nitro, alquilo preferiblemente metilo, haloalquilo preferiblemente CF₃, alcoxi preferiblemente metoxi, heterociclilsulfonilo preferiblemente (piperidin-1-il)sulfonilo, (morfolin-4-il)sulfonilo, alquilsulfamoilo preferiblemente metilsulfonilamino, dietilaminosulfonilo, incluso más preferiblemente Ar² es 4'-(2-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metil-1,1'-bifenilo), 4'-(2-fluoro-1,1'-bifenilo), 4'-(4-cloro-1,1'-bifenilo), 4'-(2-cloro-1,1'-bifenilo), 4'-(2-cloro-2'-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-(2-metoxietoxi)-1,1'-bifenilo),

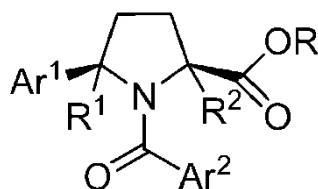
4'-(2-(metoximetil)-1,1'-bifenilo), 4'-(4-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(4-ciano-1,1'-bifenilo), 4'-(3-cloro-1,1'-bifenilo), 4'-(2-cloro-1,1'-bifenilo), 4'-(4-metilsulfonilamino-1,1'-bifenilo), 4'-(2-trifluorometoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-isopropoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciclopropilmetiloxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciano-1,1'-bifenilo), 4'-(2,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2,4-dicloro-1,1'-bifenilo), 4'-(2-trifluorometil-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metoxi-4-cloro-1,1'-bifenilo), 4'-(2,4-dimetoxi)-1,1'-bifenilo), 4-(2,2'-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4-(naftaleno)2-il)fenilo, 5-(2-fenil)piridilo, 4-ciclohexilfenilo, 4-bencilfenilo, 4-(3-tienil)fenilo, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(2-metoxipiridin-3-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(2-(2-metoxietoxi)-piridin-3-il)fenilo, 4-(pirimidin-2-ilo)fenilo, 4-(pirimidin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metoxifenilo, 4-(2,4-dimetoxipirimidin-6-il) fenilo, 4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)fenilo, (4-benciloxi)fenilo, 4-fenoxifenilo, (3-fenetiloxi)fenilo, (4-fenetiloxi)fenilo, (4-fenoximetil)fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionado entre halo preferiblemente cloro o fluoro, más preferiblemente flúor, alquilo preferiblemente metilo, alcoxi preferiblemente metoxi, o Ar² es 4'-(2,4-difluoro-1,1'-bifenilo), 4'-(3'-metil-1,1'-bifenilo), 4'-(3'-fluoro-1,1'-bifenilo), 4'-(2-fluoro-4-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(4-fluoro-2-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2,3-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(3,4-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2,3,4-trimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2,3,6-trimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(3,5-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2,5-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-isopropil-1,1'-bifenilo), 4'-(2,2'-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2'-fluoro, 2-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-etil-1,1'-bifenilo), 4'-(4-propil-1,1'-bifenilo), 4'-(4-tert-butil-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metoxi-4-metilsulfonilamino-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metoxi-4-acetilamino-1,1'-bifenilo), 4'-(3-hidroxicarbamididoil-1,1'-bifenilo), 4'-(4-amino-2-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(3-carbamoil-1,1'-bifenilo), 4'-(5-ciano-2,3-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciano-4,5-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(3,4,5-trimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-cianometil-4,5-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-fluoro-5-ciano-1,1'-bifenilo), 4'-(2'-fluoro-3,4-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(3-carbamoil-4-ciano-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciano-4-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2'-fluoro-4-metilsulfonilamino-1,1'-bifenilo), 4'-(2'-fluoro-3-metilsulfonilamino-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciano-2'-fluoro-1,1'-bifenilo), 4'-(2-cloro-5-ciano-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciano, 4-trifluorometil-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metil-3-(N-metil-N-metilsulfonil)amino-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metil-4-(N-metil-N-metilsulfonil)amino-1,1'-bifenilo), 4'-(4-metilsulfonil-1,1'-bifenilo), 4'-(3-metilsulfonilamino-1,1'-bifenilo), 4'-(4-amino-2-metil-1,1'-bifenilo), 4'-(5-ciano-2-metil-1,1'-bifenilo), 4'-(5-ciano-2-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(3-ciano-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciano-3-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metil-3-metilsulfonilamino-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metil-3-acetilamino-1,1'-bifenilo), 4-(2-cloro-6-metoxipirimidin-5-il)fenilo, 4-(2-etoxipiridin-5-il)fenilo, 4-(2-isopropoxipiridin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxi-6-metilpiridina-5-il)fenilo, 4-(2-methoxi-pirimidin-4-il) -3-clorofenilo, 4-(2,6-dimetilpiridin-5-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxi-pirimidin-5-il)-3-clorofenilo, 4-(4-metoxi-piridin-3-il)-3-metoxifenilo, 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-clorofenilo, 4-(4,6-dimetoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(3,-dimetoxi-piridazin-5-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo)fenilo, 4-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metoxifenilo, 4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-3-fluorofenilo, 4-(6-metoxi-piridina-3-il)-3-fluorofenilo, 4-(3,6-dimetoxi-piridazin-5-il)-3-fluorofenilo, 4-(4,6-dimetoxi-pirimidin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-3-metoxifenilo, 4-(3-metoxi-piridin-4-il)fenilo, 4-(4-metoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(2-metoxi-pirimidin-3-il)fenilo, 3-metoxi-2-(2-metoxifenil)piridin-5-ilo, 3-metoxi-2-(5-ciano-2-metoxifenil)piridin-5-ilo, 3-metoxi-2-(2,4-dimetoxifenil)piridin-5-ilo, 2-(2,4-dimetoxifenil)piridin-5-ilo, 1-(2-ciano-4-trifluorometil)piperidin-4-ilo, 1-(2-nitro-4-trifluorometil)piperidin-4-ilo, 1-(2-metoxi-4-trifluorometil)piperidin-4-ilo;

R³ es H, ciano, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, alcoxialquilo, acetilo, arilsulfonilo;

R³ 'es H o alquilo C₁-C₄;

40 R⁴ es H, ciano, alquilo C₁-C₄.

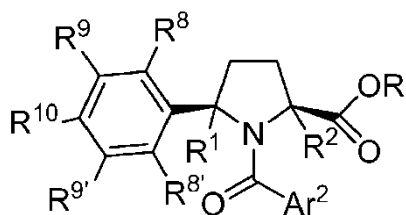
Compuestos preferidos de fórmula Ib-1c o Ib-1b' son los de fórmula Ib-1d



Ib-1d

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde Ar¹, Ar², R¹ y R² y R son como se han definido anteriormente.

45 Compuestos preferidos de fórmula Ib-1d son los de fórmula Ib-1e



Ib-1e

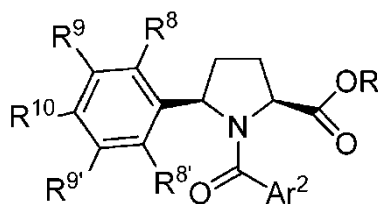
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

Ar², R¹ y R² son como se definen anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1b';

R es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I;

- 5 R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente fluoro, cloro, bromo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, arilo preferiblemente fenilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, haloalcoxi preferiblemente OCF₃ o OCHF₂, heterociciloxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heterociciloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, heterocicilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, arilalquiloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, heterocicilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonil sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, o uno o más de R⁸ y R⁹, o R⁹ y R¹⁰, o R¹⁰ y R^{9'}, o R^{9'} y R⁸ forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R⁸ y R⁹, o R⁹ y R¹⁰, o R¹⁰ y R^{9'}, o R^{9'} y R⁸ juntos forman un resto cicloalquilo, arilo, heterocicloalilo o heteroarilo condensado con el grupo fenilo al que están unidos, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquiloxi, alquilamino, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino u oxo, preferentemente R⁸, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre H, halo, preferentemente fluoro, cloro, bromo, ciano, alquilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, cicloalquilo, arilo preferiblemente fenilo, heteroarilo, hidroxilo, haloalcoxi preferiblemente OCF₃ u OCHF₂, alquilamino, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, o uno o más de R⁸ y R⁹, o R⁹ y R¹⁰, o R¹⁰ y R^{9'}, o R^{9'} y R⁸ forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, más preferiblemente R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, de halo preferentemente bromo, fluoro o cloro, ciano, alquilo C₁-C₄, preferentemente metilo, arilo preferiblemente fenilo, alcoxi, preferentemente metoxi, aún más preferentemente R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre H, halo preferentemente bromo, fluoro o cloro, alquilo preferentemente metilo, aún más preferentemente R⁸ es Br, Cl o F, preferentemente Cl y R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H o F, o R⁹ es Cl o F y R⁸, R^{8'}, R^{9'} y R¹⁰ son H, o R⁹ y R^{9'} son F y R⁸, R^{8'} y R¹⁰ son H, o R¹⁰ es Cl o F y R⁸, R^{8'}, R⁹ y R^{9'} son H, incluso más preferentemente R⁸ es Br, Cl o F y R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son H, o R⁸ y R⁹ son F y R^{8'}, R^{9'} y R¹⁰ son H, o R⁸ y R¹⁰ son F y R^{8'}, R⁹ y R^{9'} son H.

Compuestos preferidos de fórmula Ib-1e son los de fórmula Ib-1f



Ib-1f

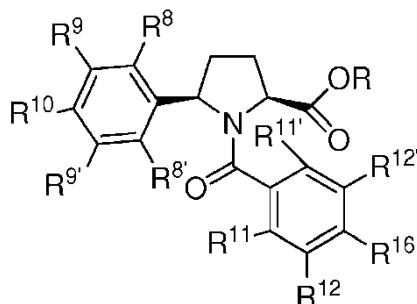
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

Ar² es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1b';

R es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1e.

5 Compuestos preferidos de fórmula Ib-1f son los de fórmula Ib-1g



Ib-1g

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

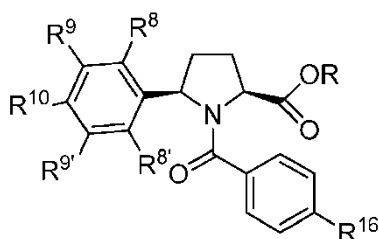
R es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1e;

- 10 R¹¹, R^{11'}, R¹², R^{12'} y R¹⁶ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y flúor más preferiblemente cloro, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi preferiblemente -OCF₃ o -OCHF₂, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, heterociciloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminoalquilalcoxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heterociciloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, heterocicilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, heterocicilcarbonilamino arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, o uno o más de R¹¹ y R¹², o R¹² y R¹⁶, o R¹⁶ y R^{12'}, o R^{12'} y R^{11'} forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R¹¹ y R¹², o R¹² y R¹⁶, o R¹⁶ y R^{12'}, o R^{12'} y R^{11'} forman juntos un resto
- 25 cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo condensado con el grupo fenilo al que están unidos, cada uno de dichos siendo los sustituyentes opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferiblemente cloro o fluoro, ciano, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido por uno un cloro o un grupo metilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, haloalcoxi preferiblemente trifluorometoxi, 1,1,1-trifluoroetiloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi preferiblemente ciclopropilmetiloxi, ariloxi, aralquiloxi opcionalmente sustituido por un fluoro, amino, alquilamino, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilalquiloxi carbamoilamino preferiblemente carbamoilmetiloxi, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo preferiblemente fenilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino y oxo, preferiblemente R¹¹, R^{11'}, R¹², R^{12'} y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre H, halo, preferentemente cloro y flúor, más preferiblemente cloro, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi preferiblemente -OCF₃ o -OCHF₂, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, heterociciloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxi carbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, o uno o más de R¹¹ y R¹², o R¹² y R¹⁶, o R¹⁶ y R^{12'}, o R^{12'} y R^{11'} forman un
- 45

grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R¹¹ y R¹², o R¹² y R¹⁶, o R¹⁶ y R¹², o R¹² y R¹¹ forman juntos una unidad estructural arilo o heteroarilo fusionado al grupo fenilo al que están unidos, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionado de halo preferiblemente cloro o flúor, ciano, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido con un grupo cloro o metilo, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxilo, alcoxialcoxilo, haloalcoxilo preferiblemente 1,1,1-trifluoroetiloxi, alcoxialquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, preferiblemente ciclopropilmetiloxi, ariloxi, aralquiloxi opcionalmente sustituido con un flúor, amino, alquilamino, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquiloxi carbamoilamino preferiblemente carbamoilmetiloxi, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo preferiblemente fenilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino y oxo, más preferiblemente R¹¹, R¹¹, R¹², R¹² y R¹⁶ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y flúor, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, alcoxilo, haloalcoxilo preferiblemente OCF₃ u OCHF₂, alcoxialcoxilo, ariloxilo, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, alcoxialquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, o uno o más de R¹¹ y R¹², o R¹² y R¹⁶, o R¹⁶ y R¹², o R¹² y R¹¹ forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R¹¹ y R¹², o R¹² y R¹⁶, o R¹⁶ y R¹², o R¹² y R¹¹ forman conjuntamente una unidad estructural arilo o heteroarilo fusionado al grupo fenilo al que están unidos, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo preferiblemente cloro o flúor, ciano, alquilo preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi preferiblemente metoxi, etoxi, isopropoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxilo, cicloalquilalquiloxi, ariloxi, aralquiloxi opcionalmente sustituido por un flúor, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, aún más preferiblemente R¹¹, R¹¹, R¹², R¹² y R¹⁶ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y flúor, ciano, nitro, alquilo preferiblemente metilo, etilo, isopropilo o isobutilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, cicloalquilo preferiblemente ciclohexilo, heterociclilo preferiblemente pirrolidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, arilo preferiblemente fenilo, heteroarilo preferiblemente tiofenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, aralquilo preferiblemente bencilo, alcoxi preferiblemente metoxi, etoxi o isopropiloxi, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi preferiblemente benciloxilo, fenetiloxi o 3,3-difenilpropan-1-oxi, heteroarilalquiloxi preferiblemente piridilmetiloxi o piridiletiloxi, ariloxialquilo preferiblemente fenoximetilo, heteroariloxialquilo, preferiblemente piridiloximetilo, o dos sustituyentes de un grupo haloalquilendioxi, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferiblemente cloro o flúor, ciano, alquilo preferiblemente metilo, haloalquilo preferible y trifluorometilo, alcoxi preferiblemente metoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, alcoxialquilo preferiblemente metoximetilo, alcoxialcoxilo preferiblemente 2-metoxietoxi, cicloalquilalquiloxi preferiblemente ciclopropilmetiloxilo, ariloxi preferiblemente fenoxilo, aralquiloxi opcionalmente sustituido con un flúor, preferiblemente benciloxi, 4-fluorobenciloxi, amino, alquilcarbonilamino preferiblemente acetilamino, alquilsulfonilo preferiblemente metilsulfonilo, alquilsulfonilamino preferiblemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino.

Compuestos preferidos de fórmula Ib-1g son los de fórmula Ib-1g1

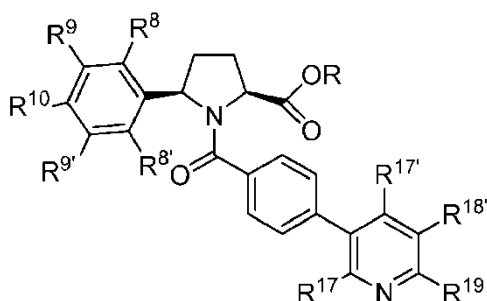


Ib-1g1

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I; R⁸, R⁸, R⁹, R⁹ y R¹⁰ son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1e; R¹⁶ es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1g, preferiblemente R¹⁶ se selecciona de halo preferiblemente cloro, alquilo preferiblemente metilo o isobutilo, cicloalquilo preferiblemente ciclohexilo, arilo preferiblemente fenilo, heteroarilo preferiblemente piridilo, tiofen-3-ilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, aralquilo preferiblemente bencilo, alcoxi, preferiblemente metoxi, isopropiloxi más preferiblemente isopropiloxi, haloalcoxi, preferiblemente OCF₃, OCHF₂, más preferiblemente OCF₃, cicloalquilalquiloxi preferiblemente ciclopropilmetiloxi, arilalquiloxi preferiblemente fenetiloxi o benciloxi, heteroarilalquiloxi preferiblemente piridiletiloxi, ariloxialquilo preferentemente fenoximetilo, heteroariloxialquilo preferiblemente piridiloximetilo, arilcarbonilo preferiblemente

fenilcarbonilo, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre halo preferiblemente cloro o flúor, más preferiblemente flúor, ciano, alquilo preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, trifluorometilo, cianometilo, cicloalquilo, arilo u opcionalmente sustituido con un grupo cloro o metilo, hidroxilo, alcoxi preferiblemente metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, haloalcoxi preferiblemente trifluorometoxilo, 1,1,1-trifluoroetiloxilo, ariloxilo preferiblemente fenoxilo, cicloalquilalquiloxilo preferiblemente ciclopropilmetiloxilo, aralquiloxilo opcionalmente sustituido con un flúor preferiblemente benciloxilo, 4-fluorobenciloxilo, alcoxialquilo preferiblemente metoximetilo, alcoxialcoxi preferiblemente 2-metoxietoxi, o R^{16} es 2,4-difluorofenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2-metoxi-4-metilsulfonilaminofenilo, 4-acetilamino-2-metoxifenilo, 4-amino-2-metoxietilo, 5-ciano-2,3-dimetoxifenilo, 2-ciano-4,5-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 2-ciano-4-metoxifenilo, 3-metilsulfonilaminofenilo, 4-metilsulfonilaminofenilo, 2-cloro-5-cianofenilo, 2-ciano-4-trifluorometilfenilo, 2-metil-3-(N-metil-N-metilsulfonil)aminofenilo, 2-metoxi-4-(N-metil-N-metilsulfonil)aminofenilo, 4-metilsulfonilfenilo, 3-metilsulfonilaminofenilo, 4-metilsulfonilaminofenilo, 3-amino-2-metilo, 5-ciano-2-metilfenilo, 5-ciano-2-metoxifenilo, 2-metil-3-metilsulfonilamino, 3-ciano-2-metoxifenilo, o R^{16} es aralquilo preferiblemente bencilo, o R^{16} es heteroarilo, preferiblemente 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilo, 2-metoxipirimidin-3-ilo, 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 2-(2-metoxietoxi)-piridina-3-ilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2,4-dimetoxipirimidin-6-ilo, preferiblemente 2-metoxipirimidin-3-ilo, (2,4-dimetoxi)pirimidin-5-ilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, más preferiblemente (2,4-dimetoxi) pirimidin-5-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-metoxipirimidin-5-ilo, 2-metoxi-6-metilpiridin-5-ilo, 2,6-dimetilpiridin-5-ilo, 2,6-dimetoxipirimidin-5-ilo, 4-metoxipiridin-3-ilo, 2-metoxipiridin-5-ilo, 2,4-dimetoxipiridin-5-ilo, 2,6-dimetoxipiridazin-5-ilo, 2,6-dimetoxipiridin-5-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 4,6-dimetoxipirimidin-5-ilo, 3-metoxipiridin-4-ilo, 4-metoxipiridin-3-ilo, o R^{16} es, arilalquiloxi preferiblemente fenetiloxi, benciloxi, 2-fluorobenciloxi, más preferiblemente 2-fluorobenciloxi, o R^{16} es ariloxialquilo preferiblemente fenoximetilo.

Compuestos preferidos de fórmula Ib-1g1 son los de fórmula Ib-1g1a



Ib-1g1a

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

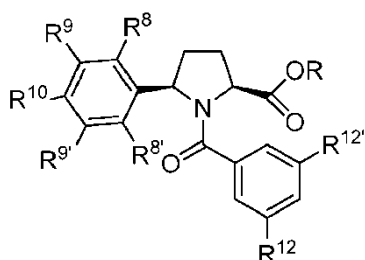
R es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1e;

R¹⁷, R^{17'}, R^{18'} y R¹⁹ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y flúor más preferiblemente fluoro, ciano, alquilo preferiblemente metilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterocicilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, preferiblemente metoxi, etoxi, isopropiloxi, haloalcoxi preferiblemente OCF₃ o OCHF₂, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, alcoxialquilo, cicloalquilalquiloxi, ariloxi, aralquiloxi, haloalcoxialquilo, alquilamino, alquilsulfonilo preferiblemente metilsulfonilo, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, preferiblemente R¹⁷, R^{17'}, R^{18'} y R¹⁹ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y flúor más pre preferiblemente fluoro, ciano, alquilo preferiblemente metilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi preferiblemente metoxilo, etoxilo, isopropiloxilo, haloalcoxi preferiblemente OCF₃ u

OCHF₂, alcoxialcoxilo, cicloalquiloxilo, alcoxialquilo, cicloalquilalquiloxilo, ariloxilo, aralquiloxi, alquilamino, alquilsulfonilo preferiblemente metilsulfonilo, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, más preferiblemente R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y fluoro más preferiblemente cloro, ciano, alquilo preferiblemente metilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, alcoxi preferiblemente metoxi, haloalcoxi preferiblemente OCF₃ u OCHF₂, alcoxialcoxi preferiblemente (2-metoxi) etoxi, alquilamino preferiblemente dimetilamino, más preferiblemente R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ son H y R¹⁷ es metoxi, (2-metoxi) etoxi o R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ son H y R¹⁷ es metoxi, o R¹⁷, R^{17'} y R¹⁸ son H y R¹⁹ es cloro, metilo, metoxi, dimetilamino o R¹⁷ y R¹⁸ son H y: a) tanto R¹⁷ como R¹⁹ son metilo o metoxi, o b) R¹⁷ es metilo y R¹⁹ es metoxi, o R¹⁷, R^{17'} y R¹⁹ son H y R¹⁸ es metoxi incluso más preferiblemente R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ son H y R¹⁷ es metoxi, o R¹⁷ y R¹⁸ son H y: a) tanto R¹⁷ como R¹⁹ son metilo o metoxi, o b) R¹⁷ es metilo y R¹⁹ es metoxi o R¹⁷, R^{17'} y R¹⁹ son H y R¹⁸ es metoxi.

Otros compuestos preferidos de fórmula Ib-1g son los de fórmula Ib-1g2



15 Ib-1g2

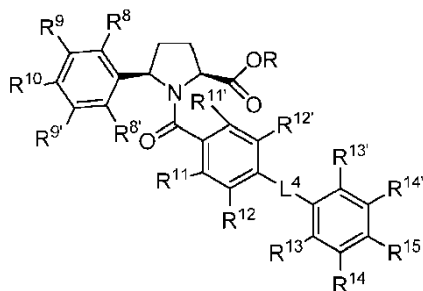
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

R es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1e;

R¹² y R^{12'} son como se definen anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1g, preferiblemente R¹² y R^{12'} se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro, ciano, nitro, alquilo preferiblemente etilo, isopropilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, arilo preferiblemente fenilo, hidroxilo, alcoxi preferiblemente metoxilo o etoxilo, haloalcoxilo preferiblemente OCF₃ u OCHF₂, alcoxialcoxilo, ariloxilo, arilalquiloxilo preferiblemente feniloxilo o benciloxilo, heteroarilalquiloxilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre halo preferiblemente cloro o fluoro, alcoxi, alquilo, cicloalquilo, alquilsulfonilo preferiblemente metilsulfonilo, más preferiblemente R¹² es H o alcoxi preferiblemente metoxi o etoxi, más preferiblemente metoxi y R^{12'} es halo preferiblemente cloro, alcoxi preferiblemente metoxi o etoxi, más preferiblemente metoxi, arilalquiloxi preferiblemente feniloxi, benciloxi o 3,3-difenilpropan-1-oxi, opcionalmente sustituido con halo preferiblemente cloro o fluoro, alcoxi, alquilo, alquilsulfonilo preferiblemente metilsulfonilo, incluso más preferiblemente R¹² es metoxi y R^{12'} es metoxi, cloro, benciloxi, (4-clorobencil)oxi, (4-metilsulfonilbencil)oxi.

Otros compuestos preferidos de fórmula Ib-1g son los de fórmula Ib-1h



Ib-1h

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables y, en donde

R es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1e;

L⁴ es un enlace sencillo, -C(O)-, -O-, -O-C₁-C₃-alquileo o -C₁-C₃-alquileo-O- opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre fluoro o metilo, preferiblemente L⁴ es un enlace sencillo, -O-, -O-alquileo C₁-C₂, alquileo-C₁-O- opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de fluoro o metilo, más preferiblemente, L⁴ es un enlace sencillo, -OCH₂, -O-(CH₂)₂- o -CH₂O-;

R¹¹, R^{11'}, R¹² y R^{12'} son como se definen anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1g, preferiblemente R¹¹ y R^{11'} son H y R¹² y R^{12'} se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro o flúor, ciano, nitro, alquilo preferiblemente metilo, etilo, isopropilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, hidroxilo, alcoxi preferiblemente metoxilo o etoxilo, haloalcoxi preferiblemente OCF₃ u OCHF₂, alcoxi preferiblemente metoxi y R¹² es H, flúor, cloro, metilo, -CF₃, alcoxi preferiblemente metoxi o etoxi, más preferiblemente metoxi y R^{12'} es halo preferiblemente cloro, alcoxi preferiblemente metoxi o etoxi, más preferiblemente metoxi, o R¹¹, R^{11'} y R¹² son H y R^{12'} es flúor, cloro, metilo, CF₃, metoxi, aún más preferiblemente, R¹¹ y R^{11'} son H, R¹² es H o metoxi y R^{12'} es metoxi, cloro o R¹¹, R^{11'} y R¹² son H y R^{12'} es flúor, cloro, metilo, CF₃, metoxi;

R¹³, R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ se seleccionan independientemente entre H, halo, preferentemente cloro y fluoro más preferiblemente fluoro, ciano, alquilo preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, cianometilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, preferiblemente metoxi, haloalcoxi preferiblemente OCF₃, OCHF₂, o 1,1,1-trifluoroetiloxi, alcoxi preferiblemente metoxi, cicloalquiloxi, alcoxialquilo, cicloalquilalquiloxi, aralquiloxi opcionalmente sustituido por uno fluoro, haloalcoxialquilo, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquiloxi, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo preferiblemente metilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, preferiblemente R¹³, R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y fluoro más preferiblemente fluoro, ciano, alquilo preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, preferiblemente metoxi, haloalcoxi preferiblemente OCF₃, OCHF₂, o 1,1,1-trifluoroetiloxi, alcoxi preferiblemente metoxi, cicloalquiloxi, alcoxialquilo, cicloalquilalquiloxi, aralquiloxi opcionalmente sustituido por uno fluoro, haloalcoxialquilo, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquiloxi, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo preferiblemente metilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, más preferiblemente R¹³, R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y flúor más preferiblemente flúor, ciano, alquilo preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, haloalquilo preferiblemente -CF₃ o CHF₂, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, preferiblemente metoxi, haloalcoxi preferiblemente OCF₃ o OCHF₂, alcoxialcoxi preferiblemente 2-metoxietoxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, alcoxialquilo preferiblemente metoximetilo, haloalcoxialquilo, amino, alquilcarbonilamino preferiblemente acetilamino, carbamoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo preferiblemente metilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, alquilsulfonilamino preferiblemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil) amino, aún más preferiblemente R¹³, R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y flúor, más preferiblemente flúor, ciano, nitro, alquilo preferiblemente metilo, haloalquilo preferiblemente -CF₃ o -CHF₂, alcoxialquilo preferiblemente metoximetilo, alcoxi preferiblemente metoxilo, cicloalquilalquiloxi preferiblemente ciclopropilmetiloxi, haloalcoxi preferiblemente OCF₃ u OCHF₂, alcoxialcoxi preferiblemente 2-metoxietoxi, amino, alquilcarbonilamino preferiblemente acetilamino, alquilsulfonilo preferiblemente metilsulfonilo, alquilsulfonilamino preferiblemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil) amino, incluso más preferiblemente R¹³, R^{13'}, R¹⁴ y R^{14'} son H y R¹⁵ es H, cloro, metilo o metoxi, metilsulfonilo, metilsulfonilamino, preferiblemente H, metilsulfonilo, metilsulfonilamino o R¹³, R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ son H y R¹³ es metoxi o cloro, preferiblemente cloro, o R¹³, R^{13'}, R¹⁴ y R¹⁵ son H y R¹⁴ es metilsulfonilamino, o R¹³, R¹⁴ y R^{14'} son H y R¹³ y R¹⁵ son a) ambos F, o b) R¹³ es F y R¹⁵ es metoxi, o c) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es F, o d) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es acetilamino, o e) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es amino, o f) R¹³ es ciano y R¹⁵ es metoxi, o g) R¹³ es cloro y R¹⁵ es ciano, o h) R¹³ es ciano y R¹⁵ es trifluorometilo, o i) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es (N-metil-N-metilsulfonil) amino, o R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son H y R¹³ y R¹⁴ son tanto metoxi, o b) R¹³ es metilo y R¹⁴ es metilsulfonilamino, o c) R¹³ es metoxi y R¹⁴ es ciano, o d) R¹³ es metilo y R¹⁴ es amino, o R¹³, R^{13'} y R¹⁴ son H y R¹⁴ y R¹⁵ son metoxilo, o R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son H y R¹³ y R¹⁴ son a) ambos metoxilo, o b) R¹⁴ es metoxilo y R^{14'} es ciano, o c) R¹⁴ es metilo y R^{14'} es ciano, o R¹³, R^{13'} y R¹⁵ son H y R¹⁴ y R^{14'} son ambos metoxi, o R¹³ y R¹⁴ son H y R^{13'}, R^{14'} y R¹⁵ son metoxi, o R¹⁴ y R¹⁵ son H y R¹³, R^{13'} y R^{14'} son metoxi, o R¹³ y R¹⁴ son metoxi y R^{13'} y R¹⁵ son H y R^{14'} es ciano, o R¹⁴ y R¹⁵ son metoxi y R¹³ y R^{14'} son H y R^{13'} es ciano, o R¹³ y R^{13'} son H y R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ son metoxi.

Compuestos preferidos de fórmula Ib-1h son los de fórmula Ib-1h1

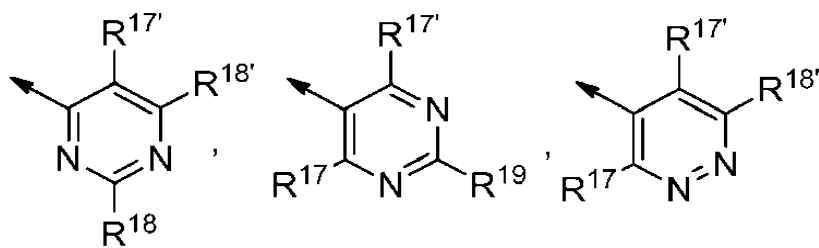
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

R es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1e;

5 R¹² es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1g, preferiblemente R¹² es H, fluoro, cloro, metilo, CF₃ o metoxi más preferiblemente R¹² es H o metoxi;

R¹⁶ se selecciona del grupo de unidades estructurales heteroarilo que consiste en:



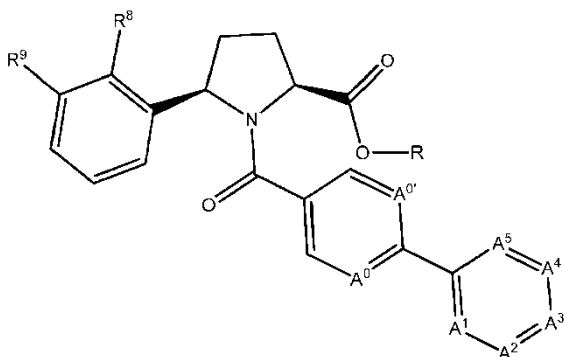
en donde

la flecha marca el punto de unión al anillo de fenilo;

10 R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸, R^{18'} y R¹⁹ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y fluoro, ciano, alquilo preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi preferiblemente metoxilo, etoxilo, isopropiloxilo, haloalcoxilo preferiblemente OCF₃, OCHF₂ o 1,1,1-trifluoroetiloxilo, alcocalquilo preferiblemente metoximetilo, cicloalquilalquilo preferiblemente ciclopropilmetiloxilo, aralquilo preferiblemente benciloxilo, haloalcocalquilo, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, preferiblemente metilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino preferiblemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonilo)amino, haloalquilsulfonilamino, preferiblemente R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y fluoro, ciano, alquilo preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, haloalquilo preferiblemente CF₃, alcoxi preferiblemente metoxi, etoxi, isopropiloxi, haloalcoxi preferiblemente OCF₃, OCHF₂ o 1,1,1-trifluoroetiloxi, alcocalquilo preferiblemente metoximetilo, aralquilo preferiblemente benciloxi, amino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo preferiblemente metilsulfonilo, alquilsulfonilamino preferiblemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil) amino, más preferiblemente R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro, alcoxi preferiblemente metoxi, incluso más preferiblemente R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro, alcoxi preferiblemente metoxi; Compuestos preferidos de la fórmula Ib-1h' son aquellos en los que R¹⁶ se selecciona de 2-2-metoxipirimidin-4-ilo, 2,4-dibenciloxipirimidin-5-ilo, 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilo, 3,6-dimetoxipiridazina-5-ilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2-metoxipirimidin-3-ilo.

25

Todaruta otros compuestos preferidos de fórmula Ib-1g son los de fórmula Ib-1h''



30 **Ib-1h''**

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

R⁸ es F o Cl y R⁹ es H, o ambos R⁸ y R⁹ son F;

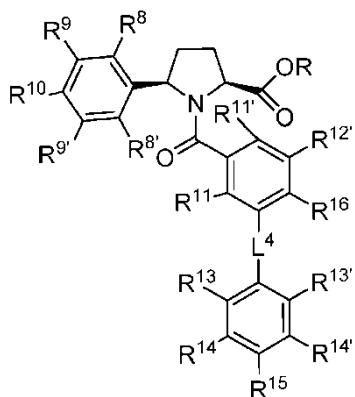
R es H, metilo, etilo o tert-butilo;

ES 2 655 091 T3

A⁰, A^{0'}, A¹, A², A³, A⁴ y A⁵ se seleccionan de las combinaciones 1 a 24:

Combinación No.	A ⁰	A ^{0'}	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
1	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
2	CH	CH	C-CH ₃	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
3	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	CH	CH
4	CH	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
5	C-OCH ₃	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	CH
6	CH	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
7	CH	CH	C-OCH ₃	CH	CH	C-CN	CH
8	CH	CH	C-CH ₃	CH	CH	C-CN	CH
9	C-F	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
10	CH	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
11	CH	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
12	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
13	CH	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃
14	N	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH	CH
15	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	CH
16	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH
17	C-OCH ₃	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
18	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
19	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHCOCH ₃	CH	CH
20	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
21	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-N(CH ₃)SO ₂ CH ₃	CH	CH
22	N	CH	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	CH	CH
23	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	C-OCH ₃
24	CH	CH	C-OCH ₃	CH	N	CH	CH

Todaruta otros compuestos preferidos de fórmula Ib-1g son los de fórmula Ib-1i



Ib-1i

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

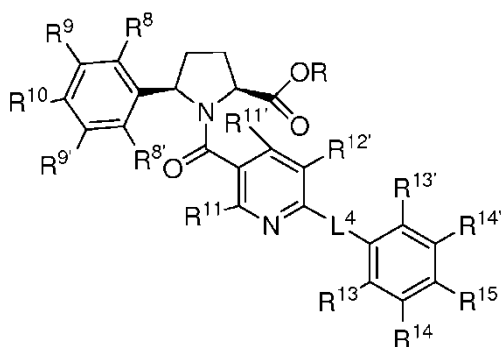
5 R es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1f;

L⁴, R¹¹, R^{11'}, R^{12'}, R¹³, R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1h;

R¹⁶ es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1g, preferiblemente R¹⁶ se selecciona de H, halo preferiblemente cloro o fluoro más preferiblemente cloro, alquilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, arilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi preferiblemente OCF₃ u OCHF₂, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, heterociciloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, o R¹⁶ forma junto con R^{12'} un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferiblemente cloro o flúor, alcoxi, alquilo, alquilsulfonilo, más preferiblemente R¹⁶ se selecciona de H, halo preferiblemente cloro y fluoro más preferiblemente cloro, alquilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi preferiblemente OCF₃ u OCHF₂, alcoxialcoxi, haloalcoxialquilo, o R¹⁶ forma junto con R^{12'} un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi, estando sustituido cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre halo, preferiblemente cloro o flúor, alcoxi, alquilo, cicloalquilo, alquilsulfonilo.

20 Otros compuestos preferidos de fórmula Ib-1f son los de fórmula Ib-1j



Ib-1j

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

R es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1f;

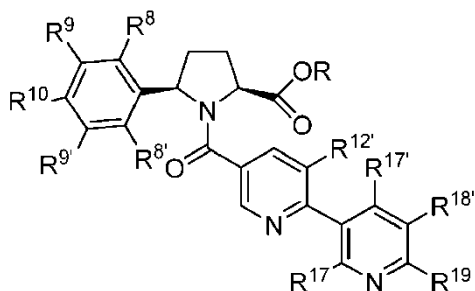
25 L⁴ es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1h, preferiblemente L⁴ es un enlace sencillo;

R¹¹ y R^{11'} son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1h, preferiblemente R¹¹ y R^{11'} son H;

R^{12'} es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1h, preferiblemente R^{12'} es H o metoxi, más preferiblemente R^{12'} es H;

- 5 R¹³, R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ son como se definen anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1h, preferiblemente R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ son H y R¹³ es cloro, flúor, metoxi o R¹³, R^{13'}, R¹⁴ y R¹⁵ son H y R¹⁴ es metoxi, o R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son H y a) ambos R¹³ y R^{14'} son cloro o b) R¹³ es metoxi y R^{14'} es ciano, o R^{13'}, R¹⁴ y R^{14'} son H y ambos R¹³ y R¹⁵ son metoxi más preferiblemente R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ son H y R¹³ es cloro, o R^{13'}, R¹⁴ y R¹⁵ son H y ambos R¹³ y R^{14'} son cloro.

Otros compuestos preferidos de fórmula Ib-1f son los de fórmula Ib-1k



Ib-1k

- 10 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

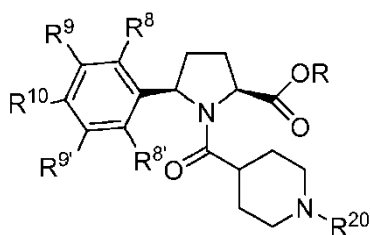
R es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1e;

R^{12'} es H, fluoro, cloro, CF₃, metilo o metoxi, preferiblemente R^{12'} es H o metoxi, más preferiblemente R^{12'} es metoxi;

- 15 R¹⁷, R^{17'}, R^{18'} y R¹⁹ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y flúor, más preferiblemente fluoro, ciano, nitro, alquilo preferiblemente metilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, alcoxilquilo preferiblemente metoximetilo, alcoxi preferiblemente metoxi, cicloalquilalquilo preferiblemente ciclopropilmetiloxi, haloalcoxi preferiblemente OCF₃ u OCHF₂, alcoxilalcoxi preferiblemente 2-metoxietoxi, amino, alquilcarbonilamino preferiblemente acetilamino, alquilsulfonilo preferiblemente metilsulfonilo, alquilsulfonilamino preferiblemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, preferiblemente R^{17'} y R^{18'} son H y ambos R¹⁷ y R¹⁹ son metoxi.

- 20 Otros compuestos preferidos de fórmula Ib-1f son los de fórmula Ib-1l



Ib-1l

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

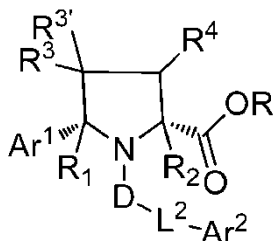
R es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1e;

- 25 R²⁰ es un arilo o heteroarilo, cada uno de dichos arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, ciano, nitro, fenilo opcionalmente sustituido con un cloro, alcoxi, heterociclilsulfonilo, alquilsulfamoilo o alquilsulfonilamino, preferiblemente R²⁰ es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo preferiblemente cloro o fluoro, alquilo preferiblemente metilo, haloalquilo preferiblemente CF₃, ciano, nitro, alcoxi preferiblemente metoxi, heterociclilsulfonilo preferiblemente (piperidin-1-il)sulfonilo, (morfolin-4-il)sulfonilo, alquilsulfamoilo, preferiblemente dietilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, preferiblemente metilsulfonilamino, o R²⁰ es 4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo, o
- 30

- 5 R^{20} es un benzoxazol-2-ilo, más preferiblemente R^{20} es 2-metoxifenilo, 2-ciano-4-trifluorometilfenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 2-nitro-4-trifluorometilfenilo, 2-nitro-4-(piperidin-1-il)sulfonilfenilo, 4-(morfolin-4-ilo)sulfonilfenilo, 2-nitro-4-dietilamino sulfonil fenilo, 2-nitro-4-toluilo, 2-ciano-4-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-fluoro-4-nitrofenilo, 3-metoxi-4-nitrofenilo, 5-cloro-2-nitrofenilo, 2-ciano-4-metilsulfonilaminofenilo, 2-ciano-4-metoxifenilo, 2-metilsulfonilamino-4-trifluorometilfenilo, 2-nitrofenilo, 4-cianofenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo o R^{20} es 4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo, o R^{20} es un benzoxazol-2-ilo, incluso más preferiblemente R^{20} es 2-ciano-4-trifluorometilfenilo, 2-nitro-4-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo.

Otros compuestos preferidos son los de fórmula Ic-1b':



Ic-1b'

- 10 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde
- R^2 y R son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula I;
- R^1 es H;
- D es C=O;
- L^2 es enlace sencillo;
- 15 Ar^1 es un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, o un grupo alquilo C_3-C_6 lineal o ramificado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxilo, amino, alquilamino, carboxilo, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxilo, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino o dos sustituyentes forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi, cada uno de dichos sustituyentes arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre halo, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, preferiblemente, Ar^1 es un arilo de 5 a 6 miembros, preferiblemente fenilo, grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros, preferiblemente piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isopropilo, isobutilo o isopentilo,
- 20 cada uno de dichos grupos fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, ciclohexilo o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo preferiblemente bromo, cloro o flúor, ciano, alquilo C_1-C_4 preferiblemente metilo, alcoxi C_1-C_4 preferiblemente metoxilo, arilo preferiblemente fenilo, aún más preferiblemente Ar^1 es arilo preferiblemente fenilo, ciclohexilo, isobutilo o isopentilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo preferiblemente bromo, cloro o flúor, ciano, metilo, fenilo o metoxi, aún más preferiblemente Ar^1 es fenilo, ciclohexilo, isobutilo, 2-clorofenilo, 2-toluilo, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 2-cianofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 1,1'-bifenil-2-ilo, 4-cianofenilo, incluso más preferiblemente Ar^1 es isobutilo, ciclohexilo, fenilo, 2-clorofenilo, 2-toluilo, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, aún más preferiblemente Ar^1 es isobutilo, 2-clorofenilo, 2-toluilo, 2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-bromofenilo, 2, 3-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo;
- 25 Ar^2 es un arilo o heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo monocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, benzoxazol-2-il heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, alcoxialcoxilo, cicloalquiloxilo, cicloalquilalquiloxilo, heterocicliloxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, arilalquiloxilo, heteroarilalquiloxilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, amino, alquilamino, arilcarbonilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, oxo, o dos sustituyentes forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi, o condensados al grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden ser una o
- 40
- 45

más unidades estructurales arilo o heteroarilo, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterocicliilo, arilo opcionalmente sustituido con un grupo cloro o metilo, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxialcoxilo, haloalcoxilo, cicloalquiloxilo, cicloalquilalquiloxilo, ariloxilo, aralquiloxi opcionalmente sustituido con un fluoro o un grupo alquilo o cicloalquilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamidoilo, hidroxicarbamidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, arilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, oxo, alcoxialcoxi, alcoxialquilo y haloalcoxialquilo; preferiblemente Ar² es un grupo arilo o heteroarilo preferiblemente piridilo, pirazinilo, cicloalquilo, heterocicliilo o alquilo C₂–C₆, cada uno de cada uno de dichos grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicliilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupo(s) seleccionado(s) preferiblemente de halo cloro y flúor, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, heterocicliilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, alcoxilo, haloalcoxilo preferiblemente OCF₃ u OCHF₂, alcoxialcoxilo, ariloxilo, alcoxialquilo, arilalquiloxilo, heteroarilalquiloxilo, cicloalquilalquiloxilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo o dos sustituyentes de un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilendioxi, o condensados con el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden ser una unidad estructural arilo, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre halo preferiblemente cloro o flúor, ciano, nitro, alquilo preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, haloalquilo preferiblemente CF₃, cianometilo, alcoxi preferiblemente metoxi, etoxi, isopropoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, cicloalquilalquiloxi, ariloxi, aralquiloxi opcionalmente sustituido con un flúor o alquilo o cicloalquilo, amino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamidoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, aún más preferiblemente Ar² es un arilo preferiblemente fenilo, heteroarilo preferiblemente piridilo, heterocicliilo preferiblemente piperidinilo, grupo alquilo C₂–C₆ preferiblemente isobutilo, cada uno de dichos grupos arilo, heteroarilo y heterocicliilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo preferiblemente cloro y flúor, ciano, nitro, alquilo, preferiblemente metilo, heterocicliilo preferiblemente pirrolidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, arilo preferiblemente fenilo, heteroarilo preferiblemente piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, alcoxi preferiblemente metoxi, etoxi o isopropiloxi, alcoxialquilo, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi preferiblemente benciloxilo, fenetiloxi o 3,3-difenilpropan-1-oxi, heteroarilalquiloxi preferiblemente piridilmetiloxi o piridiletiloxilo, ariloxialquilo preferiblemente fenoximetilo, heteroariloxialquilo preferiblemente piridiniloximetilo, arilcarbonilo preferiblemente fenilacetilo, o dos sustituyentes forman un grupo haloalquilendioxi, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre halo preferiblemente cloro o flúor, más preferiblemente flúor, ciano, nitro, alquilo preferiblemente metilo, cicloalquilo, alcoxi preferiblemente metoxilo, isopropiloxilo, isobutiloxilo, cicloalquilalquiloxilo preferiblemente ciclopropilmetiloxilo, alcoxialquilo preferiblemente metoximetilo, alcoxialcoxilo preferiblemente 2-metoxietoxilo, ariloxilo preferiblemente fenoxilo, aralquiloxilo opcionalmente sustituido con un flúor, preferiblemente benciloxilo o 4-fluorobenciloxilo, amino, alquilcarbonilamino, preferiblemente acetilamino, alquilsulfonilo, preferiblemente metilsulfonilo, alquilsulfonilamino, preferiblemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, aún más preferiblemente Ar² es un biarilo que consiste en dos unidades estructurales arilo de 6 miembros preferiblemente bifenilo, más preferiblemente un bifenilo enlazado a L² en la posición 4' y monosustituido en la posición 2, o Ar² es un heterobiarilo que consiste en una unidad estructural arilo de 6 miembros y una unidad estructural heteroarilo de 6 miembros o dos unidades estructurales heteroarilo de 6 miembros, estando dicho heterobitarilo unido a L² en la unidad estructural arilo o heteroarilo y siendo preferiblemente fenilpiridilo, pirimidinifenilo, piridazinifenilo, pirazinifenilo o Ar² es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno grupo seleccionado entre arilalquiloxi, ariloxialquilo, arilcarbonilo, cada uno de dichos grupos biarilo, heterobitarilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo preferiblemente cloro o fluoro, ciano, nitro, alquilo preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, alcoxi preferiblemente metoxilo, isopropiloxilo, isobutiloxilo, cicloalquilalquiloxilo, ariloxilo preferiblemente fenoxilo, aralquiloxilo opcionalmente constituido por un fluoro preferiblemente benciloxi o 4-fluorobenciloxi, amino, alquilcarbonilamino preferiblemente acetilamino, alquilsulfonilamino preferiblemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, o Ar² es un anillo de piperidinilo unido a L² en la posición 4 y N sustituido con un fenilo, resto 4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo o benzoxazol-2-ilo, estando dicho resto fenilo sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo preferiblemente cloro y flúor, ciano, nitro, alquilo preferiblemente metilo, haloalquilo preferiblemente CF₃, alcoxi preferiblemente metoxi, heterocicilsulfonilo preferiblemente (piperidin-1-il)sulfonilo, (morfolin-4-il)sulfonilo, alquilsulfamoilo preferiblemente metilsulfonilamino, dietilaminosulfonilo, incluso más preferiblemente Ar² es 4'-(2-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metil-1,1'-bifenilo), 4-(2-fluoro-1,1'-bifenilo), 4'-(4-cloro-1,1'-bifenilo), 4'-(2-cloro-1,1'-bifenilo), 4'-(2-cloro-2'-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-(2-metoxietoxi)-1,1'-bifenilo), 4'-(2-(metoximetil)-1,1'-bifenilo), 4'-(4-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(4-ciano-1,1'-bifenilo), 4'-(3-cloro-1,1'-bifenilo), 4'-(2-cloro-1,1'-bifenilo), 4'-(4-metilsulfonilamino-1,1'-bifenilo), 4'-(2-trifluorometoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-isopropoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciclopropilmetiloxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciano-1,1'-bifenilo), 4'-(2,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2,4-dicloro-1,1'-bifenilo), 4'-(2-trifluorometil-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metoxi-4-cloro-1,1'-bifenilo), 4'-(2,4-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4-(2,2'-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4-(naftalen-2-il)fenilo, 5-(2-fenil)piridilo, 4-ciclohexilfenilo, 4-bencilfenilo, 4-(3-tienil)fenilo, 4-(piridin-3-ilo)fenilo, 4-(2-metoxipiridin-3-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(2-(2-metoxietoxi)-piridin-3-ilo)fenilo, 4-(pirimidin-2-il)fenilo, 4-(pirimidin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metoxifenilo, 4-(2,4-dimetoxipirimidina-6-il)fenilo, 4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)fenilo, (4-benciloxi)fenilo, 4-fenoxifenilo, (3-fenetiloxi)fenilo, (4-fenetiloxi)fenilo, (4-fenoximetil)fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo preferiblemente cloro o flúor, más preferiblemente flúor, alquilo preferiblemente metilo, alcoxi preferiblemente metoxi, o Ar² es 4'-(2,4-

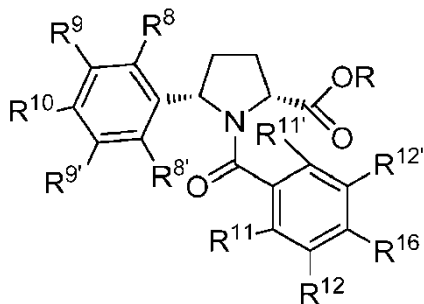
difluoro-1,1'-bifenilo), 4'-(3'-metil-1,1'-bifenilo), 4'-(3'-fluoro-1,1'-bifenilo), 4'-(2'-fluoro-4'-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(4'-fluoro-2'-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2,3-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(3,4-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2,3,4-trimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2,3,6-trimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(3,5-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2,5-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-isopropil-1,1'-bifenilo), 4'-(2,2'-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2'-fluoro, 2'-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-
 5 etil-1,1'-bifenilo), 4'-(4-propil-1,1'-bifenilo), 4'-(4-tert-butil-1,1'-bifenilo), 4'-(2'-metoxi-4'-metilsulfonilamino-1,1'-bifenilo), 4'-(2'-metoxi-4'-acetilamino-1,1'-bifenilo), 4'-(3-hidroxycarbamimidoil-1,1'-bifenilo), 4'-(4-amino-2'-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(3-carbamoil-1,1'-bifenilo), 4'-(5-ciano-2,3-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciano-4,5-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(3,4,5-trimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-cianometil-4,5-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2'-fluoro-5'-ciano-1,1'-bifenilo), 4'-(2'-fluoro-3,4-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(3-carbamoil-4-ciano-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciano-4'-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2'-fluoro-4'-metilsulfonilamino-1,1'-bifenilo), 4'-(2'-fluoro-3'-metilsulfonilamino-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciano-2'-fluoro-1,1'-bifenilo), 4'-(2-cloro-5-ciano-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciano-4-trifluorometil-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metil-3-(N-metil-N-metilsulfonil)amino-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metil-4-(N-metil-N-metilsulfonil)amino-1,1'-bifenilo), 4'-(4-metilsulfonil-1,1'-bifenilo), 4'-(3-metilsulfonilamino-1,1'-bifenilo), 4'-(4-amino-2-metil-1,1'-bifenilo), 4'-(5-ciano-2-metil-1,1'-bifenilo), 4'-(5-ciano-2-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(3-ciano-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciano-3-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metil-3-metilsulfonilamino-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metil-3-acetilamino-1,1'-bifenilo), 4-(2-cloro-6-metoxipiridin-5-il)fenilo, 4-(2-etoxipiridin-5-il)fenilo, 4-(2-isopropoxipiridin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxi-6-metilpiridin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxi-piridin-4-il)-3-clorofenilo, 4-(2,6-dimetilpiridin-5-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxi-piridin-5-il)-3-clorofenilo, 4-(4-metoxi-piridin-3-il)-3-metoxifenilo, 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metoxifenilo, 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-clorofenilo, 4-(4,6-dimetoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(3,6-dimetoxi-piridazin-5-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metoxifenilo, 4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-3-fluorofenilo, 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-fluorofenilo, 4-(3,6-dimetoxi-piridazin-5-il)-3-fluorofenilo, 4-(4,6-dimetoxi-pirimidin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-3-metoxifenilo, 4-(3-metoxi-piridin-4-il)fenilo, 4-(4-metoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(2-metoxi-pirimidina-3-il)fenilo, 3-metoxi-2-(2-metoxifenil)piridin-5-ilo, 3-metoxi-2-(5-ciano-2-metoxifenil)piridin-5-ilo, 3-metoxi-2-(2,4-dimetoxifenil)piridin-5-ilo, 2-(2,4-dimetoxifenil)piridin-5-ilo, 1-(2-ciano-4-trifluorometil)piperidin-4-ilo, 1-(2-nitro-4-trifluorometil)piperidin-4-ilo, 1-(2-metoxi-4-trifluorometil)piperidin-4-ilo;

R³ es H, ciano, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, alcoxialquilo, acetilo, arilsulfonilo;

R^{3'} es H o alquilo C₁-C₄;

R⁴ es H, ciano, alquilo C₁-C₄.

30 Compuestos preferidos de fórmula Ic-1b' son los de fórmula Ic-1g:



Ic-1g

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

R es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I;

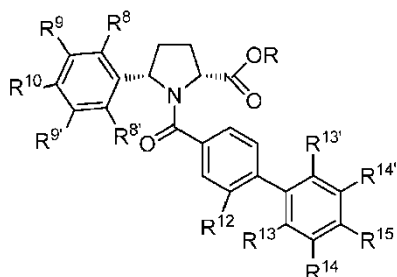
R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente fluoro, cloro, bromo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo preferiblemente fenilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxil, haloalcoxi preferiblemente OCF₃ o OCHF₂, heterociciloxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heterocicililoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, heterocicililcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, arilalquilo, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, heterocicililcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterocicililsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, heterocicililsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, o uno o más de R⁸ y R⁹, o R⁹ y R¹⁰, o R¹⁰ y R⁹, o R⁹ y R⁸ forman un alquilendioxi grupo o un grupo haloalquilioendioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R⁸ y R⁹, o R⁹ y R¹⁰, o R¹⁰ y R⁹,

o R⁹ y R⁸ forman juntos un cicloalquilo, arilo, heterocicloalilo o resto heteroarilo fusionado al grupo fenilo al que están unidos, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre halo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquiloxi, alquilamino, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino u oxo, preferiblemente R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente fluoro, cloro, bromo, ciano, alquilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, cicloalquilo, arilo preferiblemente fenilo, heteroarilo, hidroxilo, haloalcoxi preferiblemente OCF₃ u OCHF₂, alquilamino, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, o uno o más de R⁸ y R⁹, o R⁹ y R¹⁰, o R¹⁰ y R⁹, o R⁹ y R⁸ forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, haloalcoxilo, más preferiblemente R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente bromo, fluoro o cloro, ciano, alquilo C₁-C₄ preferiblemente metilo, arilo preferiblemente fenilo, alcoxi preferiblemente metoxi, aún más preferiblemente R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente bromo, flúor o cloro, alquilo preferiblemente metilo, aún más preferiblemente R⁸ es Br, Cl o F, preferiblemente Cl y R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H o F, o R⁹ es Cl o F y R⁸, R^{8'}, R^{9'} y R¹⁰ son H, o R⁹ y R^{9'} son F y R⁸, R^{8'} y R¹⁰ son H, o R¹⁰ es Cl o F y R⁸, R^{8'}, R⁹ y R^{9'} son H, incluso más preferiblemente R⁸ es Br, Cl o F y R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son H, o R⁸ y R⁹ son F y R^{8'}, R^{9'} y R¹⁰ son H, o R⁸ y R⁹ son F y R^{8'}, R^{9'} y R¹⁰ son H;

R¹¹, R^{11'}, R¹², R^{12'} y R¹⁶ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y flúor más preferiblemente cloro, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi preferiblemente -OCF₃ o -OCHF₂, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, heterocicliloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, alquiloxycarbonilo, aminoalquilalcoxycarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, heterocicliloxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, heterociclilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, o uno o más de R¹¹ y R¹², o R¹² y R¹⁶, o R¹⁶ y R¹², o R¹² y R¹¹ forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R¹¹ y R¹², o R¹² y R¹⁶, o R¹⁶ y R¹², o R¹² y R¹¹ forman juntos un resto cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo fusionado al grupo fenilo al que están unidos, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo preferiblemente cloro o flúor, ciano, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido por uno un cloro o un grupo metilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, haloalcoxi preferiblemente trifluorometoxi, 1,1,1-trifluoroetiloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi preferiblemente ciclopropilmetiloxi, ariloxi, aralquiloxi opcionalmente sustituido por un flúor, amino, alquilamino, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilalquiloxi carbamoilamino preferiblemente carbamoilmetiloxi, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxycarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo preferiblemente fenilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino y oxo, preferiblemente R¹¹, R^{11'}, R¹², R^{12'} y R¹⁶ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y flúor más preferiblemente cloro, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi preferiblemente -OCF₃ o -OCHF₂, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, heterocicliloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, o uno o más de R¹¹ y R¹², o R¹² y R¹⁶, o R¹⁶ y R¹², o R¹² y R¹¹ forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R¹¹ y R¹², o R¹² y R¹⁶, o R¹⁶ y R¹², o R¹² y R¹¹ forman juntos una unidad estructural arilo o heteroarilo fusionado al grupo fenilo al que están unidos, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferiblemente cloro o fluoro, ciano, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido por uno un cloro o un grupo metilo, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo,

alcoxi, alcoxialcoxi, haloalcoxi preferiblemente 1,1,1-trifluoroetiloxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, preferiblemente ciclopropilmetiloxi, ariloxi, aralquilo opcionalmente sustituido con un flúor, amino, alquilamino, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, preferiblemente carbamoilmetiloxi, 5 carbaminoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo, preferiblemente fenilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino y oxo, más preferiblemente R¹¹, R^{11'}, R¹², R^{12'} y R¹⁶ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y flúor, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, alcoxilo, haloalcoxilo preferiblemente OCF₃ u OCHF₂, alcoxialcoxilo, 10 ariloxilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, o uno o más de R¹¹ y R¹², o R¹² y R¹⁶, o R¹⁶ y R¹², o R¹² y R^{11'} forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R¹¹ y R¹², o R¹² y R¹⁶, o R¹⁶ y R¹², o R¹² y R^{11'} forman juntos un arilo, o un grupo heteroarilo fusionado al grupo fenilo al que están unidos, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre halo preferiblemente cloro o flúor, ciano, alquilo preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, 15 cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, preferiblemente metoxi, etoxi, isopropoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, cicloalquilalquilo, ariloxi, aralquilo opcionalmente sustituido por uno fluoro, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, aún más preferiblemente R¹¹, R^{11'}, R¹², R^{12'} y R¹⁶ se seleccionan independientemente de H, halo, preferentemente cloro y fluoro, ciano, nitro, alquilo preferiblemente metilo, etilo, isopropilo o isobutilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, cicloalquilo preferiblemente ciclohexilo, heterociclilo preferentemente pirrolidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, arilo preferiblemente fenilo, heteroarilo preferiblemente tioenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, aralquilo preferiblemente bencilo, alcoxi preferiblemente metoxi, etoxi o isopropiloxi, cicloalquilalquilo, arilalquilo preferiblemente benciloxi, 20 fenetiloxi o 3,3-difenilpropan-1-oxi, heteroarilalquilo preferiblemente piridilmetiloxi o piridiletiloxi, ariloxialquilo preferiblemente fenoximetilo, heteroariloxialquilo preferiblemente piridiloximetilo o dos sustituyentes de un haloalquilendioxi grupo cada uno de dichos siendo sustituyentes opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferiblemente cloro o fluoro, ciano, alquilo preferiblemente metilo, haloalquilo preferiblemente trifluorometilo, alcoxi, preferiblemente metoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, alcoxialquilo preferiblemente metoximetilo, alcoxialcoxi preferiblemente 2-metoxietoxi, cicloalquilalquilo preferiblemente ciclopropilmetiloxi, ariloxi preferiblemente fenoxi, aralquilo opcionalmente sustituido por uno fluoro, preferiblemente benciloxi, 4-fluorobenciloxi, amino, alquilcarbonilamino preferiblemente acetilamino, alquilsulfonilo preferiblemente metilsulfonilo, alquilsulfonilamino preferiblemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino.

Compuestos preferidos de fórmula Ic-1g son los de fórmula Ic-1h1:



Ic-1h1

35 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

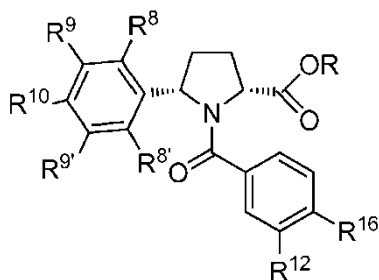
R es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula Ic-1g;

R¹² es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula Ic-1g, preferiblemente R¹² es H, flúor, cloro, metilo, CF₃, nitro, ciano, metoxi o ciclopropilmetiloxi;

40 R¹³, R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ son como se definen anteriormente con respecto a la fórmula Ic-1g, preferiblemente R¹³, R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ son H y R¹³ es cloro, ciano, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, cianometilo, metoxi, isopropoxi, isobutiloxi, OCF₃, ciclopropilmetiloxi, fenoxi, ciclopropilmetiloxi, benciloxi, (4-fluorobencil)oxi, metoximetilo, 2-metoxietoxi, carbamoilmetiloxi o R¹³, R^{13'}, R¹⁴ y R¹⁵ son H y R¹⁴ es cloro, metilsulfonilamino, o R¹³, R^{13'}, R¹⁴ y R^{14'} son H y R¹⁵ es cloro, metilsulfonilamino, R¹³, R¹⁴ y R^{14'} son H y R¹³ y R¹⁵ son a) seleccionados independientemente entre cloro o metoxi, o b) ambos F, o c) R¹³ es F y R¹⁵ es metoxi, o d) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es F, o e) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es acetilamino, o f) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es amino, o g) R¹³ es ciano y R¹⁵ es metoxi, o h) R¹³ es cloro y R¹⁵ es ciano, o i) R¹³ es ciano y R¹⁵ es trifluorometilo, o j) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es (N-metil-N-metilsulfonilo) amino o R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ son H y ambos R¹³ y R^{13'} son metoxi, o R¹³, R^{13'} y R¹⁵ son H y tanto R¹⁴ como R^{14'} son flúor, metoxi o R¹³, R^{13'} y R^{14'} son

- H y a) R¹⁴ forma junto con R¹⁵ un resto fenilo fusionado al anillo de fenilo al que están unidos, o b) ambos R¹⁴ y R¹⁵ son metoxi, o R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son H y R¹³ y R¹⁴ son a) ambos metoxilo, o b) R¹³ es metilo y R¹⁴ es metilsulfonilamino, o c) R¹³ es metoxi y R¹⁴ es ciano, o d) R¹³ es metilo y R¹⁴ es amino, o R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son H y R¹³ y R¹⁴ son a) ambos metoxilo, o b) R¹³ es metoxilo y R¹⁴ es ciano, o c) R¹³ es metilo y R¹⁴ es ciano, o R¹³ y R¹⁴ son H y R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son metoxi, o R¹⁴ y R¹⁵ son H y R¹³, R¹³ y R¹⁴ son metoxi, o R¹³ y R¹⁴ son metoxi y R¹³ y R¹⁵ son H y R¹⁴ es ciano, o R¹⁴ y R¹⁵ son metoxi y R¹³ y R¹⁴ son H y R¹³ es ciano, o R¹³ y R¹³ son H y R¹⁴, R¹⁴ y R¹⁵ son metoxi, más preferiblemente R¹³, R¹⁴, R¹⁴ y R¹⁵ son H y R¹³ es cloro, ciano, trifluorometilo, metoxi, isopropoxi, ciclopropilmetiloxi o R¹³, R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son H y R¹⁴ es cloro, o R¹³, R¹³, R¹⁴ y R¹⁴ son H y R¹⁵ es cloro, metilsulfonilamino o R¹³, R¹⁴ y R¹⁴ son H y R¹³ y R¹⁵ son a) seleccionados independientemente de cloro o metoxi, o b) ambos F, o c) R¹³ es F y R¹⁵ es metoxi, o d) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es F, o e) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es acetilamino, o f) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es amino, o g) R¹³ es ciano y R¹⁵ es metoxi, o h) R¹³ es cloro y R¹⁵ es ciano, o R¹³ es ciano y R¹⁵ es trifluorometilo, o j) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es (N-metil-N-metilsulfonil)amino, o R¹⁴, R¹⁴ y R¹⁵ son H y tanto R¹³ como R¹³ son metoxi, o R¹³, R¹³ y R¹⁴ son H y a) R¹⁴ forma junto con R¹⁵ un resto fenilo fusionado al anillo de fenilo al que están unidos, o b) tanto R¹⁴ como R¹⁵ son metoxi, o R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son H y R¹³ y R¹⁴ son a) ambos metoxi, o b) R¹³ es metilo y R¹⁴ es metilsulfonilamino, o c) R¹³ es metoxi y R¹⁴ es ciano, o d) R¹³ es metilo y R¹⁴ es amino, o R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son H y R¹³ y R¹⁴ son a) ambos metoxilo, o b) R¹³ es metoxilo y R¹⁴ es ciano, o c) R¹³ es metilo y R¹⁴ es ciano, o R¹³ y R¹⁴ son H y R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son metoxilo, o R¹⁴ y R¹⁵ son H y R¹³, R¹³ y R¹⁴ son metoxi, o R¹³ y R¹⁴ son metoxi y R¹³ y R¹⁵ son H y R¹⁴ es ciano, o R¹⁴ y R¹⁵ son metoxi y R¹³ y R¹⁴ son H y R¹³ es ciano, o R¹³ y R¹³ son H y R¹⁴, R¹⁴ y R¹⁵ son metoxi.
- 20 Otros compuestos preferidos de fórmula Ic-1g son aquellos de fórmula Ic-1h':



Ic-1h'

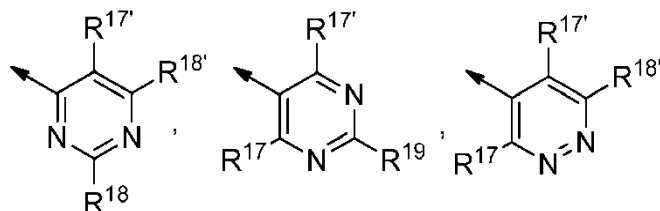
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

R es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I;

R⁸, R⁸, R⁹, R⁹ y R¹⁰ son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula Ic-1g;

- 25 R¹² es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula Ic-1g, preferiblemente R¹² es H, fluoro, cloro, metilo, CF₃ o metoxi más preferiblemente R¹² es H o metoxi;

R¹⁶ se selecciona del grupo de unidades estructurales heteroarilo que consiste en:



en donde

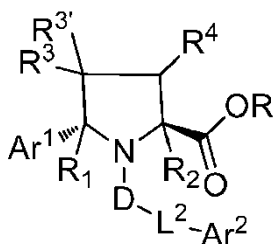
- 30 la flecha marca el punto de unión al anillo de fenilo;

R¹⁷, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y fluoro, ciano, alquilo preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi preferiblemente metoxilo, etoxilo, isopropiloxilo, haloalcoxilo preferiblemente OCF₃, OCHF₂ o 1,1,1-trifluoroetiloxilo, alcoxialcoxilo, cicloalquiloxilo, alcoxialquilo preferiblemente metoximetilo, cicloalquilalquiloxilo preferiblemente ciclopropilmetiloxilo, aralquiloxilo preferiblemente benciloxilo, haloalcoxialquilo, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, preferiblemente metilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino preferiblemente

- 35

- metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonilo)amino, haloalquilsulfonilamino, preferiblemente R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y flúor, ciano, alquilo preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, haloalquilo preferiblemente CF₃, alcoxi preferiblemente metoxi, etoxi, isopropiloxi, haloalcoxi preferiblemente OCF₃, OCHF₂ o 1,1,1-trifluoroetiloxi, alcoxialquilo preferiblemente metoximetilo, aralquilo preferiblemente benciloxi, amino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, carbamimidoilo, hidroxycarbamimidoilo, alquilsulfonilo preferiblemente metilsulfonilo, alquilsulfonilamino preferiblemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil) amino, más preferiblemente R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro, alcoxi preferiblemente metoxi, incluso más preferiblemente R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro, alcoxi preferiblemente metoxi;
- 10 Compuestos preferidos de fórmula Ic-1h' son aquellos en los que R¹⁶ se selecciona de 2-2-metoxipirimidin-4-ilo, 2,4-dibenciloxipirimidin-5-ilo, 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilo, 3,6-dimetoxipiridazin-5-ilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2-metoxipirimidin-3-ilo.

Otros compuestos preferidos son los de fórmula Id-1b':



Id-1b'

- 15 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde
- R² y R son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula I;
- R¹ es H;
- D es C=O;
- L² es enlace sencillo;
- 20 Ar¹ es un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, o un grupo alquilo C₃-C₆ lineal o ramificado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxilo, amino, alquilamino, carboxilo, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxilo, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo,
- 25 sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino o dos sustituyentes forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi, cada uno de dichos sustituyentes arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre halo, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, preferiblemente, Ar¹ es un arilo de 5 a 6 miembros, preferiblemente fenilo, grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros, preferiblemente piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isopropilo, isobutilo o isopentilo,
- 30 cada uno de dichos grupos fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, ciclohexilo o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo preferiblemente bromo, cloro o flúor, ciano, alquilo C₁-C₄ preferiblemente metilo, alcoxi C₁-C₄ preferiblemente metoxilo, arilo preferiblemente fenilo, aún más preferiblemente Ar¹ es arilo preferiblemente fenilo, ciclohexilo, isobutilo o isopentilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo preferiblemente bromo, cloro o flúor, ciano, metilo, fenilo o metoxi, aún más preferiblemente Ar¹ es fenilo, ciclohexilo, isobutilo, 2-clorofenilo, 2-toluido, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 2-cianofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 1,1'-bifenil-2-ilo, 4-cianofenilo, incluso más preferiblemente Ar¹ es isobutilo, ciclohexilo, fenilo, 2-clorofenilo, 2-toluido, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, aún más preferiblemente Ar¹ es isobutilo, 2-clorofenilo, 2-toluido, 2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-bromofenilo, 2, 3-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo;
- 35 Ar² es un arilo o heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo monocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, benzoxazol-2-il heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, alcoxialcoxilo, cicloalquiloxilo, cicloalquilalquiloxilo, heterocicililoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, arilalquiloxilo, heteroarilalquiloxilo,
- 45

ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, amino, alquilamino, arilcarbonilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, oxo, o dos sustituyentes forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi, o condensados al grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden ser una o más unidades estructurales arilo o heteroarilo, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido con un grupo cloro o metilo, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxialcoxilo, haloalcoxilo, cicloalquiloxilo, cicloalquilalquiloxilo, ariloxilo, aralquiloxi opcionalmente sustituido con un fluoro o un grupo alquilo o cicloalquilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquiloxi, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, arilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, oxo, alcoxialcoxi, alcoxialquilo y haloalcoxialquilo; preferiblemente Ar² es un grupo arilo o heteroarilo preferiblemente piridilo, pirazinilo, cicloalquilo, heterociclilo o alquilo C₂-C₆, cada uno de cada uno de dichos grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupo(s) seleccionado(s) preferiblemente de halo cloro y flúor, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, alcoxilo, haloalcoxilo preferiblemente OCF₃ u OCHF₂, alcoxialcoxilo, ariloxilo, alcoxialquilo, arilalquiloxilo, heteroarilalquiloxilo, cicloalquilalquiloxilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo o dos sustituyentes de un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilendioxi, o condensados con el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden ser una unidad estructural arilo, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre halo preferiblemente cloro o flúor, ciano, nitro, alquilo preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, haloalquilo preferiblemente CF₃, cianometilo, alcoxi preferiblemente metoxi, etoxi, isopropoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, cicloalquilalquiloxi, ariloxi, aralquiloxi opcionalmente sustituido con un flúor o alquilo o cicloalquilo, amino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, aún más preferiblemente Ar² es un arilo preferiblemente fenilo, heteroarilo preferiblemente piridilo, heterociclilo preferiblemente piperidinilo, grupo alquilo C₂-C₆ preferiblemente isobutilo, cada uno de dichos grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo preferiblemente cloro y flúor, ciano, nitro, alquilo, preferiblemente metilo, heterociclilo preferiblemente pirrolidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, arilo preferiblemente fenilo, heteroarilo preferiblemente piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, alcoxi preferiblemente metoxi, etoxi o isopropiloxi, alcoxialquilo, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi preferiblemente benciloxilo, fenetiloxi o 3,3-difenilpropan-1-oxi, heteroarilalquiloxi preferiblemente piridilmetoxiloxi o piridiletiloxilo, ariloxialquilo preferiblemente fenoximetilo, heteroariloxialquilo preferiblemente piridiniloximetilo, arilcarbonilo preferiblemente fenilacetilo, o dos sustituyentes forman un grupo haloalquilendioxi, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre halo preferiblemente cloro o flúor, más preferiblemente flúor, ciano, nitro, alquilo preferiblemente metilo, cicloalquilo, alcoxi preferiblemente metoxilo, isopropiloxilo, isobutiloxilo, cicloalquilalquiloxilo preferiblemente ciclopropilmetiloxilo, alcoxialquilo preferiblemente metoximetilo, alcoxialcoxilo preferiblemente 2-metoxietoxilo, ariloxilo preferiblemente fenoxilo, aralquiloxilo opcionalmente sustituido con un flúor, preferiblemente benciloxilo o 4-fluorobenciloxilo, amino, alquilcarbonilamino, preferiblemente acetilamino, alquilsulfonilo, preferiblemente metilsulfonilalquilsulfonilamino, preferiblemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, aún más preferiblemente Ar² es un biarilo que consiste en dos unidades estructurales arilo de 6 miembros preferiblemente bifenilo, más preferiblemente un bifenilo enlazado a L² en la posición 4' y monosustituido en la posición 2, o Ar² es un heterobiarilo que consiste en una unidad estructural arilo de 6 miembros y una unidad estructural heteroarilo de 6 miembros o dos unidades estructurales heteroarilo de 6 miembros, estando dicho heterobiarilo unido a L² en la unidad estructural arilo o heteroarilo y siendo preferiblemente fenilpiridilo, pirimidinilfenilo, piridazinilfenilo, pirazinilfenilo o Ar² es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno grupo seleccionado entre arilalquiloxi, ariloxialquilo, arilcarbonilo, cada uno de dichos grupos biarilo, heterobiarilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo preferiblemente cloro o flúor, ciano, nitro, alquilo preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, alcoxi preferiblemente metoxilo, isopropiloxilo, isobutiloxilo, cicloalquilalquiloxilo, ariloxilo preferiblemente fenoxilo, aralquiloxilo opcionalmente constituido por un fluoro preferiblemente benciloxi o 4-fluorobenciloxi, amino, alquilcarbonilamino preferiblemente acetilamino, alquilsulfonilamino preferiblemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil) amino, o Ar² es un anillo de piperidinilo unido a L² en la posición 4 y N sustituido con un fenilo, 4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo o benzoxazol-2-ilo, estando dicho resto fenilo sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo preferiblemente cloro y flúor, ciano, nitro, alquilo preferiblemente metilo, haloalquilo preferiblemente CF₃, alcoxi preferiblemente metoxi, heterocicilsulfonilo preferiblemente (piperidin-1-il)sulfonilo, (morfolin-4-il)sulfonilo, alquilsulfamoilo preferiblemente metilsulfonilamino, dietilaminosulfonilo, incluso más preferiblemente Ar² es 4'-(2-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metil-1,1'-bifenilo), 4'-(2-fluoro-1,1'-bifenilo), 4'-(4-cloro-1,1'-bifenilo), 4'-(2-cloro-1,1'-bifenilo), 4'-(2-cloro-2'-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-(2-metoxietoxi)-1,1'-bifenilo), 4'-(2-(metoximetil)-1,1'-bifenilo), 4'-(4-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(4-ciano-1,1'-bifenilo), 4'-(3-cloro-1,1'-bifenilo), 4'-(2-cloro-1,1'-bifenilo), 4'-(4-metilsulfonilamino-1,1'-bifenilo), 4'-(2-trifluorometoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-isopropoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciclopropilmetiloxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciano-1,1'-bifenilo), 4'-(2,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2,4-dicloro-1,1'-bifenilo), 4'-(2-trifluorometil-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metoxi-4-cloro-1,1'-bifenilo), 4'-(2,4-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4-(2,2'-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4-(naftaleno) -2-

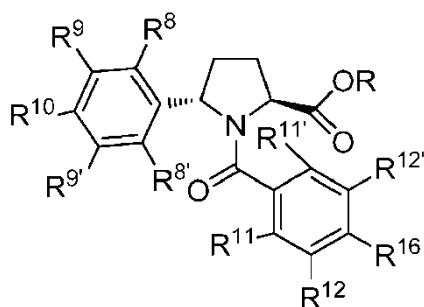
il)fenilo, 5-(2-fenil)piridilo, 4-ciclohexilfenilo, 4-bencilfenilo, 4-(3-tienil)fenilo, 4-(piridin-3-il) fenilo, 4-(2-metoxipiridina-3-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(2-(2-metoxietoxi)-piridin-3-il)fenilo, 4-(pirimidin-2-il)fenilo, 4-(pirimidin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxipirimidina-5-il)-3-metoxifenilo, 4-(2,4-dimetoxipirimidin-6-il) fenilo, 4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)fenilo, (4-benciloxi)fenilo, 4-fenoxifenilo, (3-fenetiloxi)fenilo, (4-fenetiloxi)fenilo, (4-fenoximetil)fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo preferiblemente cloro o flúor, más preferiblemente flúor, alquilo preferiblemente metilo, alcoxi preferiblemente metoxi, o Ar² es 4'-(2,4-difluoro-1,1'-bifenilo), 4'-(3'-metil-1,1'-bifenilo), 4'-(3'-fluoro-1,1'-bifenilo), 4'-(2-fluoro-4-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(4-fluoro-2-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2,3-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(3,4-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2,3,4-trimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2,3,6-trimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(3,5-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2,5-dimetoxilo-1,1'-bifenilo), 4'-(2-isopropil-1,1'-bifenilo), 4'-(2,2'-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2'-fluoro,2-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-etil-1,1'-bifenilo), 4'-(4-propil-1,1'-bifenilo), 4'-(4-tert-butil-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metoxi-4-metilsulfonylamino-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metoxi-4-acetilamino-1,1'-bifenilo), 4'-(3-hidroxycarbamimidoilo-1,1'-bifenilo), 4'-(4-amino-2-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(3-carbamoil-1,1'-bifenilo), 4'-(5-ciano-2,3-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciano-4,5-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(3,4,5-trimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-cianometil-4,5-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-fluoro-5-ciano-1,1'-bifenilo), 4'-(2'-fluoro-3,4-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(3-carbamoil-4-ciano-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciano-4-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2'-fluoro-4-metilsulfonylamino-1,1'-bifenilo), 4'-(2'-fluoro-3-metilsulfonylamino-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciano-2'-fluoro-1,1'-bifenilo), 4'-(2-cloro-5-ciano-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciano-4-trifluorometil-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metil-3-(N-metil-N-metilsulfonylamino)-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metil-4-(N-metil-N-metilsulfonylamino)-1,1'-bifenilo), 4'-(4-metilsulfonyl-1,1'-bifenilo), 4'-(3-metilsulfonylamino-1,1'-bifenilo), 4'-(4-amino-2-metil-1,1'-bifenilo), 4'-(5-ciano-2-metil-1,1'-bifenilo), 4'-(5-ciano-2-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(3-ciano-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciano-3-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metil-3-metilsulfonylamino-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metil-3-acetilamino-1,1'-bifenilo), 4-(2-cloro-6-metoxipirimidin-5-il)fenilo, 4-(2-etoxipiridin-5-il)fenilo, 4-(2-isopropoxipiridin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxi-6-metilpiridina-5-il)fenilo, 4-(2-metoxi-pirimidin-4-il)-3-clorofenilo, 4-(2,6-dimetilpiridin-5-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxi-pirimidina-5-il)-3-clorofenilo, 4-(4-metoxi-piridin-3-il)-3-metoxifenilo, 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metoxifenilo, 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-clorofenilo, 4-(4,6-dimetoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(3,6-dimetoxi-piridazin-5-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metoxifenilo, 4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-3-fluorofenilo, 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-fluorofenilo, 4-(3,6-dimetoxi-piridazin-5-il)-3-fluorofenilo, 4-(4,6-dimetoxi-pirimidina-5-il)fenilo, 4-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-3-metoxifenilo, 4-(3-metoxi-piridin-4-il)fenilo, 4-(4-metoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(2-metoxi-pirimidin-3-il)fenilo, 3-metoxi-2-(2-metoxifenil)piridin-5-ilo, 3-metoxi-2-(5-ciano-2-metoxifenil)piridin-5-ilo, 3-metoxi-2-(2,4-dimetoxifenil)piridin-5-ilo, 2-(2,4-dimetoxifenil)piridin-5-ilo, 1-(2-ciano-4-trifluorometil)piperidin-4-ilo, 1-(2-nitro-4-trifluorometil)piperidin-4-ilo, 1-(2-metoxi-4-trifluorometil)piperidin-4-ilo;

R³ es H, ciano, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, alcoxialquilo, acetilo, arilsulfonylo;

R³ es H o alquilo C₁-C₄;

35 R⁴ es H, ciano, alquilo C₁-C₄.

Compuestos preferidos de la fórmula Id-1b' son los de la fórmula Id-1g:



Id-1g

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

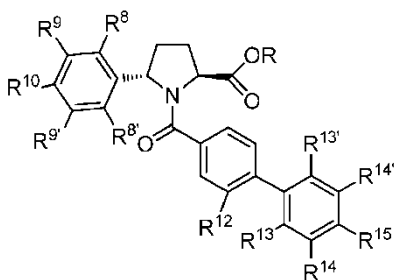
R es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I;

40 R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente fluoro, cloro, bromo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo preferiblemente fenilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, haloalcoxi preferiblemente OCF₃ o OCHF₂, heterociciloxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, cicloalquiloalcoxicarbonilo, heterocicilalcoxicarbonilo, arilalcoxicarbonilo, heteroarilalcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, heterocicilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, arilalquiloalcoxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, heterocicilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino,

alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, o uno o más de R⁸ y R⁹, o R⁹ y R¹⁰, o R¹⁰ y R⁹, o R⁹ y R⁸ forman un alquilendioxi grupo o un grupo haloalquilendioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R⁸ y R⁹, o R⁹ y R¹⁰, o R¹⁰ y R⁹, o R⁹ y R⁸ forman juntos un cicloalquilo, arilo, heterocicloalilo o resto heteroarilo fusionado al grupo fenilo al que están unidos, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre halo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquiloxi, alquilamino, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino u oxo, preferiblemente R⁸, R⁹, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente fluoro, cloro, bromo, ciano, alquilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, cicloalquilo, arilo preferiblemente fenilo, heteroarilo, hidroxilo, haloalcoxi preferiblemente OCF₃ u OCHF₂, alquilamino, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilamino, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, o uno o más de R⁹ y R⁹, o R⁹ y R¹⁰, o R¹⁰ y R⁹, o R⁹ y R⁸ forman un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilendioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, haloalcoxilo, más preferiblemente R⁸, R⁸, R⁹, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente bromo, fluoro o cloro, ciano, alquilo C₁-C₄ preferiblemente metilo, arilo preferiblemente fenilo, alcoxi preferiblemente metoxi, aún más preferiblemente R⁸, R⁹, R⁹, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente bromo, flúor o cloro, alquilo preferiblemente metilo, aún más preferiblemente R⁸ es Br, Cl o F, preferiblemente Cl y R⁸, R⁹, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H o F, o R⁹ es Cl o F y R⁸, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son H, o R⁹ y R⁹ son F y R⁸, R⁸ y R¹⁰ son H, o R¹⁰ es Cl o F y R⁸, R⁸, R⁹ y R⁹ son H, incluso más preferiblemente R⁸ es Br, Cl o F y R⁹, R⁹, R⁹ y R¹⁰ son H, o R⁸ y R⁹ son F y R⁸, R⁹ y R¹⁰ son H, o R⁸ y R¹⁰ son F y R⁸, R⁹ y R⁹ son H;

R¹¹, R¹¹, R¹², R¹² y R¹⁶ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y flúor más preferiblemente cloro, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi preferiblemente -OCF₃ o -OCHF₂, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, heterociciloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, alquiloxycarbonilo, aminoalquilalcoxycarbonilo, cicloalquiloxyoxycarbonilo, heterociciloxyoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, heterocicilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, heterocicilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, o uno o más de R¹¹ y R¹², o R¹² y R¹⁶, o R¹⁶ y R¹², o R¹² y R¹¹ forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R¹¹ y R¹², o R¹² y R¹⁶, o R¹⁶ y R¹², o R¹² y R¹¹ formar juntos un resto cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo fusionado al grupo fenilo al que están unidos, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre halo preferiblemente cloro o flúor, ciano, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterocicilo, arilo opcionalmente sustituido con un grupo cloro o metilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxilo, alcoxialcoxilo, haloalcoxilo preferiblemente trifluorometoxilo, 1,1,1-trifluoroetiloxilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi preferiblemente ciclopropilmetiloxi, ariloxi, aralquiloxi opcionalmente sustituido con un flúor, amino, alquilamino, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilalquiloxi preferiblemente carbamoilamino carbamoilmetiloxi, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo preferiblemente fenilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino y oxo, preferiblemente R¹¹, R¹¹, R¹², R¹² y R¹⁶ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y fluoro más preferiblemente cloro, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi preferiblemente -OCF₃ o -OCHF₂, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, heterociciloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo,

- arilsulfamoilo, heteroarolsulfamoilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarolsulfonilamino, o uno o más de R¹¹ y R¹², o R¹² y R¹⁶, o R¹⁶ y R¹², o R¹² y R¹¹ forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R¹¹ y R¹², o R¹² y R¹⁶, o R¹⁶ y R¹², o R¹² y R¹¹ forman juntos una unidad estructural arilo o heteroarilo fusionado al grupo fenilo al que están unidos, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferiblemente cloro o flúor, ciano, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterocicilo, arilo opcionalmente sustituido con un grupo cloro o metilo, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcóxilo, alcoxialcoxilo, haloalcoxilo preferiblemente 1,1,1-trifluoroetiloxi, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, preferiblemente ciclopropilmetiloxi, ariloxi, aralquilo, opcionalmente sustituido con un flúor, amino, alquilamino, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, alquilcarbonoilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino preferiblemente carbamoilmetiloxi, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo preferiblemente fenilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino y oxo, más preferiblemente R¹¹, R¹¹, R¹², R¹² y R¹⁶ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y flúor, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, heterocicilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, alcóxilo, haloalcoxilo preferiblemente OCF₃ u OCHF₂, alcoxialcoxilo, ariloxi, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, o uno o más de R¹¹ y R¹², o R¹² y R¹⁶, o R¹⁶ y R¹², o R¹² y R¹¹ forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R¹¹ y R¹², o R¹² y R¹⁶, o R¹⁶ y R¹², o R¹² y R¹¹ forman juntos una unidad estructural arilo, o heteroarilo fusionado al grupo fenilo al que están unidos, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo preferiblemente cloro o flúor, ciano, alquilo preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, cianometilo, cicloalquilo, heterocicilo, alcoxi preferiblemente metoxi, etoxi, isopropoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, cicloalquilalquilo, ariloxi, aralquilo, opcionalmente sustituido por un flúor, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, aún más preferiblemente R¹¹, R¹¹, R¹², R¹² y R¹⁶ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y flúor, ciano, nitro, alquilo preferiblemente metilo, etilo, isopropilo o isobutilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, cicloalquilo preferiblemente ciclohexilo, heterocicilo preferiblemente pirrolidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, arilo preferiblemente fenilo, heteroarilo preferiblemente tiofenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, aralquilo preferiblemente bencilo, alcoxi preferiblemente metoxi, etoxi o isopropiloxi, cicloalquilalquilo, arilalquilo preferiblemente benciloxi, feniloxi o 3,3-difenilpropan-1-oxi, heteroarilalquilo preferiblemente piridilmetiloxi o piridiletiloxi, ariloxialquilo preferiblemente fenoximetilo, heteroariloxialquilo preferiblemente piridiloximetilo, o dos sustituyentes forman un grupo haloalquilendioxi, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo preferiblemente cloro o flúor, ciano, alquilo preferiblemente metilo, haloalquilo preferiblemente trifluorometilo, alcoxi preferiblemente metoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, alcoxialquilo preferiblemente metoximetilo, alcoxialcoxi preferiblemente 2-metoxietoxi, cicloalquilalquilo preferiblemente ciclopropilmetiloxi, ariloxi preferiblemente fenoxilo, aralquilo, opcionalmente sustituido con un flúor, preferiblemente benciloxi, 4-fluorobenciloxi, amino, alquilcarbonilamino preferiblemente acetilamino, alquilsulfonilo preferiblemente metilsulfonilo, alquilsulfonilamino preferiblemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonilo)aminado.
- 40 Compuestos preferidos de fórmula Id-1g son los de fórmula Id-1h1:



Id-1h1

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

R es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I;

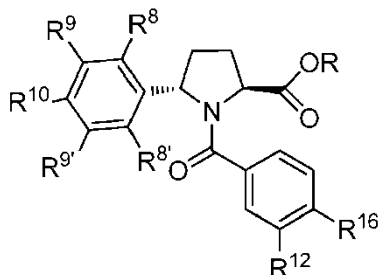
R⁸, R⁸, R⁹, R⁹ y R¹⁰ son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula Id-1g;

- 45 R¹² es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula Id-1g, preferiblemente R¹² es H, flúor, cloro, metilo, CF₃, nitro, ciano, metoxi o ciclopropilmetiloxi;

R¹³, R¹³, R¹⁴, R¹⁴ y R¹⁵ son como se definen anteriormente con respecto a la fórmula Id-1g, preferiblemente R¹³, R¹⁴, R¹⁴ y R¹⁵ son H y R¹³ es cloro, ciano, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, cianometilo, metoxi, isopropoxi, isobutiloxi,

OCF₃, ciclopropilmetiloxi, fenoxi, ciclopropilmetiloxi, benciloxi, (4-fluorobencil)oxi, metoximetilo, 2-metoxietoxi, carbamoilmetiloxi o R¹³, R^{13'}, R^{14'} y R¹⁵ son H y R¹⁴ es cloro, metilsulfonilamino, o R¹³, R^{13'}, R^{14'} y R¹⁴ son H y R¹⁵ es cloro, metilsulfonilamino, R^{13'}, R^{14'} y R¹⁴ son H y R¹³ y R¹⁵ son a) seleccionados independientemente entre cloro o metoxi, o b) ambos F, o c) R¹³ es F y R¹⁵ es metoxi, o d) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es F, o e) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es acetilamino, o f) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es amino, o g) R¹³ es ciano y R¹⁵ es metoxi, o h) R¹³ es cloro y R¹⁵ es ciano, o i) R¹³ es ciano y R¹⁵ es trifluorometilo, o j) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es (N-metil-N-metilsulfonilo)amino o R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ son H y ambos R¹³ y R^{13'} son metoxi, o R¹³, R^{13'} y R¹⁵ son H y tanto R¹⁴ como R^{14'} son flúor, metoxi o R¹³, R^{13'} y R^{14'} son H y a) R¹⁴ forma junto con R¹⁵ un resto fenilo fusionado al anillo de fenilo al que están unidos, o b) ambos R¹⁴ y R¹⁵ son metoxi, o R¹³, R^{14'} y R¹⁵ son H y R¹³ y R¹⁴ son a) ambos metoxilo, o b) R¹³ es metilo y R¹⁴ es metilsulfonilamino, o c) R¹³ es metoxi y R¹⁴ es ciano, o d) R¹³ es metilo y R¹⁴ es amino, o R^{13'}, R^{14'} y R¹⁵ son H y R¹³ y R^{14'} son a) ambos metoxi, o b) R¹³ es metoxi y R^{14'} es ciano, o c) R¹³ es metilo y R^{14'} es ciano, o R¹³ y R¹⁴ son H y R^{13'}, R^{14'} y R¹⁵ son metoxi, o R¹⁴ y R¹⁵ son H y R¹³, R^{13'} y R^{14'} son metoxi, o R¹³ y R¹⁴ son metoxi y R^{13'} y R¹⁵ son H y R^{14'} es ciano, o R¹⁴ y R¹⁵ son metoxi y R¹³ y R^{14'} son H y R^{13'} es ciano, o R¹³ y R^{13'} son H y R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ son metoxi, más preferiblemente R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ son H y R¹³ es cloro, ciano, trifluorometilo, metoxi, isopropoxi, ciclopropilmetiloxi o R¹³, R^{13'}, R^{14'} y R¹⁵ son H y R¹⁴ es cloro, o R¹³, R^{13'}, R^{14'} y R¹⁴ son H y R¹⁵ es cloro, metilsulfonilamino o R¹³, R¹⁴ y R^{14'} son H y R¹³ y R¹⁵ son a) seleccionados independientemente de cloro o metoxi, o b) ambos F, o c) R¹³ es F y R¹⁵ es metoxi, o d) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es F, o e) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es acetilamino, o f) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es amino, o g) R¹³ es ciano y R¹⁵ es metoxi, o h) R¹³ es cloro y R¹⁵ es ciano, o i) R¹³ es ciano y R¹⁵ es trifluorometilo, o j) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es (N-metil-N-metilsulfonilo)amino, o R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ son H y ambos R¹³ y R^{13'} son metoxi, o R¹³, R^{13'} y R^{14'} son H y a) R¹⁴ forma junto con R¹⁵ un resto fenilo fusionado al anillo de fenilo al que están unidos, o b) ambos R¹⁴ y R¹⁵ son metoxi, o R¹³, R^{14'} y R¹⁵ son H y R¹³ y R¹⁴ son a) ambos metoxi, o b) R¹³ es metilo y R¹⁴ es metilsulfonilamino, o c) R¹³ es metoxi y R¹⁴ es ciano, o d) R¹³ es metilo y R¹⁴ es amino, o R^{13'}, R^{14'} y R¹⁵ son H y R¹³ y R^{14'} son a) ambos metoxilo, o b) R¹³ es metoxilo y R^{14'} es ciano, o c) R¹³ es metilo y R^{14'} es ciano, o R¹³ y R¹⁴ son H y R^{13'}, R^{14'} y R¹⁵ son metoxi, o R¹⁴ y R¹⁵ son H y R¹³, R^{13'} y R^{14'} son metoxi, o R¹³ y R¹⁴ son metoxi y R^{13'} y R¹⁵ son H y R^{14'} es ciano, o R¹⁴ y R¹⁵ son metoxi y R¹³ y R^{14'} son H y R^{13'} es ciano, o R¹³ y R^{13'} son H y R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ son metoxi.

Otros compuestos preferidos de fórmula Id-1g son los de fórmula Id-1h':



Id-1h'

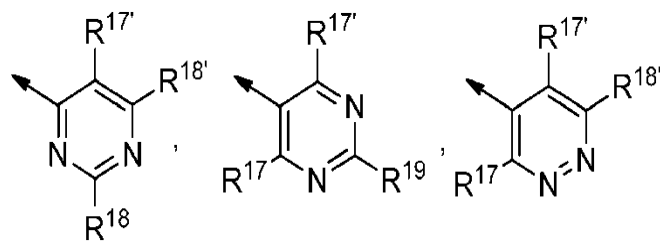
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

R es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I;

30 R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula Id-1g;

R¹² es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula Id-1g, preferiblemente R¹² es H, flúor, cloro, metilo, CF₃ o metoxi más preferiblemente R¹² es H o metoxi;

R¹⁶ se selecciona del grupo de unidades estructurales heteroarilo que consiste en:



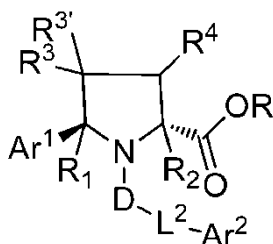
35 en donde

la flecha marca el punto de unión al anillo de fenilo;

R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸, R^{18'} y R¹⁹ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y flúor, ciano, alquilo preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi preferiblemente metoxi, etoxi, isopropiloxi, haloalcoxi preferiblemente OCF₃, OCHF₂ o 1,1,1-trifluoroetiloxi, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, alcoxialquilo preferiblemente metoximetilo, cicloalquilalquiloxi preferiblemente ciclopropilmetiloxilo, aralquiloxi preferiblemente benciloxi, haloalcoxialquilo, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, preferiblemente metilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino preferiblemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonilo)amino, haloalquilsulfonilamino, preferiblemente R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y flúor, ciano, alquilo preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, haloalquilo preferiblemente CF₃, alcoxi preferiblemente metoxi, etoxi, isopropiloxi, haloalcoxi preferiblemente OCF₃, OCHF₂ o 1,1,1-trifluoroetiloxi, alcoxialquilo preferiblemente metoximetilo, aralquiloxi preferiblemente benciloxi, amino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo preferiblemente metilsulfonilo, alquilsulfonilamino preferiblemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, más preferiblemente R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro, alcoxi preferiblemente metoxi, incluso más preferiblemente R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro, alcoxi preferiblemente metoxi;

Compuestos preferidos de fórmula Id-1h' son aquellos en los que R¹⁶ se selecciona de 2-2-metoxipirimidin-4-ilo, 2,4-dibenciloxipirimidin-5-ilo, 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilo, 3,6-dimetoxipiridazina-5-ilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2-metoxipirimidin-3-ilo.

Otros compuestos preferidos son los de fórmula Ie-1b':



Ie-1b'

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

R² y R son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula I;

R¹ es H;

D es C=O;

L² es enlace sencillo;

Ar¹ es un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, o un grupo alquilo C₃-C₆ lineal o ramificado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxilo, amino, alquilamino, carboxilo, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxilo, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino o dos sustituyentes forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi, cada uno de dichos sustituyentes arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre halo, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, preferiblemente, Ar¹ es un arilo de 5 a 6 miembros, preferiblemente fenilo, grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros, preferiblemente piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isopropilo, isobutilo o isopentilo, cada uno de dichos grupos fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, ciclohexilo o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo preferiblemente bromo, cloro o flúor, ciano, alquilo C₁-C₄ preferiblemente metilo, alcoxi C₁-C₄ preferiblemente metoxilo, arilo preferiblemente fenilo, aún más preferiblemente Ar¹ es arilo preferiblemente fenilo, ciclohexilo, isobutilo o isopentilo, estando dicho grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo preferiblemente bromo, cloro o flúor, ciano, metilo, fenilo o metoxi, aún más preferiblemente Ar¹ es fenilo, ciclohexilo, isobutilo, 2-clorofenilo, 2-toluido, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 2-cianofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 1,1'-bifenil-2-ilo, 4-cianofenilo, incluso más preferiblemente Ar¹ es isobutilo, ciclohexilo, fenilo, 2-clorofenilo, 2-toluido, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, aún más preferiblemente Ar¹ es isobutilo, 2-

clorofenilo, 2-toluido, 2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-bromofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo;

Ar² es un arilo o heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo monocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, benzoxazol-2-il heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, alcoxialcoxilo, cicloalquioxilo, cicloalquilalquioxilo, heterociclioxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, arilalquioxilo, heteroarilalquioxilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, amino, alquilamino, arilcarbonilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, oxo, o dos sustituyentes forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi, o condensados al grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo pueden ser una o más unidades estructurales arilo o heteroarilo, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido con un grupo cloro o metilo, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxialcoxilo, haloalcoxilo, cicloalquioxilo, cicloalquilalquioxilo, ariloxilo, aralquilo opcionalmente sustituido con un flúor o un grupo alquilo o cicloalquilo, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxycarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, arilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, oxo, alcoxialcoxi, alcoxialquilo y haloalcoxialquilo; preferiblemente Ar² es un grupo arilo o heteroarilo preferiblemente piridilo, pirazinilo, cicloalquilo, heterociclilo o alquilo C₂-C₆, cada uno de cada uno de dichos grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupo(s) seleccionado(s) preferiblemente de halo cloro y flúor, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, alcoxilo, haloalcoxilo preferiblemente OCF₃ u OCHF₂, alcoxialcoxilo, ariloxilo, alcoxialquilo, arilalquioxilo, heteroarilalquioxilo, cicloalquilalquioxilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo o dos sustituyentes de un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilendioxi, o condensados con el grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo pueden ser una unidad estructural arilo, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre halo preferiblemente cloro o flúor, ciano, nitro, alquilo preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, haloalquilo preferiblemente CF₃, cianometilo, alcoxi preferiblemente metoxi, etoxi, isopropoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, cicloalquilalquilo, ariloxi, aralquilo opcionalmente sustituido con un flúor o alquilo o cicloalquilo, amino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamimidoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, aún más preferiblemente Ar² es un arilo preferiblemente fenilo, heteroarilo preferiblemente piridilo, heterociclilo preferiblemente piperidinilo, grupo alquilo C₂-C₆ preferiblemente isobutilo, cada uno de dichos grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo preferiblemente cloro y flúor, ciano, nitro, alquilo, preferiblemente metilo, heterociclilo preferiblemente pirrolidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, arilo preferiblemente fenilo, heteroarilo preferiblemente piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, alcoxi preferiblemente metoxi, etoxi o isopropiloxi, alcoxialquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo preferiblemente benciloxi, feniloxi o 3,3-difenilpropan-1-oxi, heteroarilalquilo preferiblemente piridilmetiloxi o piridiletiloxilo, ariloxialquilo preferiblemente fenoximetilo, heteroariloxialquilo preferiblemente piridiniloximetilo, arilcarbonilo preferiblemente fenilacetilo, o dos sustituyentes forman un grupo haloalquilendioxi, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre halo preferiblemente cloro o flúor, más preferiblemente flúor, ciano, nitro, alquilo preferiblemente metilo, cicloalquilo, alcoxi preferiblemente metoxilo, isopropiloxilo, isobutiloxilo, cicloalquilalquioxilo preferiblemente ciclopropilmetiloxilo, alcoxialquilo preferiblemente metoximetilo, alcoxialcoxilo preferiblemente 2-metoxietoxilo, ariloxilo preferiblemente fenoxilo, aralquilo opcionalmente sustituido con un flúor, preferiblemente benciloxilo o 4-fluorobenciloxilo, amino, alquilcarbonilamino, preferiblemente acetilamino, alquilsulfonilo, preferiblemente metilsulfonilalquilsulfonilamino, preferiblemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, aún más preferiblemente Ar² es un biarilo que consiste en dos unidades estructurales arilo de 6 miembros preferiblemente bifenilo, más preferiblemente un bifenilo unido a L² en la posición 4' y monosustituido en la posición 2, o Ar² es un heterobiarilo que consiste en una unidad estructural arilo de 6 miembros y una unidad estructural heteroarilo de 6 miembros o dos unidades estructurales heteroarilo de 6 miembros, estando dicho heterobitarilo unido a L² en la unidad estructural arilo o heteroarilo y siendo preferiblemente fenilpiridilo, pirimidinilfenilo, piridazinilfenilo, pirazinilfenilo, o Ar² es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre arilalquilo, ariloxialquilo, arilcarbonilo, estando cada uno de dichos grupos biarilo, heterobitarilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados preferiblemente de halo cloro o flúor, ciano, nitro, alquilo preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, alcoxi preferiblemente metoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, cicloalquilalquilo, ariloxi preferiblemente fenoxilo, aralquilo opcionalmente sustituido con un flúor preferiblemente benciloxi o 4-fluorobenciloxi, amino, alquilcarbonilamino, preferiblemente acetilamino, alquilsulfonilamino, preferiblemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, o Ar² es un anillo de piperidinilo unido a L² en la posición 4 y N sustituido con una unidad estructural fenilo, 4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo o benzoxazol-2-ilo, dicha unidad estructural fenilo está sustituida adicionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo preferiblemente cloro y flúor, ciano, nitro, alquilo preferiblemente metilo, haloalquilo preferiblemente CF₃, alcoxi preferiblemente metoxi,

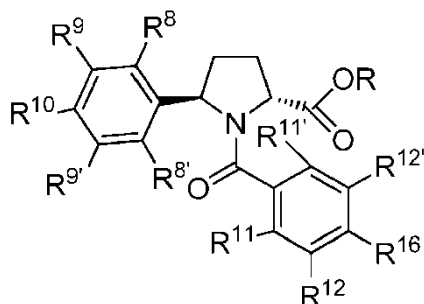
heterociclisulfonilo preferiblemente (piperidin-1-il)sulfonilo, (morfolin-4-il)sulfonilo, alquilsulfanoilo preferiblemente metilsulfonilamino, dietilaminosulfonilo, incluso más preferiblemente Ar² es 4'-(2-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metil-1,1'-bifenilo), 4'-(2-fluoro-1,1'-bifenilo), 4'-(4-cloro-1,1'-bifenilo), 4'-(2-cloro-1,1'-bifenilo), 4'-(2-cloro-2'-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-(2-metoxietoxi)-1,1'-bifenilo), 4'-(2-(metoximetil)-1,1'-bifenilo), 4'-(4-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(4-ciano-1,1'-bifenilo), 4'-(3-cloro-1,1'-bifenilo), 4'-(2-cloro-1,1'-bifenilo), 4'-(4-metilsulfonilamino-1,1'-bifenilo), 4'-(2-trifluorometoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-isopropoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciclopropilmetiloxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciano-1,1'-bifenilo), 4'-(2,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2,4-dicloro-1,1'-bifenilo), 4'-(2-trifluorometil-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metoxi-4-cloro-1,1'-bifenilo), 4'-(2,4-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4-(2,2'-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4-(naftaleno)-2-il)fenilo, 5-(2-fenil)piridilo, 4-ciclohexilfenilo, 4-bencilfenilo, 4-(3-tienil)fenilo, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(2-metoxipiridina)-3-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(2-(2-metoxietoxi)-piridin-3-il)fenilo, 4-(pirimidin-2-il)fenilo, 4-(pirimidin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxipirimidina-5-il)-3-metoxifenilo, 4-(2,4-dimetoxipirimidin-6-il)fenilo, 4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)fenilo, (4-benciloxi)fenilo, 4-fenoxifenilo, (3-fenetiloxi)fenilo, (4-fenetiloxi)fenilo, (4-fenoximetil)fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo preferiblemente cloro o flúor, más preferiblemente flúor, alquilo preferiblemente metilo, alcoxi preferiblemente metoxi, o Ar² es 4'-(2,4-difluoro-1,1'-bifenilo), 4'-(3'-metil-1,1'-bifenilo), 4'-(3'-fluoro-1,1'-bifenilo), 4'-(2-fluoro-4-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(4-fluoro-2-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2,3-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(3,4-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2,3,4-trimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2,3,6-trimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(3,5-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2,5-dimetoxilo)1,1'-bifenilo, 4'-(2-isopropil-1,1'-bifenilo), 4'-(2,2'-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2'-fluoro,2-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-etil-1,1'-bifenilo), 4'-(4-propil-1,1'-bifenilo), 4'-(4-tert-butilo-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metoxi-4-metilsulfonilamino-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metoxi-4-acetilamino-1,1'-bifenilo), 4'-(3-hidroxicarbamimidoil-1,1'-bifenilo), 4'-(4-amino-2-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(3-carbamoil-1,1'-bifenilo), 4'-(5-ciano-2,3-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciano-4,5-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(3,4,5-trimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-cianometil-4,5-dimetoxilo-1,1'-bifenilo), 4'-(2-fluoro-5-ciano-1,1'-bifenilo), 4'-(2'-fluoro-3,4-dimetoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(3-carbamoil-4-ciano-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciano-4-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2'-fluoro-4-metilsulfonilamino-1,1'-bifenilo), 4'-(2'-fluoro-3-metilsulfonilamino-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciano-2'-fluoro-1,1'-bifenilo), 4'-(2-cloro-5-ciano-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciano-4-trifluorometil-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metil-3-(N-metil-N-metilsulfonil) amino-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metil-4-(N-metil-N-metilsulfonil)amino-1,1'-bifenilo), 4'-(4-metilsulfonil-1,1'-bifenilo), 4'-(3-metilsulfonilamino-1,1'-bifenilo), 4'-(4-amino-2-metil-1,1'-bifenilo), 4'-(5-ciano-2-metil-1,1'-bifenilo), 4'-(5-ciano-2-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(3-ciano-1,1'-bifenilo), 4'-(2-ciano-3-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metil-3-metilsulfonilamino-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metil-3-acetilamino-1,1'-bifenilo), 4-(2-cloro-6-metoxipirimidina)-5-il) fenilo, 4-(2-etoxipiridin-5-il)fenilo, 4-(2-isopropoxipiridin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxi-6-metilpiridin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxi-pirimidin-4-il)-3-clorofenilo, 4-(2,6-dimetilpiridin-5-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxi-pirimidin-5-il)-3-clorofenilo, 4-(4-metoxi-piridin-3-il)-3-metoxifenilo, 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metoxifenilo, 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-clorofenilo, 4-(4,6-dimetoxi-piridin-3-il) fenilo, 4-(3,6-dimetoxi-piridazin-5-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metoxifenilo, 4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-3-fluorofenilo, 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-fluorofenilo, 4-(3,6-dimetoxi-piridazin-5-il)-3-fluorofenilo, 4-(4,6-dimetoxi-pirimidin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-3-metoxifenilo, 4-(3-metoxi-piridin-4-il)fenilo, 4-(4-metoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(2-metoxi-pirimidin-3-il)fenilo, 3-metoxi-2-(2-metoxifenil)piridin-5-ilo, 3-metoxi-2-(5-ciano-2-metoxifenil)piridin-5-ilo, 3-metoxi-2-(2,4-dimetoxifenil)piridin-5-ilo, 2-(2,4-dimetoxifenil)piridin-5-ilo, 1-(2-ciano-4-trifluorometil) piperidin-4-ilo, 1-(2-nitro-4-trifluorometil)piperidin-4-ilo, 1-(2-metoxi-4-trifluorometil)piperidin-4-ilo;

R³ es H, ciano, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, alcoxialquilo, acetilo, arilsulfonilo;

R³ es H o alquilo C₁-C₄;

R₄ es H, ciano, alquilo C₁-C₄.

Compuestos preferidos de fórmula Ie-1b' son los de fórmula Ie-1g:



45

Ie-1g

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

R es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I;

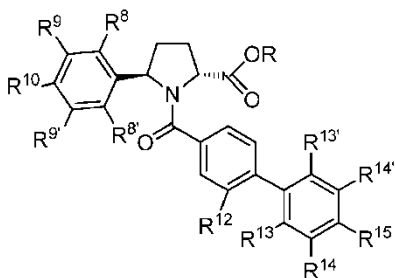
5 R⁸, R⁸, R⁹, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente fluoro, cloro, bromo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo preferiblemente fenilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, haloalcoxi preferiblemente OCF₃ o OCHF₂, heterociciloxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heterociciloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, heterocicilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, arilalquiloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, heterocicilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonil sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, o uno o más de R⁸ y R⁹, o R⁹ y R¹⁰, o R¹⁰ y R⁹, o R⁹ y R⁸ forman un alquilendioxi grupo o un grupo haloalquilendioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R⁸ y R⁹, o R⁹ y R¹⁰, o R¹⁰ y R⁹, o R⁹ y R⁸ forman juntos un cicloalquilo, arilo, heterocicloalilo o grupo heteroarilo fusionado al grupo fenilo al que están unidos, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre halo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquiloxi, alquilamino, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino u oxo, preferiblemente R⁸, R⁸, R⁹, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente fluoro, cloro, bromo, ciano, alquilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, cicloalquilo, arilo preferiblemente fenilo, heteroarilo, hidroxilo, haloalcoxi preferiblemente OCF₃ o OCHF₂, alquilamino, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilamino, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, o uno o más de R⁸ y R⁹, o R⁹ y R¹⁰, o R¹⁰ y R⁹, o R⁹ y R⁸ forman un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilendioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxilo, más preferiblemente R⁸, R⁸, R⁹, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente bromo, fluoro o cloro, ciano, alquilo C₁-C₄ preferiblemente metilo, arilo preferiblemente fenilo, alcoxi preferiblemente metoxi, aún más preferiblemente R⁸, R⁹, R⁹, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente bromo, fluoro o cloro, alquilo preferiblemente metilo, aún más preferiblemente R⁸ es Br, Cl o F, preferiblemente Cl y R⁸, R⁹, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H o F, o R⁹ es Cl o F y R⁸, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son H, o R⁹ y R⁹ son F y R⁸, R⁸ y R¹⁰ son H, o R¹⁰ es Cl o F y R⁸, R⁹, R⁹ y R⁹ son H, incluso más preferiblemente R⁸ es Br, Cl o F y R⁸, R⁹, R⁹ y R¹⁰ son H, o R⁸ y R⁹ son F y R⁸, R⁹ y R¹⁰ son H, o R⁸ y R¹⁰ son F y R⁸, R⁹ y R⁹ son H;

40 R¹¹, R¹¹, R¹², R¹² y R¹⁶ se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y fluoro más preferiblemente cloro, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferiblemente CF₃ o CHF₂, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi preferiblemente -OCF₃ o -OCHF₂, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, heterociciloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminoalquilalcoxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heterociciloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, heterocicilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, heterocicilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, o uno o más de R¹¹ y R¹², o R¹² y R¹⁶, o R¹⁶ y R¹², o R¹² y R¹¹ forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R¹¹ y R¹², o R¹² y R¹⁶, o R¹⁶ y R¹², o R¹² y R¹¹ forman juntos un resto cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo condensado con el grupo fenilo al que están unidos, cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferiblemente cloro o fluoro, ciano, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido por uno un cloro o un grupo metilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, haloalcoxi preferiblemente trifluorometoxi, 1,1,1-trifluoroetiloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi preferiblemente ciclopropilmetiloxi, ariloxi, aralquiloxi opcionalmente sustituido por uno fluoro, amino, alquilamino, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilalquiloxi, carbamoilamino preferiblemente carbamoilmetiloxi, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo preferiblemente fenilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino y oxo, preferiblemente R¹¹, R¹¹, R¹², R¹² y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre H,

halo, preferentemente cloro y flúor, más preferiblemente cloro, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferiblemente CF_3 o CHF_2 , cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi preferiblemente $-\text{OCF}_3$ o $-\text{OCHF}_2$, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, heterociciloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxilocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, o uno o más de R^{11} y R^{12} , o R^{12} y R^{16} , o R^{16} y R^{12} , o R^{12} y R^{11} forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos,

o uno o más de R^{11} y R^{12} , o R^{12} y R^{16} , o R^{16} y R^{12} , o R^{12} y R^{11} forman conjuntamente una unidad estructural arilo o heteroarilo fusionado al grupo fenilo al que están unidos, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido mediante uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferiblemente cloro o flúor, ciano, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido con un grupo cloro o metilo, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, haloalcoxi preferiblemente 1,1,1-trifluoroetiloxi, alcoxialquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi preferiblemente ciclopropilmetiloxi, ariloxi, aralquiloxi opcionalmente sustituido con un flúor, amino, alquilamino, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquiloxi, preferiblemente carbamoilmetiloxi carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxycarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo preferiblemente fenilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino y oxo, más preferiblemente R^{11} , R^{11} , R^{12} , R^{12} y R^{16} se seleccionan independientemente entre H, halo, preferentemente cloro y fluoro, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferiblemente CF_3 o CHF_2 , heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, preferiblemente OCF_3 u OCHF_2 , alcoxialcoxi, ariloxilo, cicloalquilalquiloxilo, arilalquiloxilo, heteroarilalquiloxilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo o uno o más de R^{11} y R^{12} , o R^{12} y R^{16} , o R^{16} y R^{12} , o R^{12} y R^{11} forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R^{11} y R^{12} , o R^{12} y R^{16} , o R^{16} y R^{12} , o R^{12} y R^{11} forman juntos una unidad estructural arilo o heteroarilo fusionado al grupo fenilo al que están unidos, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre halo preferiblemente cloro o flúor, ciano, alquilo preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi preferiblemente metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, cicloalquilalquiloxilo, ariloxilo, aralquiloxilo opcionalmente sustituido con un flúor, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamimidoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, aún más preferiblemente R^{11} , R^{11} , R^{12} , R^{12} y R^{16} se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y flúor, ciano, nitro, alquilo preferiblemente metilo, etilo, isopropilo o isobutilo, haloalquilo preferiblemente CF_3 o CHF_2 , cicloalquilo preferiblemente ciclohexilo, heterociclilo preferiblemente pirrolidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, arilo preferiblemente fenilo, heteroarilo preferible y tiofenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, aralquilo preferiblemente bencilo, alcoxi preferiblemente metoxi, etoxi o isopropiloxi, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi preferiblemente benciloxi, fenetiloxi o 3,3-difenilpropan-1-oxi, heteroarilalquiloxi preferiblemente piridilmetiloxi o piridiletiloxi, ariloxialquilo preferiblemente fenoximetilo, heteroariloxialquilo preferiblemente piridiloximetilo, o dos sustituyentes forman un grupo haloalquilendioxi, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo preferiblemente cloro o flúor, ciano, alquilo preferiblemente metilo, haloalquilo preferiblemente trifluorometilo, alcoxi preferiblemente metoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, alcoxialquilo preferiblemente metoximetilo, alcoxialcoxi preferiblemente 2-metoxietoxi, cicloalquilalquiloxi preferiblemente ciclopropilmetiloxilo, ariloxilo preferiblemente fenoxilo, aralquiloxilo opcionalmente sustituido con un flúor, preferiblemente benciloxilo, 4-fluorobenciloxilo, amino, alquilcarbonilamino preferiblemente acetilamino, alquilsulfonilo preferiblemente metilsulfonilo, alquilsulfonilamino preferiblemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil) amino.

Compuestos preferidos de fórmula Ie-1g son los de fórmula Ie-1h1:



Ie-1h1

50 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

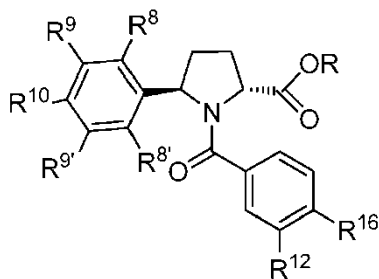
R es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula Ie-1g;

R¹² es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula Ie-1g, preferiblemente R¹² es H, flúor, cloro, metilo, CF₃, nitro, ciano, metoxi o ciclopropilmetiloxi;

- 5 R¹³, R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ son como se definen anteriormente con respecto a la fórmula Ie-1g, preferiblemente R¹³, R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ son H y R¹³ es cloro, ciano, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, cianometilo, metoxi, isopropoxi, isobutiloxi, OCF₃, ciclopropilmetiloxi, fenoxi, ciclopropilmetiloxi, benciloxi, (4-fluorobencil)oxi, metoximetilo, 2-metoxietoxi, carbamoilmetiloxi o R¹³, R^{13'}, R^{14'} y R¹⁵ son H y R¹⁴ es cloro, metilsulfonilamino, o R¹³, R^{13'}, R^{14'} y R¹⁵ son H y R¹⁵ es cloro, metilsulfonilamino, R^{13'}, R^{14'} y R^{14'} son H y R¹³ y R¹⁵ son a) seleccionados independientemente entre cloro o metoxi, o b) ambos F, o c) R¹³ es F y R¹⁵ es metoxi, o d) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es F, o e) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es acetilamino, o f) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es amino, o g) R¹³ es ciano y R¹⁵ es metoxi, o h) R¹³ es cloro y R¹⁵ es ciano, o i) R¹³ es ciano y R¹⁵ es trifluorometilo, o j) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es (N-metil-N-metilsulfonilo)amino o R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ son H y ambos R¹³ y R^{13'} son metoxi, o R¹³, R^{13'} y R¹⁵ son H y tanto R¹⁴ como R^{14'} son flúor, metoxi, o R¹³, R^{13'} y R^{14'} son H y a) R¹⁴ forma junto con R¹⁵ un resto fenilo fusionado al anillo de fenilo al que están unidos, o b) ambos R¹⁴ y R¹⁵ son metoxi, o R¹³, R^{14'} y R¹⁵ son H y R¹³ y R¹⁴ son a) ambos metoxilo, o b) R¹³ es metilo y R¹⁴ es metilsulfonilamino, o c) R¹³ es metoxi y R¹⁴ es ciano, o d) R¹³ es metilo y R¹⁴ es amino, o R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son H y R¹³ y R^{14'} son a) ambos metoxilo, o b) R¹³ es metoxilo y R^{14'} es ciano, o c) R¹³ es metilo y R^{14'} es ciano, o R¹³ y R¹⁴ son H y R^{13'}, R^{14'} y R¹⁵ son metoxi, o R¹⁴ y R¹⁵ son H y R¹³, R^{13'} y R^{14'} son metoxi, o R¹³ y R¹⁴ son metoxi y R^{13'} y R¹⁵ son H y R^{14'} es ciano, o R¹⁴ y R¹⁵ son metoxi y R¹³ y R^{14'} son H y R^{13'} es ciano, o R¹³ y R^{13'} son H y R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ son metoxi, más preferiblemente R¹³, R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ son H y R¹³ es cloro, ciano, trifluorometilo, metoxi, isopropoxi, ciclopropilmetiloxi o R¹³, R^{13'}, R^{14'} y R¹⁵ son H y R¹⁴ es cloro, o R¹³, R^{13'}, R^{14'} y R^{14'} son H y R¹⁵ es cloro, metilsulfonilamino, o R¹³, R¹⁴ y R^{14'} son H y R¹³ y R¹⁵ son a) seleccionados independientemente entre cloro o metoxi, o b) ambos F, o c) R¹³ es F y R¹⁵ es metoxi, o d) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es F, o e) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es acetilamino, o f) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es amino, o g) R¹³ es ciano y R¹⁵ es metoxi, o h) R¹³ es cloro y R¹⁵ es ciano, o i) R¹³ es ciano y R¹⁵ es trifluorometilo, o j) R¹³ es metoxi y R¹⁵ es (N-metil-N-metilsulfonil)amino, o R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ son H y ambos R¹³ y R^{13'} son metoxi, o R¹³, R^{13'} y R^{14'} son H y a) R¹⁴ forma junto con R¹⁵ un resto fenilo fusionado al fenilo anillo al que están unidos, o b) ambos R¹⁴ y R¹⁵ son metoxi, o R¹³, R^{14'} y R¹⁵ son H y R¹³ y R¹⁴ son a) ambos metoxilo, o b) R¹³ es metilo y R¹⁴ es metilsulfonilamino, o c) R¹³ es metoxi y R¹⁴ es ciano, o d) R¹³ es metilo y R¹⁴ es amino, o R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son H y R¹³ y R¹⁴ son a) ambos metoxilo, o b) R¹³ es metoxilo y R^{14'} es ciano, o c) R¹³ es metilo y R^{14'} es ciano, o R¹³ y R¹⁴ son H y R^{13'}, R^{14'} y R¹⁵ son metoxi, o R¹⁴ y R¹⁵ son metoxi, o R¹⁴ y R¹⁵ son H y R¹³, R^{13'} y R^{14'} son metoxi, o R¹³ y R¹⁴ son metoxi y R^{13'} y R¹⁵ son H y R^{14'} es ciano, o R¹⁴ y R¹⁵ son metoxi y R¹³ y R^{14'} son H y R^{13'} es ciano, o R¹³ y R^{13'} son H y R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ son metoxi.

Otros compuestos preferidos de fórmula Ie-1g son aquellos de fórmula Ie-1h':



Ie-1h'

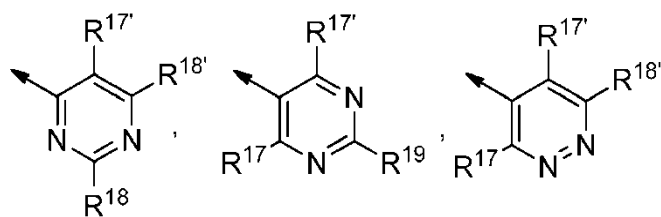
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

- 35 R es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula I;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula Ie-1g;

R¹² es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula Ie-1g, preferiblemente R¹² es H, flúor, cloro, metilo, CF₃ o metoxi más preferiblemente R¹² es H o metoxi;

R¹⁶ se selecciona del grupo de unidades estructurales heteroarilo que consiste en:



en donde

la flecha marca el punto de unión al anillo de fenilo;

- 5 R^{17} , $R^{17'}$, R^{18} , $R^{18'}$ y R^{19} se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y flúor, ciano, alquilo preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, haloalquilo preferiblemente CF_3 o CHF_2 , hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi preferiblemente metoxi, etoxi, isopropiloxi, haloalcoxi preferiblemente OCF_3 , $OCHF_2$ o 1,1,1-trifluoroetiloxi, alcocalcoxi, cicloalquiloxi, alcocalquilo preferiblemente metoximetilo, cicloalquilalquiloxi preferiblemente ciclopropilmetiloxilo, aralquiloxi preferiblemente benciloxi, haloalcoxialquilo, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, preferiblemente metilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino preferiblemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonilo)amino, haloalquilsulfonilamino, preferiblemente R^{17} , $R^{17'}$, R^{18} y R^{19} se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro y flúor, ciano, alquilo preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, haloalquilo preferiblemente CF_3 , alcoxi preferiblemente metoxi, etoxi, isopropiloxi, haloalcoxi preferiblemente OCF_3 , $OCHF_2$ o 1,1,1-trifluoroetiloxi, alcocalquilo preferiblemente metoximetilo, aralquiloxi preferiblemente benciloxi, amino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo preferiblemente metilsulfonilo, alquilsulfonilamino preferiblemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, más preferiblemente R^{17} , $R^{17'}$, R^{18} y R^{19} se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro, alcoxi preferiblemente metoxi, incluso más preferiblemente R^{17} , $R^{17'}$, R^{18} y R^{19} se seleccionan independientemente de H, halo preferiblemente cloro, alcoxi preferiblemente metoxi;

Compuestos preferidos de fórmula Ie-1h' son aquellos en los que R^{16} se selecciona de 2,2-metoxipirimidin-4-ilo, 2,4-dibenciloxipirimidin-5-ilo, 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilo, 3,6-dimetoxipiridazina-5-ilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2-metoxipirimidin-3-ilo.

Compuestos particularmente preferidos de la invención son los enumerados en la Tabla 1 a continuación:

25 Tabla 1:

Compuesto No.	Nombre del compuesto	(M+H) ⁺
1	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	436.9
2	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	420.9
3	Ácido (2S,5R)-1-(3-((4-clorobencilo)oxi)-5-metoxibenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	501.4
4	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	424.9
5	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	420.9
6	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-5-fenetoxibenzoil) pirrolidin-2-carboxílico	481.0
8	Ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-ácido carboxílico	406.9
9	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-(3,3-difenilpropoxi)-5-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	571.1

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	Nombre del compuesto	(M+H) ⁺
10	Ácido carboxílico (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-	424.9
11	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	420.9
12	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-5-((4-(metilsulfonyl)benzil)oxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	545.0
13	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	436.9
14	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3,5-dimetoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	390.8
15	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(fenoximetil)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	436.9
16	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((2-fluorobencil)oxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	454.9
17	Ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-5-metoxibenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	395.2
18	Ácido carboxílico (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-	424.9
19	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-fenetoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	450.9
21	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3,5-dietoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	418.9
23	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-fenetoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	450.9
24	Ácido (2S)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-bencil-5-fenilpirrolidin-2-carboxílico	462.6
25	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	384.9
26	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-isobutilbenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	386.9
27	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-6-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	410.8
28	Ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-fenilpirrolidin-2-carboxílico	372.4
29	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-fluoro-5-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	378.8
30	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-fenilnicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico	407.9
31	Ácido carboxílico (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-5-(2-metoxietoxi)benzoil)pirrolidin-2-	434.9
32	Ácido carboxílico (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carbonil)pirrolidin-2-	436.9

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	Nombre del compuesto	(M+H) ⁺
33	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-5-(trifluorometil)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	428.8
34	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	503.0
35	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-isopropoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	388.9
36	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)-5-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	485.9
37	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	370.8
38	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metil-5-(trifluorometoxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	428.8
39	Ácido (2S,5R)-1-(3-(benciloxi)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	436.9
40	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	360.8
41	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fenilpirimidina-5-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	408.9
42	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(trifluorometoxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	414.8
43	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	438.9
44	4-((2S,5R)-2-carboxi-5-(2-clorofenil)pirrolidin-1-carbonil)-2,6-dimetoxipirimidin-1-ilo formato	438.8
46	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	412.8
47	Ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(3-cloropiridin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico	407.9
48	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	414.8
49	Ácido (2S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	360.8
50	Ácido (2S,5R)-1-(3,5-dimetoxibenzoil)-5-fenilpirrolidin-2-carboxílico	356.4
51	Ácido (S)-5-([1,1'-bifenil]-3-il)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	402.5
53	Ácido (2S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	436.9
54	Ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(piridin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico	373.4
55	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-fenilpicolinoil)pirrolidin-2-carboxílico	407.9

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	Nombre del compuesto	(M+H) ⁺
57	Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	344.3
59	Ácido (2R,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-fenilpirrolidin-2-carboxílico	372.4
62	Ácido (2S,5R)-1-(3-metoxibenzoil)-5-(2-metoxifenil)pirrolidin-2-carboxílico	356.4
63	Ácido (2R,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	360.8
64	Ácido (2R,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	360.8
65	Ácido (2S)-5-(4-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	360.8
66	Ácido (2S)-5-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	402.5
67	Ácido (2S,5R)-metilo 5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxilato	374.8
69	Ácido (2S)-5-ciclohexil-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	332.4
71	Ácido (2S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(3,5-dimetoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	390.8
72	Ácido (2S,5R)-5-([1,1'-bifenil]-2-il)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	402.5
75	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-fenilpirimidina-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	408.9
76	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2-fluorofenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico	425.9
77	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2-clorofenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico	442.3
78	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico	437.9
79	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(3-fluorofenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico	425.9
80	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(3-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico	437.9
81	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(4-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico	437.9
82	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(4-fluorofenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico	425.9
83	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-(2-clorofenil)pirimidina-5-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	443.3
84	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-metil-6-fenilnicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico	421.9
85	Ácido (2S,5R)-1-(4-cloro-2-(piridin-3-il)pirimidina-5-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	444.3
86	Ácido (2S,5R)-1-(4-cloro-2-(piridin-2-il)pirimidina-5-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	444.3

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	Nombre del compuesto	(M+H) ⁺
87	Ácido (2S,5R)-1-(4-cloro-2-(piridin-4-il)pirimidina-5-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	444.3
88	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	407.9
89	Ácido (2S,5R)-1-(4-((4-clorofenoxi)metil)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	471.3
90	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((4-fluorofenoxi)metil)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	454.9
91	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((4-metoxifenoxi)metil)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	466.9
92	Ácido (2S,5R)-1-(4-((2-clorofenoxi)metil)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	471.3
93	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((2-metoxifenoxi)metil)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	466.9
94	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((3-metoxifenoxi)metil)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	466.9
95	Ácido (2S,5R)-1-(4-((3-clorofenoxi)metil)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	471.3
96	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((p-toluiloxi)metil)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	450.9
97	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((3-metoxibenzil)oxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	466.9
98	Ácido (2S,5R)-1-(4-((3-clorobenzil)oxi)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	471.3
99	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	455.9
100	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metoxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	454.9
101	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	437.9
102	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-4-ilmetoxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	437.9
103	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-3-ilmetoxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	437.9
104	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	410.9
105	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(isoxazol-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	397.8
106	Ácido (2S,5R)-1-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	397.8
107	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-(p-toluil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	488.0
108	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	488.9

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	Nombre del compuesto	(M+H) ⁺
109	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzoi)pirrolidin-2-carboxílico	478.9
110	Ácido (2S,5R)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)benzoi)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	396.8
111	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(oxazol-5-il)benzoi)pirrolidin-2-carboxílico	397.8
112	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benzoi)pirrolidin-2-carboxílico	424.9
113	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	475.8
114	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(pirimidin-5-il)benzoi)pirrolidin-2-carboxílico	408.9
115	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(furan-3-il)benzoi)pirrolidin-2-carboxílico	396.8
116	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoi)pirrolidin-2-carboxílico	437.9
117	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3-fluoropiridin-4-il)benzoi)pirrolidin-2-carboxílico	425.9
118	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-3-il)benzoi)pirrolidin-2-carboxílico	407.9
119	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)benzoi)pirrolidin-2-carboxílico	450.9
120	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-4-il)benzoi)pirrolidin-2-carboxílico	407.9
121	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-metilpiridin-3-il)benzoi)pirrolidin-2-carboxílico	421.9
122	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxipiridin-3-il)benzoi)pirrolidin-2-carboxílico	437.9
123	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	436.9
124	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	431.9
125	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-metoxipiridin-3-il)benzoi)pirrolidin-2-carboxílico	437.9
126	Ácido (2S,5R)-1-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	441.3
127	Ácido (2S,5R)-1-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	441.3
128	Ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	441.3
129	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	500.0

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	Nombre del compuesto	(M+H) ⁺
130	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	500.0
131	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	500.0
132	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(naftalen-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	456.9
133	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	442.9
134	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	422.9
135	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	490.9
136	Ácido (2S,5R)-1-(2'-(benziloxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	513.0
137	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	499.0
138	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	465.0
139	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-isobutoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	479.0
140	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(ciclopropilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	477.0
141	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-((4-fluorobenzil)oxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	531.0
142	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-cloropiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	442.3
143	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-fluoropiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	425.9
144	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-cloropiridin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	442.3
145	Ácido (2S,5R)-1-(4-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	460.3
146	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-cloropiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	442.3
147	Ácido (2S,5R)-1-(4-(6-(benziloxi)piridin-3-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	514.0
148	Ácido (2S,5R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	396.8

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	Nombre del compuesto	(M+H) ⁺
149	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(tiofen-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	412.9
150	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-ciclohexilbenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	412.9
151	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	485.0
153	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	485.0
154	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	414.9
156	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-fenoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	422.9
157	Ácido (2S,5R)-1-(4-benzilbenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	420.9
158	Ácido (2S,5R)-1-(4-benzoilbenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	434.9
159	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(pirimidin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	408.9
160	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	468.9
161	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	468.9
162	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	438.9
163	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	451.9
164	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-morfolinopirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	494.0
165	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	492.0
168	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(ciclohexanocarbonil)pirrolidin-2-carboxílico	336.8
172	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-metilpiperidin-1-il)-3-nitrobenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	472.9
173	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-oxopiperidin-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	427.9
174	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metil-4-morfolinobenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	429.9
175	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piperidin-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	413.9

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	Nombre del compuesto	(M+H) ⁺
176	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-morfolinobenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	415.9
177	Ácido carboxílico (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-cianofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-	438.9
178	Ácido carboxílico (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-clorofenil)ciclohexanocarbonil)pirrolidin-2-	447.4
179	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-fenilciclohexanocarbonil)pirrolidin-2-carboxílico	412.9
184	Ácido carboxílico (2R,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-	436.9
189	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2-fluorofenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico	425.9
191	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-metoxi-6-fenilnicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico	437.9
192	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxifenoxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	452.9
193	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3-metoxipiridin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	437.9
194	Ácido (2S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4,4-dimetilpirrolidin-2-carboxílico	465.0
195	Ácido (2S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-metilpirrolidin-2-carboxílico	450.9
196	Ácido carboxílico (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-	436.9
197	Ácido carboxílico (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-	431.9
198	Ácido carboxílico (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-	466.9
199	Ácido carboxílico (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-	475.8
200	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	474.9
201	Ácido carboxílico (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2,2'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-	466.9
202	Ácido (2S,5R)-1-(4'-cloro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	471.3
203	Ácido carboxílico (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-metoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-	438.9

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	Nombre del compuesto	(M+H) ⁺
204	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	466.9
205	Ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(pidin-3-il)pirrolidin-2-carboxílico	373.4
206	Ácido (2R,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	436.9
207	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-fenil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	446.9
208	Ácido (2S,5R)-metilo 5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	450.9
211	Ácido (2S,4S,5R)-5-(2-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	466.9
217	Ácido (2S,4S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-(fenilsulfonyl)pirrolidin-2-carboxílico	577.1
220	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-4-ciano-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	461.9
221	Ácido (2S,3R,5R)-5-(2-clorofenil)-3-ciano-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	461.9
224	Ácido (2S,5R)-1-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	441.3
225	Ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	471.3
226	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(2-metoxietoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	481.0
227	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metiltiofen-3-il)benzoyl)pirrolidin-2-carboxílico	426.9
228	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',6'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	475.8
229	Ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	471.3
230	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(pirimidin-5-il)benzoyl)pirrolidin-2-carboxílico	438.9
231	Ácido (2S,5R)-1-(2'-carbamidoil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	448.9
232	Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	420.4

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	Nombre del compuesto	(M+H) ⁺
233	Ácido (2S,5R)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(o-toluil)pirrolidin-2-carboxílico	416.5
234	Ácido (2S,5R)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-metoxifenil)pirrolidin-2-carboxílico	432.5
235	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(metoximetil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	450.9
236	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	467.9
237	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	468.9
238	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metoxipirazin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	438.9
239	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	481.9
240	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3-metoxipirazin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	438.9
241	Ácido (2S,5R)-1-(4-(2-cloro-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	486.4
242	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	468.9
243	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	449.9
244	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	438.9
245	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	468.9
246	Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(4-(2-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	421.4
247	Ácido (2S,5R)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	452.4
248	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	420.9
249	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	436.9
251	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-fenilpirazin-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	408.9
252	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-metoxi-6-(2-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico	467.9

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	Nombre del compuesto	(M+H) ⁺
253	Ácido carboxílico (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metoxipirimidin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-	438.9
254	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridazin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	408.9
255	Ácido (2S,5R)-1-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	397.8
256	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-(p-toluil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	488.0
257	Ácido carboxílico (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-metoxifenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-	443.9
258	Ácido carboxílico (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)pirrolidin-2-	444.9
259	Ácido carbonil)pirrolidin-2- carboxílico (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-metoxipirimidin-5-il)piperidin-4-	445.9
260	Ácido carbonil)pirrolidin-2- carboxílico (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-metoxipirimidin-5-il)piperazin-1-	446.9
261	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(4-metilpiperidin-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	458.0
262	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	458.0
263	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	431.9
264	Ácido carboxílico (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-isobutoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-	479.0
265	Ácido carboxílico (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,4-dicloropirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-	477.7
266	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	498.9
267	Ácido (2S,5R)-1-(4-(2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	473.3
268	Ácido (2S,3S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-3-metilpirrolidin-2-carboxílico	450.9
269	Ácido carboxílico (2S,5R)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-	451.5
270	Ácido (2S,5R)-1-(2'-(2-amino-2-oxoetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	479.9

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	Nombre del compuesto	(M+H) ⁺
271	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-(ciclopropilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	477,0
272	Ácido (2S,5R)-1-(2'-methoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-fenilpirrolidin-2-carboxílico	402,5
273	Ácido carboxílico (2S,5R)-5-(3-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-	436,9
274	Ácido carboxílico (2S,5R)-5-(4-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-	436,9
275	Ácido carboxílico (2S,5R)-5-(3-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-	420,4
276	Ácido carboxílico (2S,5R)-5-(4-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-	420,4
278	Ácido (2S,5R)-4-acetil-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	478,9
279	Ácido (2S,4S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-metoximetil)pirrolidin-2-carboxílico	481,0
280	Ácido carboxílico (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-	438,9
281	Ácido (2S,5R)-5-ciclohexil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	408,5
283	Ácido (2S,5R)-1-(4-(2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	473,3
284	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3-metoxipiridin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	437,9
285	Ácido carboxílico (2R,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-	420,4
286	Ácido carboxílico (2S,5S)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-	420,4
287	Ácido carboxílico (2R,5S)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-	420,4
288	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	474,9
289	Ácido carboxílico (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-	442,9
290	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	420,9
291	Ácido (2S,5R)-5-(2,6-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-	438,4

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	Nombre del compuesto	(M+H) ⁺
	carboxílico	
292	Ácido (2S,5R)-5-(2,4-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	438,4
293	Ácido (2S,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	471,3
294	Ácido (2S,5R)-5-isobutil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	382,5
295	Ácido (2S,5R)-5-isopropil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	368,4
296	Ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(pirimidin-4-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	443,3
297	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	424,9
298	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	454,9
299	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	454,9
300	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-etoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	451,9
301	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-isopropoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	465,9
302	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)benzol)pirrolidin-2-carboxílico	451,9
303	Ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	473,3
304	Ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(pirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	443,3
305	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-4-ciano-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-3-metilpirrolidin-2-carboxílico	475,9
306	Ácido (2S,4S,5R)-5-(2-clorofenil)-4-ciano-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-metilpirrolidin-2-carboxílico	475,9
307	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	466,9
308	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	466,9
309	(2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',3',4'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-	497,0

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	Nombre del compuesto	(M+H) ⁺
	carboxílico	
310	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',3',6'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	497,0
311	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	466,9
312	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	466,9
313	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	449,0
314	Ácido (2S,5R)-1-(2,2'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	450,5
315	Ácido (2S,5R)-1-(2-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	438,4
316	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	454,9
318	Ácido (2S,5R)-5-ciclopentil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	394,5
319	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-etil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	434,9
320	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetilpiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	435,9
321	Ácido (2S,5R)-1-(4-(2,4-bis(benciloxi)pirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	621,1
322	Ácido (2S,5R)-1-([1,1':4',1"-terfenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	483,0
323	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-propil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	449,0
324	Ácido (2S,5R)-1-(4'-(tert-butil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	463,0
325	Ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	503,3
326	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-(2-metoxifenil)pirazin-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	438,9
327	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(4-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	467,9
328	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	467,9

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	Nombre del compuesto	(M+H) ⁺
	carboxílico	
329	Ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	473,3
330	Ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	472,3
331	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	531,5
332	Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(5-metoxi-6-(2-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico	451,5
333	Ácido (2S,5R)-1-(1-(benzo[d]oxazol-2-il)piperidin-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	454,9
334	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(pirrolidin-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	429,9
335	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-metoxi-6-(2-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico	467,9
336	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-metoxifenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	443,9
337	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	498,9
338	Ácido (2S,5R)-5-(2-bromofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	481,4
339	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	431,9
340	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	461,9
341	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-ciano-2',4'-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	627,9
342	Ácido (2S,5R)-1-(3'-amino-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	435,9
343	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metil-3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	514,0
344	Ácido (2S,5R)-1-(3'-acetamido-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	478,0
345	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-	461,9

Compuesto No.	Nombre del compuesto	(M+H) ⁺
	2-carboxílico	
346	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	445,9
347	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	467,9
348	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	468,9
349	Ácido (2S,5S)-5-isopentil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	396,5
350	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	530,0
351	Ácido (2S,5R)-1-(4'-acetamido-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	494,0
352	Ácido (2S,5R)-1-(3'-carbamimidoil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	448,9
353	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-((E)-N'-hidroxicarbamimidoil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	464,9
354	Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	513,6
355	Ácido (2S, 5R) -5- (2,4-difluorofenil) -1- (4- (2,6-dimetoxipiridin-3-il) benzoil) pirrolidin-2-carboxílico	469,4
356	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(5-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	467,9
357	Ácido (2S,5R)-1-(4'-amino-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	451,9
358	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',3,6'-trimetoxi-[2,3'-bipiridina]-5-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	498,9
359	Ácido (2S,5R)-1-(3'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	449,9
360	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2',3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	491,9
361	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-4',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	491,9
362	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',4',5'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	497,0

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	Nombre del compuesto	(M+H) ⁺
363	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(cianometil)-4',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	506,0
364	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',4'-diciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	456,9
365	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	449,9
366	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	484,9
367	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-fluorobenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	485,9
368	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	455,9
369	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	506,9
370	Ácido (2S,5R)-1-(1-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	516,4
371	Ácido (2S,5R)-1-(5'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	445,5
372	Ácido (2S,5R)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-fluorobenzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	469,4
373	Ácido (2S,5R)-1-(3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	439,4
374	Ácido (2S,5R)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	452,4
375	Ácido (2S,5R)-1-(3'-carbamoil-4'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	474,9
376	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	526,9
377	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-(morfolinosulfonil)-2-nitrofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	608,1
378	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-nitro-4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	606,1
379	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-(N,N-dietilsulfamoil)-2-nitrofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	594,1

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	Nombre del compuesto	(M+H) ⁺
380	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-metil-2-nitrofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	472,9
381	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-ciano-4-nitrofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	483,9
382	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-nitrofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	458,9
383	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	476,9
384	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	488,9
385	Ácido (2S,5R)-1-(1-(5-cloro-2-nitrofenil)piperidin-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	493,4
386	Ácido (2S,5R)-5-(2-cianofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	427,5
387	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	461,9
388	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	518,0
389	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	518,0
390	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	449,9
391	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-ciano-4-(metilsulfonamido)fenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	532,0
392	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-ciano-4-metoxifenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	468,9
393	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-(metilsulfonamido)-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	575,0
394	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-nitrofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	458,9
395	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	438,9
396	Ácido (2S,5R)-5-(3,5-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	438,4

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	Nombre del compuesto	(M+H) ⁺
397	Ácido (2S,5R)-5-(3,4-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	438,4
398	Ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	438,4
399	Ácido (2S,5R)-5-(2,5-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	438,4
400	Ácido (2S,5R)-5-([1,1'-bifenil]-2-il)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	478,6
401	Ácido (2S,5R)-1-(2'-ciano-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	445,5
402	Ácido (2S,5R)-5-(4-cianofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	427,5
403	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metil-4-(fenilsulfonyl)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	552,0
404	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-ciano-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	449,9
405	Ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-5'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	466,3
406	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	499,9
407	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	511,9
408	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metil-3'-(N-metilmetilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	528,0
409	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(N-metilmetilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	544,0
410	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(5-ciano-2-metoxifenil)-5-metoxicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico	492,9
411	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2,4-dimetoxifenil)-5-metoxicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico	497,9
412	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2,4-dimetoxifenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico	467,9
413	Ácido (2S,5R)-1-(2'-ciano-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	483,4
414	Ácido (2S,5R)-1-(3'-ciano-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-	433,4

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	Nombre del compuesto	(M+H) ⁺
	carboxílico	
415	Ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-5'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	449,9
416	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)-3-fluorobenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	486,9
417	Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metil-3'-(N-metilmetilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	511,6
418	Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(N-metilmetilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	527,6
419	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4,6-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	468,9
420	Ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	470,4
421	Ácido (2S,5R)-1-(5'-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2,3-difluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	447,4
422	Ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	531,5
423	Ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(2'-metil-3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	515,5
424	Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metil-3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico	497,6
425	Ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(4-(2-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	439,4
426	Ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(3-metoxi-4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	470,4
427	Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(3-metoxi-4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	452,4
428	Ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico	470,4
429	Ácido (2S,5R)-1-(5'-ciano-2'-metoxi-difluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico [1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2,3-	463,4
430	Ácido (2S,5R)-1-(5'-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	429,5
431	Ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)-3-	488,4

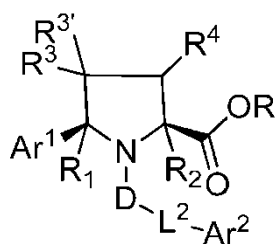
Compuesto No.	Nombre del compuesto	(M+H) ⁺
	fluorobenzoil)pirrolidin-2-carboxílico	
432	Ácido (2S,5R)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)-3-fluorobenzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico	470.4

Los compuestos de la tabla 1 se nombraron usando ChemDraw Ultra 12 adquirido en CambridgeSoft (Cambridge, MA, Estados Unidos).

5 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar de diferentes maneras con reacciones conocidas por los expertos en la técnica. Los esquemas de reacción como se describen en la sección de ejemplos ilustran a modo de ejemplo diferentes enfoques posibles.

La invención proporciona además procedimientos para la preparación de compuestos de la invención o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 En una realización, la invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula Ib-1b'



Ib-1b',

en donde Ar² es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1b';

Ar¹ es 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo;

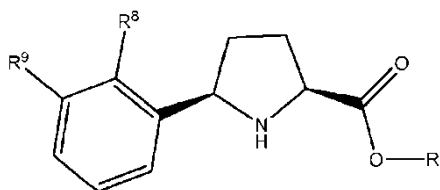
R¹, R², R³, R^{3'}, R⁴ y R son H;

15 D es C=O;

L² es un enlace sencillo;

que consiste en:

a) el acoplamiento de un compuesto de fórmula A



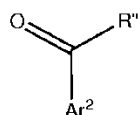
A

20 en donde

R⁸ es Cl o F y R⁹ es H, o R⁸ y R⁹ son ambos F;

R es metilo, etilo, tert-butilo, bencilo, alilo, fenacilo, metoximetilo, metiltiometilo, 2-metoxietoximetilo, 2-trimetilsilietilo, tert-butildifenilsililo, preferiblemente R es metilo, etilo o tert-butilo;

con un compuesto de fórmula B



B

en donde:

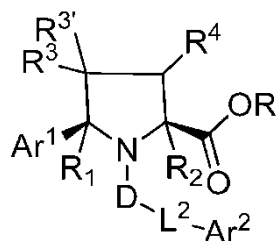
Ar² es como se definió anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1b';

R'' es Cl o OL en donde L es un grupo activador de ácido carboxílico, seguido de

- 5 b) un tratamiento alcalino o ácido, hidrogenólisis o tratamiento con fluoruro del intermediario éster obtenido en la etapa a);

la etapa b) está seguida opcionalmente por la conversión de un compuesto de fórmula Ib-1b' en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 En otra realización, la invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula Ib-1b'



Ib-1b',

en donde

Ar¹ R³, R³', R⁴ son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1b';

R¹, R² y R son H;

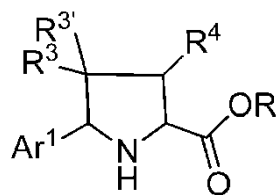
- 15 D es C=O;

L² es un enlace sencillo;

- 20 Ar² se selecciona de 4'-(2-metoxi-4-metilsulfonamido-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metil-3-metilsulfonamido-1,1'-bifenilo), 4-(2-metoxipiridin-3-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxipirimidin-5-il)fenilo, 3-metoxi-4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenilo, 4-(3,6-dimetoxipiridazina-5-il)fenilo, 4'-(5-ciano-2-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(5-ciano-2-metil-1,1'-bifenilo), 3-fluoro-4-(3,6-dimetoxipiridazina-5-il)fenilo, (4-(4-metoxipiridin-3-il)fenilo), (4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-ilo), (3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-il), (4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)fenilo), (5-metoxi-6-fenilpiridin-3-il), (4-(4-metoxipirimidin-5-il)fenilo), (2,2'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-ilo), (3-metoxi-4-(4-metoxipiridin-3-il)fenil), (4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metoxifenil), (4'-acetamido-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il), (2'-ciano-4',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il), (2'-metoxi-4'-(N-metilmetsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-il), (6-(2,4-dimetoxifenil)piridin-3-il), (4-25 (4,6-dimetoxipirimidin-5-il)fenilo), (4-(3-metoxipiridin-4-il)fenilo);

que consiste en:

- a) el acoplamiento de un compuesto de fórmula C



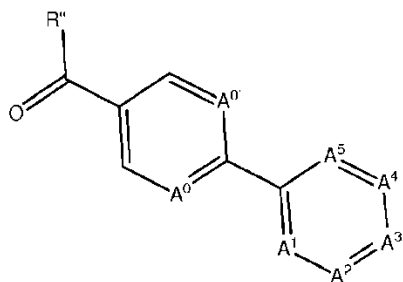
C

en donde:

Ar¹, R³, R^{3'} y R⁴ son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula Ib-1b';

R es metilo, etilo, tert-butilo, bencilo, aliilo, fenacilo, metoximetilo, metiltimetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-trimetilsilietilo, tert-butildifenilsililo, preferiblemente R es metilo, etilo o tert-butilo,

5 con un compuesto de fórmula D



D

en donde

R "es Cl u OL, en donde L es un grupo activador de ácido carboxílico;

A⁰, A^{0'}, A¹, A², A³, A⁴ y A⁵ se seleccionan de las combinaciones 1 a 24:

Combinación No.	A ⁰	A ^{0'}	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
1	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
2	CH	CH	C-CH ₃	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
3	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	CH	CH
4	CH	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
5	C-OCH ₃	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	CH
6	CH	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
7	CH	CH	C-OCH ₃	CH	CH	C-CN	CH
8	CH	CH	C-CH ₃	CH	CH	C-CN	CH
9	C-F	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
10	CH	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
11	CH	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
12	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
13	CH	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃
14	N	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH	CH

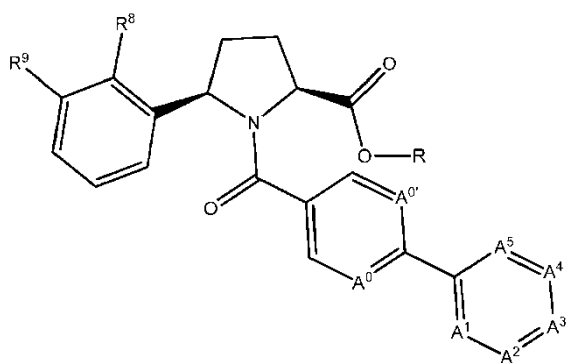
Combinación No.	A ⁰	A ^{0'}	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
15	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	CH
16	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH
17	C-OCH ₃	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
18	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
19	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHCOCH ₃	CH	CH
20	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
21	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-N(CH ₃)SO ₂ CH ₃	CH	CH
22	N	CH	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	CH	CH
23	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	C-OCH ₃
24	CH	CH	C-OCH ₃	CH	N	CH	CH

seguido por

b) un tratamiento alcalino o ácido, una hidrogenólisis o un tratamiento con fluoruro del intermediario éster obtenido en la etapa a);

- 5 la etapa b) está seguida opcionalmente por la conversión de un compuesto de fórmula Ib-1b' en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En aún otra realización, la invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula Ib-1h''.



Ib-1h''

- 10 en donde

R⁸ es F o Cl y R⁹ es H, o ambos R⁸ y R⁹ son F;

R es H;

A⁰, A^{0'}, A¹, A², A³, A⁴ y A⁵ se seleccionan de las combinaciones 1 a 24:

Combinación No	A ⁰	A ^{0'}	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
----------------	----------------	-----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

ES 2 655 091 T3

Combinación No	A ⁰	A ^{0'}	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
1	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
2	CH	CH	C-CH ₃	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
3	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	CH	CH
4	CH	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
5	C-OCH ₃	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	CH
6	CH	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
7	CH	CH	C-OCH ₃	CH	CH	C-CN	CH
8	CH	CH	C-CH ₃	CH	CH	C-CN	CH
9	C-F	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
10	CH	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
11	CH	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
12	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
13	CH	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃
14	N	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH	CH
15	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	CH
16	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH
17	C-OCH ₃	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
18	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
19	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHCOCH ₃	CH	CH
20	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
21	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-N(CH ₃)SO ₂ CH ₃	CH	CH
22	N	CH	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	CH	CH
23	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	C-OCH ₃
24	CH	CH	C-OCH ₃	CH	N	CH	CH

que consiste en:

a) el acoplamiento de un compuesto de fórmula A como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula B como se define anteriormente, seguido de

5 b) un tratamiento alcalino o ácido, una hidrogenólisis o un tratamiento con fluoruro del intermediario éster obtenido en la etapa a);

la etapa b) está seguida opcionalmente por la conversión de un compuesto de fórmula Ib-1h" en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una variante del proceso para la preparación de un compuesto de fórmula Ib-1h" como se describió anteriormente, el compuesto de fórmula Ib-1h" se selecciona de:

122	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
125	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
129	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
130	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
161	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
191	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-metoxi-6-fenilnicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico
193	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3-metoxipiridin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
203	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-metoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
237	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
246	Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(4-(2-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
247	Ácido (2S,5R)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
314	Ácido (2S,5R)-1-(2,2'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
327	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(4-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
337	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
343	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metil-3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
345	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
346	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
348	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
350	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
351	Ácido (2S,5R)-1-(4'-acetamido-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico

354	Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil) pirrolidin-2-carboxílico
361	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-4',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
371	Ácido (2S,5R)-1-(5'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
374	Ácido (2S,5R)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
409	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(N-metilmetsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
412	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2,4-dimetoxifenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico
416	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)-3-fluorobenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
419	Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4,6-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
420	Ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
421	Ácido (2S,5R)-1-(5'-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2,3-difluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico

Los grupos activadores de ácido carboxílico L adecuados para usar en los procedimientos anteriores son benzotriazol-1-ilo, 7-azabenzotriazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, preferiblemente 7-azabenzotriazol-1-ilo.

5 En un procedimiento típico aplicable a todos los procesos anteriormente mencionados, las reacciones de acoplamiento de un compuesto de fórmula B o D en donde R" es OL, se realizan en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, preferiblemente diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado tal como MeCN, DMF, DCM, preferiblemente MeCN, a una temperatura adecuada que varía desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado, preferiblemente a temperatura ambiente. Los intermediarios de las fórmulas B y D se generan in situ a partir de su correspondiente carboxílico ácido precursor que se hace reaccionar con HOBt, HOBt hidrato, HATU, CDI, pentafluorofenol, preferiblemente con HATU. Preferentemente, el acoplamiento con un ácido carboxílico activado se realiza usando HATU y DIEA en MeCN a temperatura ambiente.

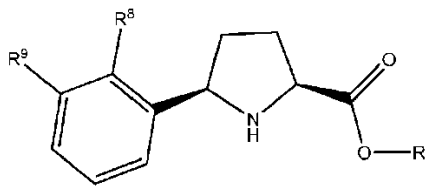
15 En un procedimiento típico aplicable a todos los procesos mencionados anteriormente, las reacciones de acoplamiento de un compuesto de fórmula B o D en donde R es Cl, se realizan en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, preferiblemente trietilamina, en un disolvente adecuado tal como MeCN, DMF, DCM, preferiblemente DCM, a una temperatura adecuada que varía desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado, preferiblemente a temperatura ambiente. Preferiblemente, el acoplamiento con un cloruro de acilo se realiza usando trietilamina en DCM a temperatura ambiente.

20 En un procedimiento típico aplicable a todos los procesos mencionados anteriormente, el tratamiento alcalino de los compuestos intermediarios obtenidos después del paso de acoplamiento a) y en donde R es metilo o etilo, se realizan en presencia de una base tal como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de trimetilestaño, preferiblemente hidróxido de litio, en un disolvente adecuado tal como una mezcla 1/1 (v/v) de agua y THF, DCE, a una temperatura adecuada que varía desde temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado, preferiblemente a temperatura ambiente.

25 En un procedimiento típico aplicable a todos los procesos mencionados anteriormente, el tratamiento ácido de los intermediarios obtenidos después de la etapa de acoplamiento a) y en donde R es tert-butilo, se realizan en presencia de un ácido adecuado tal como HCl o TFA, en un disolvente adecuado tal como DCM, dioxano, o en una mezcla miscible de dichos disolventes, a temperatura ambiente.

30 Los expertos en la materia apreciarán que los procedimientos típicos aplicables a todos los procesos mencionados anteriormente para la etapa b) y en donde R es bencilo, alilo, fenacilo, metoximetilo, metiltiommetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-trimetilsililetilo o tert-butildifenilsililo son bien conocidos y de hecho se informan en Koscienski P.J., Protecting Groups 3rd edition, Thieme, 2005, 394-450.

En una realización particular, los intermediarios útiles para la preparación de compuestos de la invención son los de fórmula E:



E

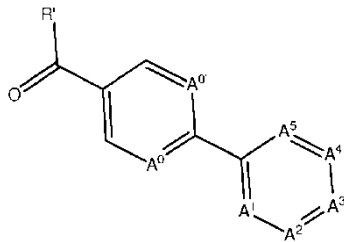
en donde

R⁸ es Cl o F y R⁹ es H, o R⁸ y R⁹ son ambos F;

5 R es metilo, etilo, bencilo, alilo, fenacilo, metoximetilo, metiltiommetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-trimetilsililetilo o tert-butildifenilsililo.

Compuestos preferidos de fórmula E son aquellos en los que R es metilo o etilo.

En una realización particular, los intermediarios útiles para la preparación de compuestos de la invención son los de fórmula F:



F

10 en donde

R' es OH o Cl;

A⁰, A^{0'}, A¹, A², A³, A⁴ y A⁵ se seleccionan de las combinaciones 1 a 7, 9, 10, 13 a 15, 17 a 21, 23 y 24:

Combinación No.	A ⁰	A ^{0'}	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
1	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
2	CH	CH	C-CH ₃	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
3	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	CH	CH
4	CH	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
5	C-OCH ₃	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	CH
6	CH	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
7	CH	CH	C-OCH ₃	CH	CH	C-CN	CH
9	C-F	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
10	CH	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
13	CH	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃

Combinación No.	A ⁰	A ^{0'}	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
14	N	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH	CH
15	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	CH
17	C-OCH ₃	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
18	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
19	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHCOCH ₃	CH	CH
20	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
21	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-N(CH ₃)SO ₂ CH ₃	CH	CH
23	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	C-OCH ₃
24	CH	CH	C-OCH ₃	CH	N	CH	CH

La invención proporciona adicionalmente los compuestos de la invención o sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo para uso como agonistas o agonistas parciales del receptor 43 acoplado a proteína G (GPR43).

- 5 Por consiguiente, en una realización particularmente preferida, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I y a las subfórmulas, en particular los de la tabla 1 anterior, o sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso como agonistas de GPR43 o agonistas parciales.

Aplicaciones

- 10 Los compuestos de la invención son por lo tanto útiles en la prevención y/o tratamiento de diabetes tipo II, obesidad, dislipidemia como dislipidemia mixta o diabética, hipercolesterolemia, colesterol HDL bajo, colesterol LDL alto, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipoglucemia, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, síndrome metabólico, síndrome X, trastornos trombóticos, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis y sus secuelas incluyendo angina, claudicación, ataque cardíaco, apoplejía y otros, enfermedades renales, cetoacidosis, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética,
- 15 enfermedades de hígado graso no alcohólico como esteatosis o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

Las enfermedades preferidas son diabetes tipo II, trastornos lipídicos tales como dislipidemia, hipertensión, obesidad, aterosclerosis y sus secuelas.

En una realización preferida particular, las enfermedades son diabetes tipo II y un trastorno lipídico tal como dislipidemia.

- 20 La invención también proporciona compuestos para usar en un método para retrasar en el paciente la aparición de diabetes tipo II, obesidad, dislipidemia tal como dislipidemia mixta o diabética, hipercolesterolemia, colesterol HDL bajo, colesterol LDL elevado, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipoglucemia, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, síndrome metabólico, síndrome X, trastornos trombóticos, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis y sus secuelas incluyendo angina, claudicación, ataque cardíaco, apoplejía y otros, enfermedades renales, cetoacidosis, nefropatía, diabética neuropatía, retinopatía diabética, enfermedades hepáticas grasas no alcohólicas tales como esteatosis o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita.
- 25

Preferiblemente, el paciente es un animal de sangre caliente, más preferiblemente un ser humano.

- 30 La invención proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un paciente y/o para evitar que un paciente desarrolle una enfermedad seleccionada del grupo compuesto por diabetes tipo II, obesidad, dislipidemia como dislipidemia mixta o diabética, hipercolesterolemia, colesterol HDL bajo, colesterol LDL alto,

hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipoglucemia, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, síndrome metabólico, síndrome X, trastornos trombóticos, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis y sus secuelas incluyendo angina, claudicación, ataque cardíaco, apoplejía y otros, enfermedades renales, cetoacidosis, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, enfermedades hepáticas grasas no alcohólicas como esteatosis o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

Preferiblemente, el paciente es un animal de sangre caliente, más preferiblemente un ser humano.

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención, se proporcionan compuestos para su uso en un método para modular la actividad del receptor GPR43, en un paciente, preferiblemente un animal de sangre caliente, y aún más preferiblemente un ser humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con una realización, los compuestos de la invención, sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden administrar como parte de una terapia de combinación. Por lo tanto, se incluyen dentro del alcance de las realizaciones de la presente invención que comprenden la administración conjunta de, y composiciones y medicamentos que contienen, además de un compuesto de la presente invención, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, agentes terapéuticos adicionales y/o ingredientes activos. Dichos regímenes de medicamentos múltiples, a menudo denominados terapia de combinación, se pueden usar en el tratamiento y/o prevención de cualquiera de las enfermedades o afecciones mediadas por o asociadas con la modulación del receptor GPR43, particularmente diabetes tipo II, obesidad, dislipidemia como mixta o dislipidemia diabética, hipercolesterolemia, colesterol HDL bajo, colesterol LDL alto, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipoglucemia, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, síndrome metabólico, síndrome X, trastornos trombóticos, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis y sus secuelas incluyendo angina, claudicación, ataque cardíaco, apoplejía y otros, enfermedades renales, cetoacidosis, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, enfermedades del hígado graso no alcohólico como esteatosis o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). El uso de tales combinaciones de agentes terapéuticos es especialmente pertinente con respecto al tratamiento de la lista de enfermedades mencionada anteriormente dentro de un paciente que necesita tratamiento o que corre el riesgo de convertirse en tal paciente.

Además del requerimiento de eficacia terapéutica, que puede requerir el uso de agentes activos además del agonista de GPR43 o compuestos agonistas parciales de Fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, puede haber razones adicionales que obliguen o recomienden ampliamente el uso de combinaciones de fármacos que implican ingredientes activos que representan terapia adjunta, es decir, que complementan y complementan la función realizada por el agonista del receptor GPR43 o compuestos agonistas parciales de la presente invención. Los agentes terapéuticos suplementarios adecuados utilizados para el tratamiento auxiliar incluyen medicamentos que, en lugar de tratar o prevenir directamente una enfermedad o afección mediada por o asociada con la modulación del receptor GPR43, tratan enfermedades o afecciones que resultan directamente de o indirectamente acompañan a la enfermedad o condición, básica o subyacente, modulada por el receptor GPR43.

Por lo tanto, los compuestos para uso en métodos de tratamiento y composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden emplear los compuestos de Fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos en forma de monoterapia, pero dichos métodos y composiciones también se pueden usar en forma de terapia múltiple en la que uno o más compuestos de Fórmula I o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables se coadministran en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes tales como los descritos detalladamente aquí más adelante.

Ejemplos de otros ingredientes activos que pueden administrarse en combinación con un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y administrados por separado o en la misma composición farmacéutica, incluyen, pero no están limitados a:

(a) agonistas de PPAR γ y agonistas parciales, que incluyen tanto glitazonas como no glitazonas (por ejemplo, troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona, balaglitazona, netoglitazona, T-131, LY-300512 y LY-818);

(b) Biguanidas tales como metformina y fenformina;

(c) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B),

(d) inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP-IV), tal como MK-0431 y LAF-237;

(e) Insulina o miméticos de insulina;

(f) sulfonilureas tales como tolbutamida y glipizida o materiales relacionados;

- (g) inhibidores de α -glucosidasa (tales como acarbosa);
- (h) agentes que mejoran el perfil lipídico de un paciente como (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina, ZD-4522 y otras estatinas), (ii) secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina, colestipol y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado), (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal del mismo, (iv) agonistas de PPAR α tales como derivados del ácido fenofibrato (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato), (v) inhibidores de la absorción de colesterol tales como, por ejemplo, ezetimiba, (vi) inhibidores de acil CoA: colesterol aciltransferasa (ACAT) tales como avasimiba, (vii) inhibidores de CETP tales como torcetrapib y (viii) antioxidantes fenólicos tales como probucol;
- 5 (i) agonistas duales de PPAR α/γ tales como muraglitazar, tesaglitazar, farglitazar y JT- 501;
- (j) agonistas de PPAR δ tales como los descritos en WO97/28149;
- (k) Compuestos antiobesidad tales como fenfluramina, dextenfluramina, phentramina, subitramina, orlistat, inhibidores del neuropéptido Y5, agonistas de MC4R, antagonistas/agonistas inversos del receptor de cannabinoides 1 y agonistas del receptor adrenérgico β 3;
- 15 (l) inhibidores del transportador de ácidos biliares ileales;
- (m) Agentes destinados para su uso en afecciones inflamatorias tales como aspirina, fármacos no esteroideos, antiinflamatorios, glucocorticoides, azulfidina e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2;
- (n) antagonistas del receptor de glucagón;
- (o) GLP-1;
- 20 (p) GIP-1;
- (q) análogos de GLP-1, tales como exendinas, por ejemplo, exenitida, y
- (r) Inhibidores de hidroxisterol deshidrogenasa-1 (HSD-1).

Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable no solo con otro compuesto activo sino también con dos o más compuestos activos. Ejemplos no limitantes incluyen combinaciones de compuestos que tienen la Fórmula I con dos o más compuestos activos seleccionados de biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de HMG-CoA reductasa, otros agonistas de PPAR, inhibidores de PTP-1B, inhibidores de DP-IV y compuestos antiobesidad.

En la realización descrita anteriormente, las combinaciones de la presente invención, el compuesto de Fórmula I, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y otros agentes terapéuticamente activos se pueden administrar en términos de formas de dosificación por separado o en conjunto, y en términos de su tiempo de administración, ya sea en serie o simultáneamente. Por lo tanto, la administración de un agente componente puede ser anterior, simultánea o posterior a la administración del otro agente o agentes componentes.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un vehículo, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. Como se indicó anteriormente, la invención también cubre composiciones farmacéuticas que contienen, además de un compuesto de la presente invención, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, agentes terapéuticos adicionales y/o ingredientes activos.

Otro objeto de esta invención es un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento. Preferiblemente, el medicamento se usa para el tratamiento y/o prevención de diabetes tipo II, obesidad, dislipidemia como dislipidemia mixta o diabética, hipercolesterolemia, colesterol HDL bajo, colesterol LDL alto, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipoglucemia, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, insulina resistencia, hiperinsulinemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, síndrome metabólico, síndrome X, trastornos trombóticos, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis y sus secuelas incluyendo angina, claudicación, ataque cardíaco, apoplejía y otros, enfermedades renales, cetoacidosis, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, no alcohólica enfermedades del hígado graso tales como esteatosis o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

Las enfermedades preferidas son diabetes de tipo II, trastornos de lípidos tales como dislipidemia, hipertensión, obesidad, aterosclerosis y sus secuelas.

En una realización preferida particular, la enfermedad es diabetes tipo II y un trastorno lipídico tal como dislipidemia.

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para modular la actividad del receptor GPR43, en un paciente que necesita tal tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Preferiblemente, el paciente es un animal de sangre caliente, más preferiblemente un ser humano.

Como se establece anteriormente, los compuestos de la invención, sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables pueden usarse en monoterapia o en terapia de combinación. Por lo tanto, de acuerdo con una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para al menos uno de los fines descritos anteriormente, en el que dicho medicamento se administra a un paciente que lo necesita, preferiblemente a un animal de sangre caliente, y aún más preferiblemente un ser humano, en combinación con al menos un agente terapéutico y/o ingrediente activo adicional. Los beneficios y ventajas de dicho régimen de múltiples fármacos, los posibles regímenes de administración, así como los agentes terapéuticos y/o ingredientes activos adicionales adecuados son los descritos anteriormente.

Generalmente, para uso farmacéutico, los compuestos de la invención se pueden formular como una preparación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención y al menos un vehículo, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más otros compuestos farmacéuticamente activos.

Por medio de ejemplos no limitantes, dicha formulación puede estar en una forma adecuada para administración oral, para administración parenteral (tal como por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea o infusión intravenosa), para administración tópica (incluso ocular), para la administración por inhalación, un parche para la piel, un implante, un supositorio, etc. Tales formas de administración adecuadas, que pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas, según la forma de administración, así como los métodos y vehículos, los diluyentes y excipientes para uso en la preparación de los mismos serán claros para el experto; se hace referencia a la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de tales preparaciones incluyen tabletas, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, ungüentos, cremas, lociones, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, gotas, soluciones inyectables estériles y polvos estériles empaquetados (que usualmente se reconstituyen antes del uso) para administración en bolo y/o para administración continua, que pueden formularse con vehículos, excipientes y diluyentes que son adecuados per se para tales formulaciones, tales como lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, celulosa, agua (estéril), metilcelulosa, metil- y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio, aceites comestibles, aceites vegetales y aceites minerales o mezclas adecuadas de los mismos. Las formulaciones pueden contener opcionalmente otras sustancias que se usan comúnmente en formulaciones farmacéuticas, tales como agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes dispersantes, desintegrantes, agentes de carga, rellenos, agentes conservantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, reguladores de flujo, agentes de liberación, etc. Las composiciones también pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del (de los) compuesto(s) activo(s) contenido(s) en las mismas.

Las preparaciones farmacéuticas de la invención están preferiblemente en una forma de dosificación unitaria, y pueden empaquetarse adecuadamente, por ejemplo, en una caja, blíster, vial, botella, sobrecito, ampolla o en cualquier otro soporte o recipiente adecuado de dosis única o multidosis (que puede estar debidamente etiquetado); opcionalmente con uno o más folletos que contienen información del producto y/o instrucciones de uso. Generalmente, tales dosificaciones unitarias contendrán entre 0.05 y 1000 mg, y habitualmente entre 1 y 500 mg, de al menos un compuesto de la invención, por ejemplo, aproximadamente 10, 25, 50, 100, 200, 300 o 400 mg por dosis unitaria.

Usualmente, dependiendo de la afección que se va a prevenir o tratar y la ruta de administración, el compuesto activo de la invención se administrará usualmente entre 0.01 y 100 mg por kilogramo, más a menudo entre 0.1 y 50 mg, tal como entre 1 y 25 mg, por ejemplo alrededor de 0.5, 1, 5, 10, 15, 20 o 25 mg, por kilogramo de peso corporal del paciente por día, que puede administrarse como una sola dosis diaria, dividida en una o más dosis diarias, o esencialmente de forma continua, por ejemplo usando una infusión de goteo.

Definiciones

Las definiciones y explicaciones a continuación son para los términos utilizados en toda la aplicación, que incluyen tanto la especificación como las reivindicaciones.

Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos usados deben interpretarse de acuerdo con las siguientes definiciones, a menos que se indique lo contrario.

Cuando los grupos pueden estar sustituidos, dichos grupos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes, y preferiblemente con uno, dos o tres sustituyentes. Los sustituyentes pueden seleccionarse entre, pero sin limitación, por ejemplo, el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, amido, carboxi, amino, ciano haloalcoxi y haloalquilo.

- 5 Como se usa en el presente documento, los términos tales como "alquilo, arilo o cicloalquilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con ..." o "alquilo, arilo o cicloalquilo, opcionalmente sustituido con ...", abarca "alquilo opcionalmente sustituido con ...", "arilo opcionalmente sustituido con ..." y "cicloalquilo opcionalmente sustituido con ...".

El término "halo" o "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Los grupos halo preferidos son flúor y cloro.

- 10 El término "alquilo" en sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical hidrocarbilo de Fórmula C_nH_{2n+1} en donde n es un número mayor que o igual a 1. Generalmente, los grupos alquilo de esta invención comprenden de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, aún más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos como se indica en este documento. C_x -alquilo y C_x -Cy-alquilo se refieren a grupos alquilo que comprenden de x a y átomos de carbono.

Los grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo y tert-butilo, pentilo y sus isómeros (por ejemplo, n-pentilo, iso-pentilo), y hexilo y sus isómeros (por ejemplo, n-hexilo, iso-hexilo). Los grupos alquilo preferidos incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo y tert-butilo.

- 20 Cuando el sufijo "eno" ("alquilen") se usa junto con un grupo alquilo, se pretende que signifique el grupo alquilo como se define en este documento que tiene dos enlaces simples como puntos de unión a otros grupos. El término "alquilen" incluye metileno, etileno, metilmetileno, propileno, etiletileno y 1,2-dimetiletileno.

- 25 El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarbilo insaturado, que puede ser lineal o ramificado, que comprende uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los grupos alquenilo adecuados comprenden entre 2 y 6 átomos de carbono, preferiblemente entre 2 y 4 átomos de carbono, aún más preferiblemente entre 2 y 3 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenilo son etenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo y sus isómeros, 2-hexenilo y sus isómeros, 2,4-pentadienilo y similares.

- 30 El término "alquinilo" como se usa en el presente documento se refiere a una clase de grupos hidrocarbilo insaturados monovalentes, en donde la insaturación surge de la presencia de uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los grupos alquinilo típicamente, y preferiblemente, tienen el mismo número de átomos de carbono que los descritos anteriormente en relación con los grupos alquenilo. Ejemplos no limitativos de grupos alquinilo son etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y sus isómeros, 2-hexinilo y sus isómeros, y similares. Los términos "alquenileno" y "alquinileno" significan respectivamente un grupo alquenilo o un grupo alquinilo como se definió anteriormente que tiene dos enlaces simples como puntos de unión a otros grupos.

- 35 El término "haloalquilo" solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo que tiene el significado como se define anteriormente en el que uno o más hidrógenos se reemplazan con un halógeno como se definió anteriormente. Ejemplos no limitantes de tales radicales haloalquilo incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo y similares.

- 40 El término "cicloalquilo" como se usa en este documento es un grupo alquilo cíclico, es decir, un grupo hidrocarbilo monovalente, saturado o insaturado que tiene 1 o 2 estructuras cíclicas. Cicloalquilo incluye grupos hidrocarbilo monocíclicos o bicíclicos. Los grupos cicloalquilo pueden comprender 3 o más átomos de carbono en el anillo y, generalmente, de acuerdo con esta invención comprenden de 3 a 10, más preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono, aún más preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, siendo particularmente preferido el ciclopropilo.

- 45 Cuando el sufijo "eno" se usa junto con un grupo cíclico, se pretende que signifique el grupo cíclico como se define en este documento que tiene dos enlaces simples como puntos de unión a otros grupos.

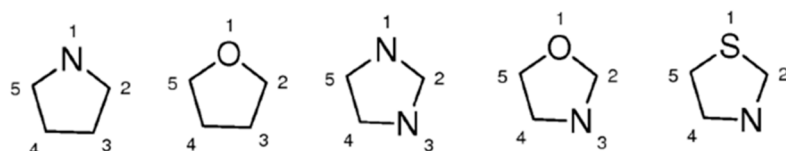
- 50 Por lo tanto, "cicloalquileno" en el presente documento se refiere a un birradical de hidrocarbilo homocíclico saturado de Fórmula C_nH_{2n-2} . Los grupos cicloalquileno adecuados son el grupo cicloalquileno C_{3-6} , preferiblemente un cicloalquileno C_{3-5} (es decir, 1,2-ciclopropileno, 1,1-ciclopropileno, 1,1-ciclobutileno, 1,2-ciclobutileno, 1,3-ciclobutileno, 1,3-ciclopentileno, o 1,1-ciclopentileno), más preferiblemente un cicloalquileno C_{3-4} (es decir, 1,3-ciclopropileno, 1,1-ciclopropileno, 1,1-ciclobutileno, 1,2-ciclobutileno).

Cuando al menos un átomo de carbono en un grupo cicloalquilo se reemplaza con un heteroátomo, el anillo resultante se denomina aquí "heterocicloalquilo" o "heterociclilo".

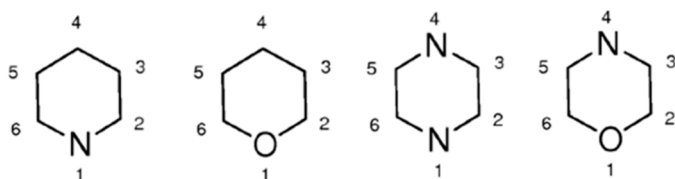
- 55 Los términos "heterociclilo", "heterocicloalquilo" o "heterociclo" como se usan en el presente documento por sí mismos o como parte de otro grupo se refieren a grupos cíclicos no aromáticos, completamente saturados o

parcialmente insaturados (por ejemplo, de 3 a 7 miembros monocíclicos, 7 a 11 miembros bicíclicos, o que contienen un total de 3 a 10 átomos en el anillo) que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre, en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Cualquiera de los átomos de carbono del grupo heterocíclico puede estar sustituido con oxo (por ejemplo, piperidona, pirrolidinona). El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillos, cuando lo permita la valencia. Los anillos de heterociclos de múltiples anillos se pueden fusionar, puentear y/o unir a través de uno o más átomos espiro. Los grupos heterocíclicos ilustrativos no limitativos incluyen oxetanilo, piperidinilo, azetidino, 2-imidazolinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, 3H-indolilo, indolinilo, isoindolinilo, 2-oxopiperazinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, 2-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, tetrahidro-2H-pirano, 2H-pirano, 4H-pirano, 3,4-dihidro-2H-pirano, 3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, 2,5-dioximidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, indolinilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolin-1-ilo, tetrahidroisoquinolin-2-ilo, tetrahidroisoquinolin-3-ilo, tetrahidroisoquinolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilsulfóxido, tiomorfolin-4-ilsulfona, 1,3-dioxolanilo, 1,4-oxatiinilo, 1H-pirrolizino, tetrahidro-1,1-dioxotiofenilo, N-formilpiperazinilo y morfolin-4-ilo.

Los átomos del anillo de las fracciones de heterociclico y heterocicleno están numerados según el esquema a continuación



pirrolidinilo tetrahydrofuranilo imidazolinilo oxazolidinilo tiazolidinilo



piperidinilo tetrahydropirano piperazinilo morfolinilo

El término "arilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo hidrocarbilo aromático poliinsaturado que tiene un único anillo (es decir, fenilo) o múltiples anillos aromáticos fusionados juntos (por ejemplo, naftilo) o unidos covalentemente, que contienen típicamente de 5 a 12 átomos; preferiblemente de 6 a 10, en donde al menos un anillo es aromático. El anillo aromático puede incluir opcionalmente uno o dos anillos adicionales (ya sea cicloalquilo, heterociclico o heteroarilo) fusionados al mismo. Arilo también pretende incluir los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas carbocíclicos enumerados aquí. Ejemplos no limitantes de arilo comprenden fenilo, bifenililo, bifenilenilo, 5- o 6-tetralinilo, naftalen-1- o -2-ilo, 4-, 5-, 6 o 7-indenilo, 1- 2-, 3-, 4- o 5-acenaftilenilo, 3-, 4- o 5-acenaftenilo, 1- o 2-pentalenilo, 4- o 5-indanilo, 5-, 6-, 7- u 8-tetrahidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,4-dihidronaftilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 5-pirenilo.

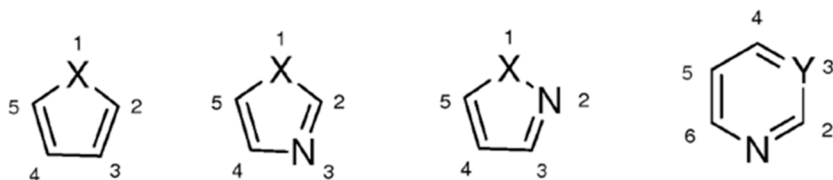
El término "arileno", tal como se usa en el presente documento, pretende incluir sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos divalentes tales como fenileno, bifenileno, naftileno, indenileno, pentalenileno, azulenileno y similares. Arileno también pretende incluir los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas carbocíclicos enumerados anteriormente. Ejemplos no limitantes de tales derivados parcialmente hidrogenados son 1,2,3,4-tetrahidronaftileno, 1,4-dihidronaftileno y similares.

El término "arilalquilo" o "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado en el que un carbono está unido a un anillo de arilo. Ejemplos no limitantes de aralquilo comprenden bencilo, fenililo, (naftalen-1-ilo) o (naftalen-2-il)metilo. Cuando se sustituye un grupo aralquilo, el(los) sustituyente(s) está(n) unido(s) al grupo alquilo o al anillo de arilo. Un "aralquilo de x miembros" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado en el que un carbono está unido a un anillo de arilo de x miembros. Cuando al menos un átomo de carbono en un grupo arilo se reemplaza con un heteroátomo, el anillo resultante se denomina aquí anillo heteroarílico.

El término "heteroarilo" como se usa en este documento por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere, pero no se limita a, 5 a 12 anillos aromáticos o sistemas de anillo que contienen 1 a 2 anillos que están fusionados o unidos covalentemente, típicamente que contiene de 5 a 6 átomos; al menos uno de los cuales es aromático, en el que uno o más de los átomos de carbono en uno o más de estos anillos están reemplazados por átomos de oxígeno, nitrógeno y/o azufre en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden ser opcionalmente cuaternizado. Dichos anillos pueden fusionarse a un anillo de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo. Ejemplos no limitantes de dicho heteroarilo incluyen: furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, tiazotriazolilo, piridinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazinilo, dioxinilo, tiazinilo, triazinilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, tieno[3,2-b]furanilo, tieno[3,2-b]tiofenilo, tieno[2,3-d][1,3]tiazolilo, tieno[2,3-d]imidazolilo, tetrazolo [1,5-a] piridinilo, indolilo, indolizino, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,2-bencisoxazolilo, 2,1-bencisoxazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 2,1-benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, tienopiridinilo, purinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 1,3-benzodioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo.

El término "heteroarileno" como se usa en el presente documento significa sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos divalentes que incluyen piridinileno y similares.

Los átomos del anillo de unidades estructurales heteroarilo o heteroarileno se numeran según el siguiente esquema:



X se selecciona de:
N, O o S

Ejemplos:

pirrolilo
furanilo
tiofenilo

X se selecciona de:
N, O o S

Ejemplos:

imidazolilo
oxazolilo
tiazolilo

X se selecciona de:
N, O o S

Ejemplos:

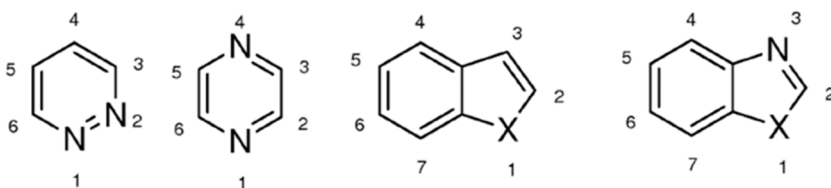
pirazolilo
isoxazolilo
isotiazolilo

Y se selecciona de:
C, N

Ejemplos:

piridilo
pirimidinilo

20



piridazinilo

pirazinilo

X se selecciona de:
N, O o S

Ejemplos:

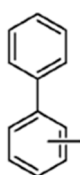
indolilo
benzofuranilo
benzotiofenilo

X se selecciona de:
N, O o S

Ejemplos:

benzimidazolilo
benzoxazolilo
benzotiazolilo

iarilo", como se usa en el presente documento, designa dos unidades estructurales arilo como se definen aquí unidas a través de un enlace sencillo. Ejemplos no limitantes de tales restos biarilo incluyen bifenilo.

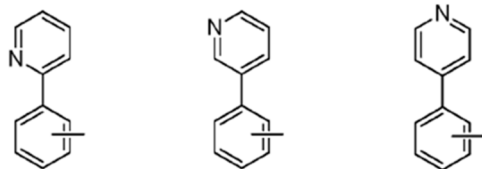


bifenilo

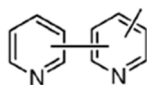
25

El término "heterobiarilo" como se usa en el presente documento designa dos unidades estructurales heteroarilo como se define en el presente documento o una unidad estructural heteroarilo y una unidad estructural arilo como se define aquí enlazada a través de un enlace sencillo. Ejemplos no limitantes de tales unidades estructurales heterobiarilo incluyen piridinilfenilo que se entiende que incluye (2-piridinil)fenilo, (3-piridinil)fenilo y (4-piridinil)fenilo, bipiridinilo.

5



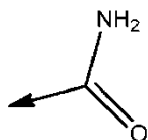
(2-piridinil)fenilo (3-piridinil)fenilo (4-piridinil)fenilo



bipiridinilo

El término "alquilamino" como se usa en el presente documento significa un grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquilo. Esto incluye grupos monoalquilamino y dialquilamino.

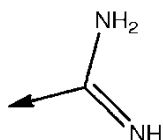
El término "carbamoilo" como se usa en la presente significa un grupo de fórmula



10

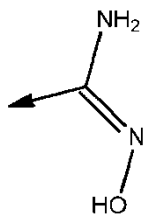
en donde la flecha define el punto de unión.

El término "carbamimidoilo" como se usa en el presente documento significa un grupo de fórmula



en donde la flecha define el punto de unión.

15 El término "hidroxicarbamimidoilo" como se usa en el presente documento significa un grupo de fórmula



en donde la flecha define el punto de unión.

Los compuestos de Fórmula I y subfórmulas de los mismos contienen al menos un centro asimétrico y, por lo tanto, pueden existir como formas estereoisoméricas diferentes. Por consiguiente, la presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros e incluye no solo compuestos racémicos sino también los enantiómeros individuales y sus mezclas no racémicas. Cuando se desea un compuesto como un enantiómero individual, tal se puede obtener por síntesis estereoespecífica, por resolución del producto final o cualquier intermediario conveniente, o por métodos cromatográficos quirales, ya que cada uno es conocido en la técnica. La resolución del producto final, un intermediario o un material de partida se puede efectuar mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds por E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994), incorporado por referencia con respecto a la estereoquímica.

20

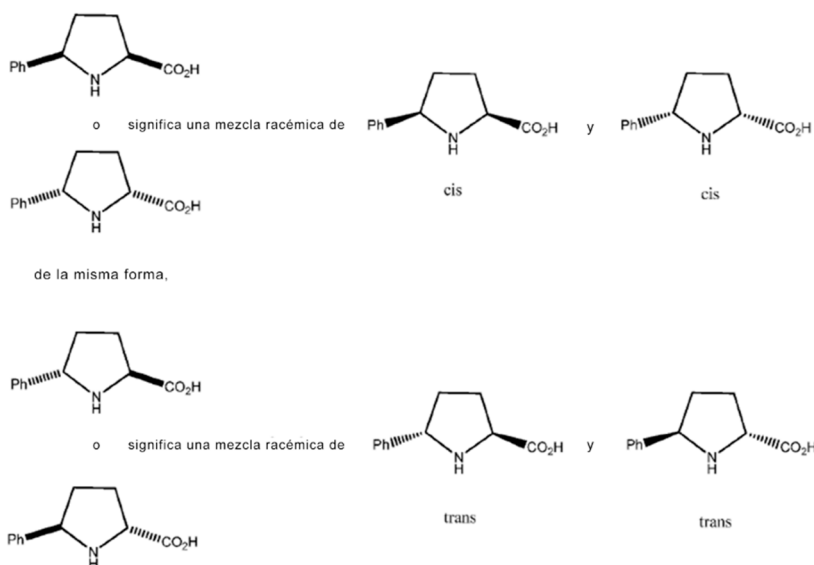
25

Los enlaces de un carbono asimétrico en los compuestos de la presente invención se pueden representar en este documento utilizando una línea continua (—), una línea en zigzag (~~~~~), una cuña sólida (▲), o una cuña punteada (·····), una barra sólida (■) o barra punteada (·····). El uso de una línea continua para representar enlaces de un átomo de carbono asimétrico pretende indicar que se pretende incluir todos los estereoisómeros posibles, a menos que esté claro por el contexto que se pretende un estereoisómero específico. El uso de una cuña sólida o punteada para representar enlaces de un átomo de carbono asimétrico pretende indicar que solo se pretende incluir el estereoisómero mostrado.

5

10

Los compuestos de la invención también pueden contener más de un átomo de carbono asimétrico. En esos compuestos, el uso de una línea continua para representar enlaces de átomos de carbono asimétricos pretende indicar que se pretende incluir todos los estereoisómeros posibles, a menos que esté claro por el contexto que se pretende un estereoisómero específico. En esos compuestos, el uso de barras sólidas o punteadas pretende indicar una estereoquímica relativa. Como ejemplo,



15

20

25

Los compuestos de la invención pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen las sales de adición ácida y básica de los mismos. Las sales de adición ácida adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrocioruro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y sales de xinofoato. Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina, 2-(dietilamino) etanol, etanolamina, morfolina, 4-(2-hidroxietilo) sales de morfolina y zinc. También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen hidrocioruro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, bisulfato/sulfato, nitrato, citrato y acetato.

30

Cuando los compuestos de la invención contienen un grupo ácido así como un grupo básico, los compuestos de la invención también pueden formar sales internas, y tales compuestos están dentro del alcance de la invención. Cuando los compuestos de la invención contienen un heteroátomo donador de hidrógeno (por ejemplo, NH), la invención también cubre sales y/o isómeros formados por transferencia de dicho átomo de hidrógeno a un grupo o átomo básico dentro de la molécula.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I se pueden preparar mediante uno o más de estos métodos:

35

(i) haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula I con el ácido deseado;

(ii) haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula I con la base deseada;

(iii) eliminando un grupo protector lábil al ácido o a la base de un precursor adecuado del compuesto de Fórmula I o mediante la apertura del anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el

ácido deseado; o

(iv) convirtiendo una sal del compuesto de Fórmula I en otra por reacción con un ácido apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

5 Todas estas reacciones se llevan a cabo típicamente en solución. La sal puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

El término "solvato" se usa en este documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

10 Todas las referencias a compuestos de fórmula I incluyen referencias a sales, solvatos, complejos multicomponentes y cristales líquidos de los mismos.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula I como se definió anteriormente, que incluyen todos sus polimorfos y hábitos cristalinos, y sus isómeros (que incluyen isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) y compuestos marcados isotópicamente de fórmula I.

15 Además, aunque generalmente, con respecto a las sales de los compuestos de la invención, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables, debe observarse que la invención en su sentido más amplio también incluye sales no farmacéuticamente aceptables, que pueden, por ejemplo, usarse en el aislamiento y/o la purificación de los compuestos de la invención. Por ejemplo, las sales formadas con ácidos o bases ópticamente activos se pueden usar para formar sales diastereoisoméricas que pueden facilitar la separación de isómeros ópticamente activos de los compuestos de fórmula I anterior.

20 La invención también cubre generalmente todos los profármacos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I.

25 El término "profármaco" como se usa en el presente documento significa los derivados farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula I tales como ésteres cuyo producto de biotransformación in vivo es el fármaco activo. Los profármacos se caracterizan por una mayor biodisponibilidad y se metabolizan fácilmente en los compuestos activos in vivo. Los profármacos adecuados para el propósito de la invención incluyen ésteres carboxílicos, en particular ésteres alquílicos, ésteres arílicos, ésteres aciloxialquílicos y ésteres dioxolenocarboxílicos; ésteres de ácido ascórbico así como también compuestos de fórmula I en la que Z es un sustituyente seleccionado de la tabla 2 a continuación.

30 Tabla 2

Z	Q
-C(O)SQ	Alquilo o arilo
-C(O)NQ ¹ Q ²	Q ¹ y Q ² seleccionados independientemente para:
	H, alquilo, arilo, OH o NH ₂
-C(O)OCHQ ¹ O(O)CQ ²	Q ¹ = H o fenilo
	Q ² = alquilo o arilo
-C(O)OCHQCl	H o arilo
-C(OQ) ₃	Alquilo
-C(O)OC(O)OQ	Alquilo o arilo
-C(O)CH ₂ Q	SMe, SOMe, SO ₂ Me

El término "prefármaco", como se usa en el presente documento, significa cualquier compuesto que se modificará para formar una especie de fármaco, en donde la modificación puede tener lugar dentro o fuera del cuerpo y antes o después de que el prefármaco alcance el área del cuerpo en donde está indicada la administración del fármaco.

5 El término "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente, más preferiblemente un ser humano, que está esperando o recibiendo atención médica o es o será objeto de un procedimiento médico.

El término "humano" se refiere a sujeto de ambos géneros y en cualquier etapa de desarrollo (es decir, neonato, infante, juvenil, adolescente, adulto).

Los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento", tal como se usan en el presente documento, incluyen aliviar o anular una afección o enfermedad y/o sus síntomas concomitantes.

10 Los términos "prevenir", "que previene" y "prevención", como se usan en el presente documento, se refieren a un método para retrasar o impedir la aparición de una enfermedad o afección y/o sus síntomas acompañantes, evitando que un paciente adquiera una condición o enfermedad, o reducir el riesgo de un paciente de adquirir una condición o enfermedad.

15 El término "cantidad terapéuticamente efectiva" (o más simplemente una "cantidad efectiva") como se usa en el presente documento significa la cantidad de agente activo o ingrediente activo (por ejemplo, agonista o agonista parcial de GPR43) que es suficiente para lograr el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el individuo al que se administra.

20 El término "administración", o una variante del mismo (por ejemplo, "administrar"), significa proporcionar el agente activo o ingrediente activo (por ejemplo, un agonista o agonista parcial de GPR43), solo o como parte de una composición farmacéuticamente aceptable, para el paciente en el que la condición, síntoma o enfermedad debe ser tratada o prevenida.

Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que los ingredientes de una composición farmacéutica son compatibles entre sí y no son perjudiciales para el paciente de la misma.

25 El término "agonista", como se usa en el presente documento, significa un ligando que activa una respuesta intracelular cuando se une a un receptor. Un agonista de acuerdo con la invención puede promover la internalización de un receptor de la superficie celular de manera que la concentración de la superficie celular de un receptor disminuya o se elimine.

El término "agonista parcial" como se usa en el presente documento significa un agonista que es incapaz de inducir la activación máxima de un receptor, independientemente de la cantidad de compuesto aplicada sobre el receptor.

30 El término "vehículo farmacéutico" como se usa en el presente documento significa un vehículo o medio inerte usado como disolvente o diluyente en el que el agente farmacéuticamente activo se formula y/o administra. Ejemplos no limitantes de vehículos farmacéuticos incluyen cremas, geles, lociones, soluciones y liposomas.

35 El término "trastorno lipídico" como se usa en el presente documento significa cualquier trastorno lipídico en plasma que incluye, pero no se limita a, dislipidemia tal como dislipidemia mixta o diabética, hipercolesterolemia, colesterol HDL bajo, colesterol LDL elevado, hiperlipidemia e hipertrigliceridemia.

La presente invención se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos están destinados a ser representativos de realizaciones específicas de la invención, y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplos de química

40 Todas las temperaturas se expresan en °C y todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente (RT) a menos que se indique lo contrario.

45 Se usó cromatografía en capa fina analítica (TLC) para controlar las reacciones, establecer condiciones de cromatografía instantánea y verificar la pureza de productos intermediarios o finales. Las placas de TLC utilizadas fueron gel de sílice sobre lámina de aluminio Merck TLC 60 F₂₅₄. Las placas de TLC se revelaron usando irradiación ultravioleta (longitud de onda=254 nm) a temperatura ambiente o reactivo de verde de bromocresol pulverizado al 0.1% en propan-2-ol o revelador de KMnO₄ (KMnO₄, Na₂CO₃, NaOH, H₂O) con calentamiento a 160°C.

Los espectros de HPLC-MS se obtuvieron en Agilent LCMS usando ionización por electroaspersión (ESI). El instrumento Agilent incluye un Automuestreador 1200, una bomba binaria 1100, un detector de longitud de onda de 5 1100 y un Single Quad 6100. La columna utilizada fue una XBridge C 18.

50 El eluyente era una mezcla de solución A (TFA al 0.1% en H₂O) y solución B (TFA al 0.1% en ACN). Los gradientes utilizados son los siguientes: gradiente A (caracterización intermedia): se mantuvieron las condiciones iniciales del 5% de solución B durante 1 minuto, se aumentó linealmente al 95% de solución B en 4 min, se mantuvo al 95% durante 1 minuto y se volvió a las condiciones iniciales en 0.5 min y se mantuvieron por 1 min; gradiente B

(caracterización de ejemplos): se mantuvieron las condiciones iniciales del 5% de solución B durante 1 minuto, se aumentó linealmente al 60% en 10 min, se aumentó linealmente al 95% en 0.5 min, se mantuvo al 95% durante 3 min y se volvió a las condiciones iniciales en 0.5 min y se mantuvieron por 1 min.

5 La determinación del exceso enantiomérico se realizó en un Agilent 1100 (bomba binaria y detector de 5 longitudes de onda) con inyección manual o automática (Autosampler 1100). Las columnas utilizadas fueron CHIRALPAK IA CHIRALPAK IB o CHIRALPAK IC en modo isocrático. Las mezclas de eluyentes se seleccionaron dependiendo de la separación obtenida de enantiómeros o diastereoisómeros. Las mezclas habituales fueron:

- Hexano y etanol (0.1% TFA)
- Hexano y propanol (0.1% TFA)
- 10 • Hexano y acetato de etilo (0.1% de TFA)
- Hexano y diclorometano (0.1% de TFA)
- Hexano y tert-butil metil éter (0.1% TFA)

15 Las purificaciones por HPLC preparativa se llevaron a cabo en el instrumento Fractionlynx, de Waters. Este instrumento consta de un colector de fracciones, un gestor de muestras 2767, un módulo de control de bomba II, una bomba HPLC 515, un módulo de gradiente binario 2525, una válvula de conmutación, un detector de matriz de fotodiodos 2996 y un Micromass ZQ. La columna utilizada fue una Waters Sunfire C18. El eluyente fue una mezcla de solución A (TFA al 0.1% en H₂O) y solución B (TFA al 0.1% en ACN). El gradiente se adaptó dependiendo de las impurezas presentes en las muestras, para permitir una separación suficiente entre las impurezas y el compuesto objetivo.

20 La purificación por HPLC preparativa quiral se realizó en un instrumento Agilent 1100 (bomba binaria y detector de 5 longitudes de onda) con inyección manual utilizando una columna CHIRALPAK IA o CHIRALPAK IB en modo isocrático. Las mezclas de eluyentes se seleccionaron según la separación de enantiómeros o diastereoisómeros obtenida con el método analítico. Las mezclas habituales fueron las mismas que las utilizadas para la determinación de ee.

25 Los espectros de ¹H y ¹³C RMN se registraron en un Bruker ARX 300MHz. Los cambios químicos se expresan en partes por millón, (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento se expresan en unidades Hertz (Hz). Los patrones de división describen las multiplicidades aparentes y se describen como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (quinteto), m (multiplete) o br (ancho).

30 Los disolventes, reactivos y materiales de partida se adquirieron de proveedores químicos bien conocidos tales como, por ejemplo, Sigma Aldrich, Acros Organics, VWR Int., Sopachem o Polymer Labs y se usan las siguientes abreviaturas:

ACN o MeCN: Acetonitrilo,

DCM: Diclorometano,

DCE: 1,2-Dicloroetano,

35 EtOAc o AcOEt: Acetato de etilo,

EtOH: Etanol,

MeOH: Metanol,

IPA: isopropanol,

PE: éter de petróleo,

40 NMP: N-metilpirrolidinona,

RT: Temperatura ambiente,

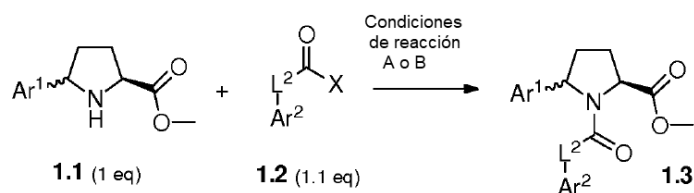
DIEA: N,N-diisopropiletilamina,

HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio,

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol o hidrato de 1-hidroxibenzotriazol,

45 DMAP: N,N-dimetilaminopiridina

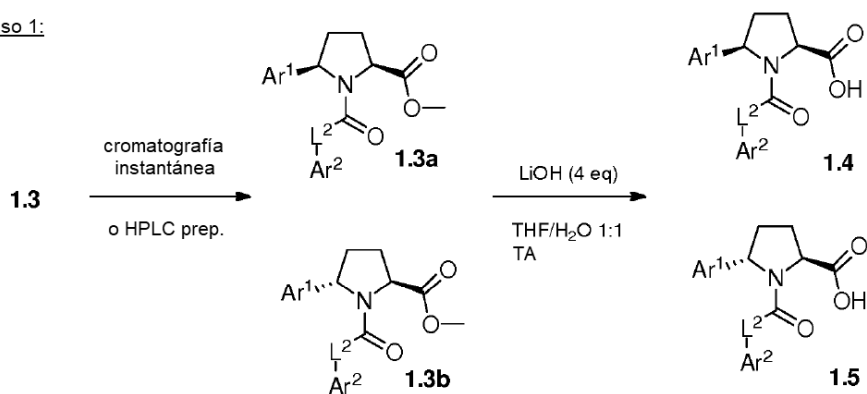
- Y: rendimiento,
g: gramos,
mg: miligramos,
L: Litros,
- 5 mL: mililitros,
 μ L: microlitros,
mol: moles,
mmol: milimoles,
h: horas,
- 10 min o mn: minutos,
TLC: cromatografía de capa fina,
MW: peso molecular,
eq: equivalente,
THF: tetrahidrofurano,
- 15 TFA: ácido trifluoroacético,
Ac: acetilo,
ee: exceso enantiomérico,
tBu: tert-Butilo
P: pureza UV a 254 nm determinada por HPLC-MS,
- 20 rt: tiempo de retención,
BuLi: butillitio,
CDI: carbonildiimidazol,
TBDPS: tert-butil-difenilsililo,
Boc₂O: dicarbonato de di-tert-butilo,
- 25 TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio,
S-Phos: 2-diciclohexilfosfino-2', 6'-dimetoxibifenilo,
RM: mezcla de reacción,
Nu: nucleófilo,
DMF: N,N-dimetilformamida,
- 30 Esquemas generales de síntesis
Un método general para la síntesis de la mayoría de los compuestos de la invención se describe en el esquema 1.



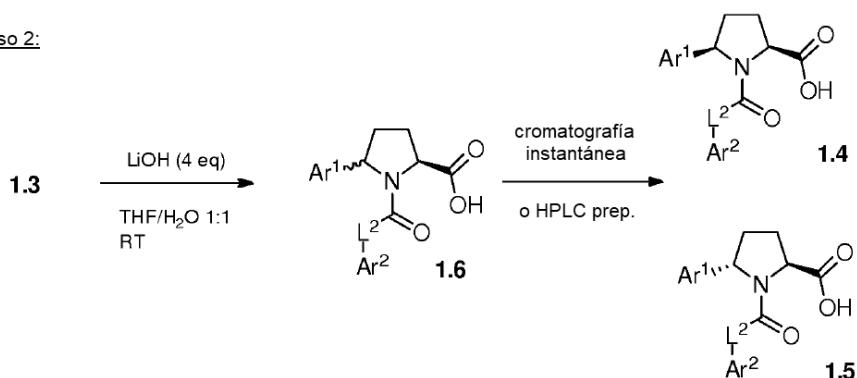
Condiciones de reacción A: X=Cl
DIEA (1.1eq), DCM, TA

Condiciones de reacción B: X=OH
HATU (1.2eq), DIEA (1.2eq),
ACN, TA hasta 60°C

caso 1:



caso 2:



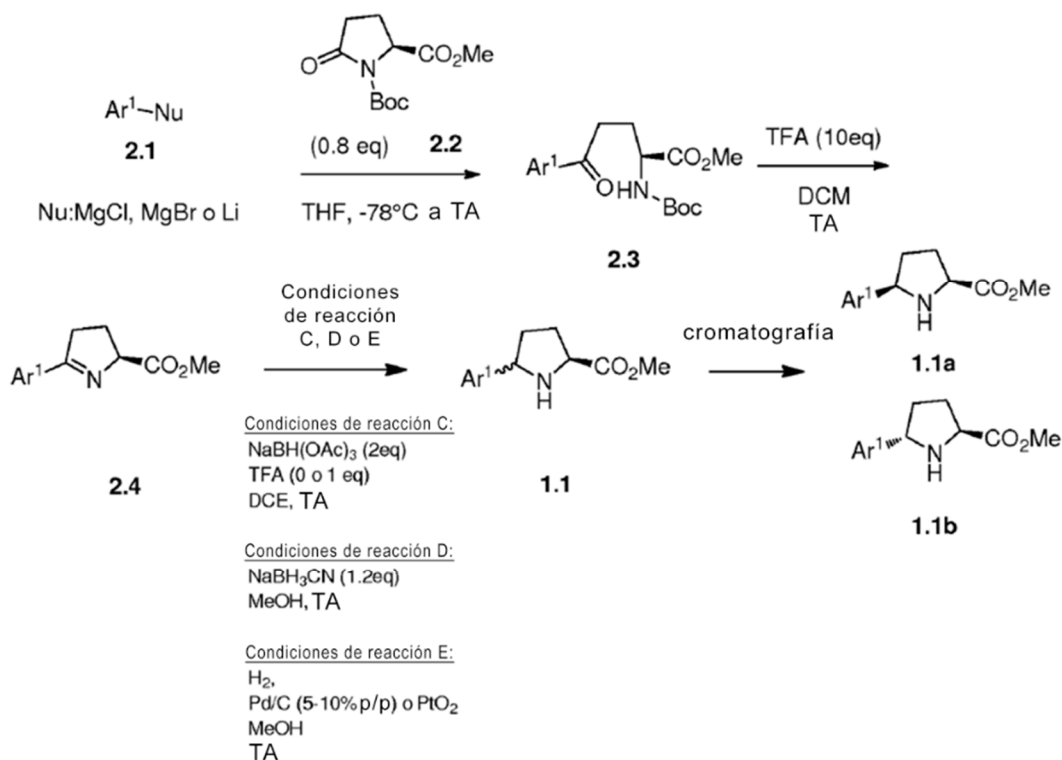
Esquema 1: Un método general para la síntesis de la mayoría de los compuestos de la invención

El acrilato de metilo de pirrolidina intermediario 1.1 se aciló con cloruros de acilo o ácidos carboxílicos intermediarios 1.2 usando procedimientos de acoplamiento de amida convencionales para dar el compuesto 1,3 en mezcla epimérica.

- 5 En algunos casos, los epímeros 1.3a y 1.3b se separaron por cromatografía (cromatografía instantánea o HPLC preparativa); la subsiguiente saponificación de los intermediarios 1.3a y 1.3b con hidróxido de litio proporcionó los productos de ácido carboxílico deseados 1.4 y 1.5, respectivamente.

De lo contrario, el intermediario 1.3 se saponificó con hidróxido de litio para dar la mezcla epimérica 1.6 que se purificó por cromatografía (cromatografía instantánea o HPLC preparativa) para dar los productos 1.4 y 1.5 de ácido carboxílico deseados.

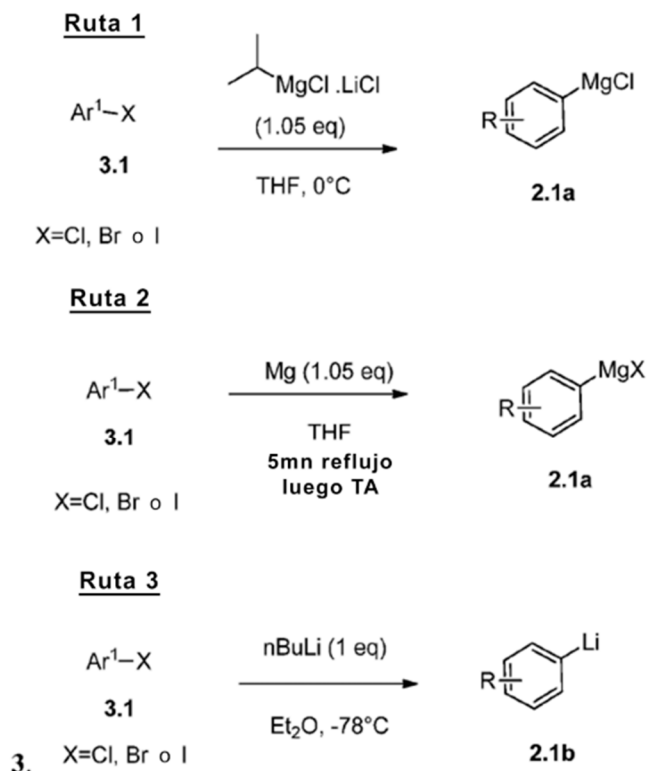
10 Los intermediarios de éster de pirrolidina 1.1 se sintetizaron a partir de reactivos de arilo o alquilo de Grignard o arilo-litio como se muestra en el esquema 2.



Esquema 2: Esquema de síntesis para la preparación de intermediarios de éster de pirrolidina **1.1**

5 La adición de arilo o alquilo Grignard o arilo-litio **2.1** a éster metílico del ácido N-Boc-L-piroglutámico **2.2** proporcionó el intermediario **2.3**, como se describe por Colandrea et al., en *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 2905–2908 y Ying–zi Xu et al., en *J. Org. Chem.* 1999, 64, 4069–4078. La desprotección de Boc de una maceta y la formación de imina cíclica en condiciones ácidas proporcionaron el intermediario **2.4** de imina cíclica que se podía reducir mediante hidrogenación o mediante reactivo de borohidruro para dar el éster de pirrolidina intermediario **1.1**. En algunos casos, los epímeros **1.1a** y **1.1b** se separaron mediante cromatografía instantánea.

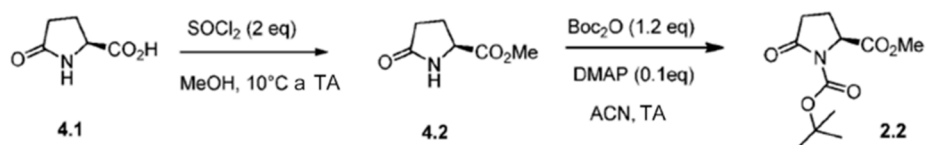
Se prepararon reactivos de arilo o alquilo de Grignard y arilo-litio **2.1** usando las metodologías mostradas en el esquema



Esquema 3: Esquema de síntesis para la preparación de reactivos de arilo o alquilo magnesio y arilo-litio

Los reactivos de arilo o alquilo de Grignard 2.1a se prepararon a partir de haluros de arilo por el método 1 (cloruro de isopropilmagnesio/cloruro de litio) o por el método 2 (magnesio) y los reactivos de arilo litio 2.1b se sintetizaron por el método 3 (n-butillitio).

- 5 El éster metílico del ácido N-Boc-L-piroglutámico 2.2 se sintetizó usando la metodología que se muestra en el esquema 4

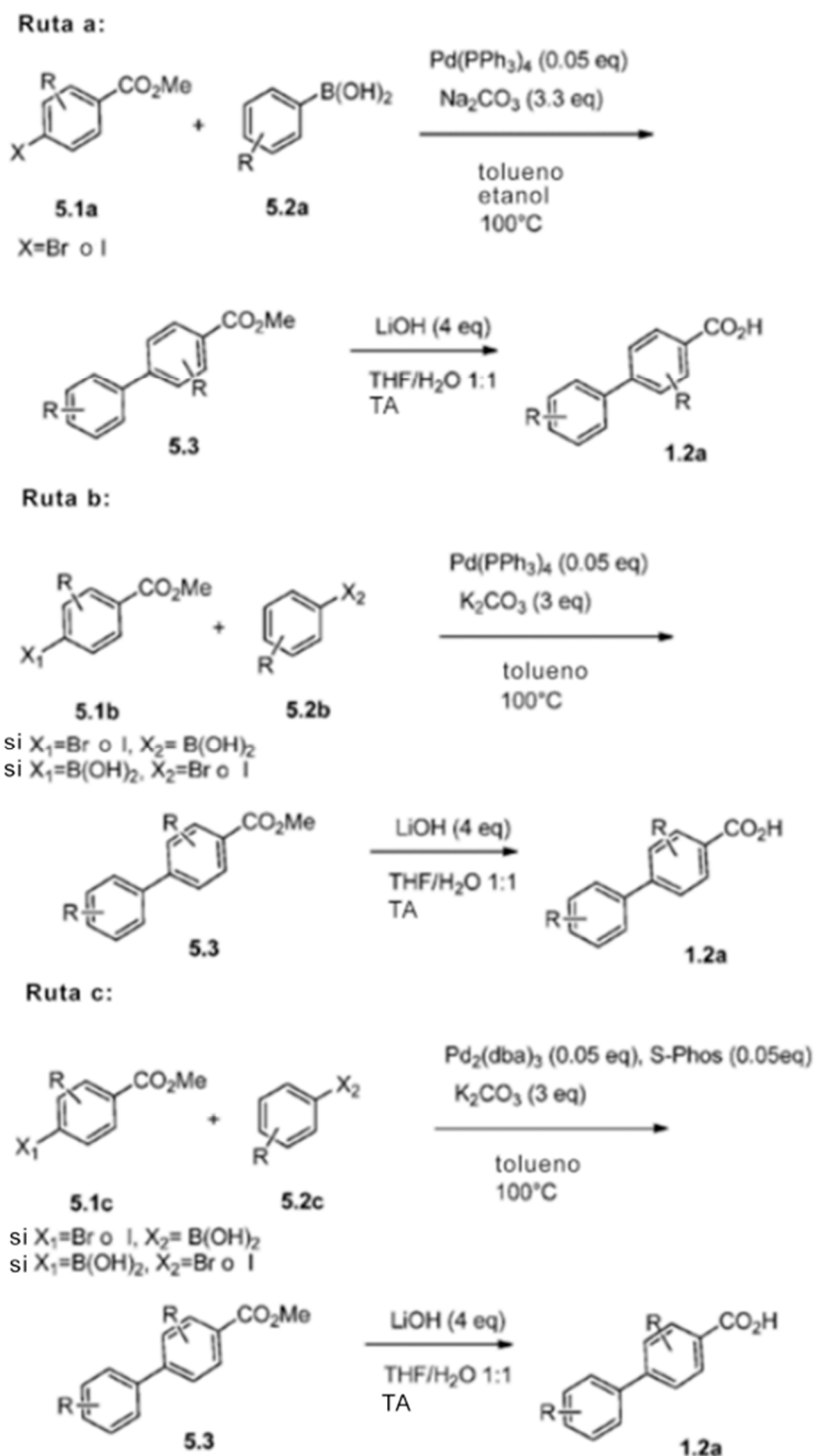


Esquema 4: Esquema de síntesis para la preparación de metil éster de ácido N-Boc-L-piroglutámico 2.2

El ácido L-piroglutámico 4.1 se convirtió en el éster metílico 4.2 que, tras la protección con Boc con dicarbonato de di-tert-butilo, proporcionó el intermediario 2.2.

- 10 Se sintetizaron intermediarios 1,2a de ácido biarilo y heterobutilcarboxílico usando una de las tres rutas (a, b o c) mostradas en el esquema 5.

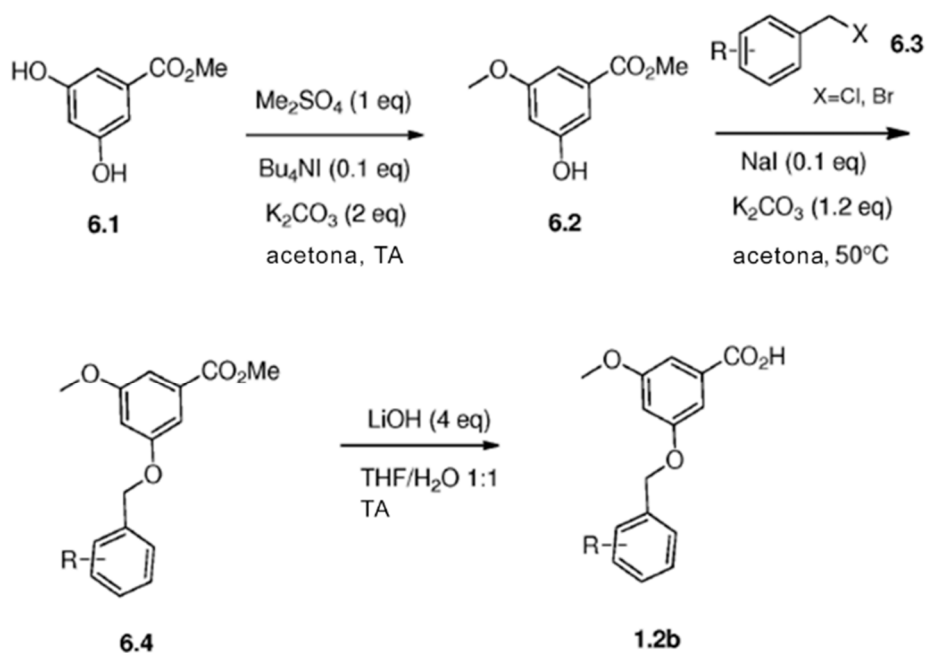
Ruta a:



Esquema 5: Esquema de síntesis para la preparación de intermediarios de ácido biaril carboxílico **1.2a**

El acoplamiento de Suzuki entre 5.1 y 5.2 proporcionó el intermediario de biaril éster 5.3, la subsiguiente saponificación con hidróxido de litio proporcionó ácido biarilcarboxílico intermediario 1.2a.

- 5 Los intermediarios 1.2 de ácido aralquioxiarilcarboxílico se sintetizaron usando la metodología mostrada en el esquema 6 para los intermediarios de ácido benciloxibenzoico 1.2b.

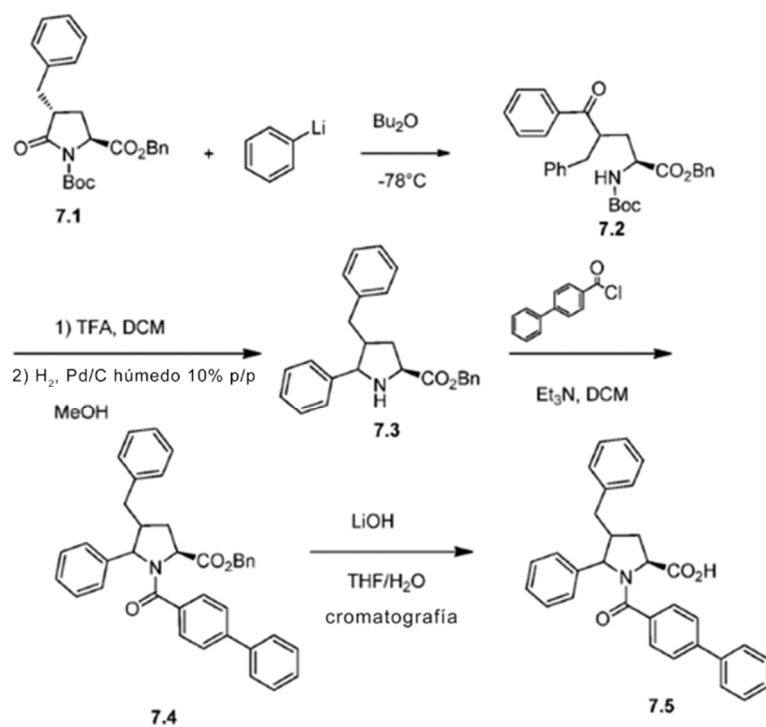


Esquema 6: Esquema de síntesis para la preparación de intermediarios de ácido benciloxibenzoico **1.2b**

El 3,5-dihidroxibenzoato de metilo 6.1 se metiló con sulfato de dimetilo para dar el intermediario 6.2. La bencilación con el reactivo de haluro de bencilo 6.3 proporcionó el intermediario éster 6.4 que en la subsiguiente saponificación con hidróxido de litio proporcionó intermediarios de ácido benciloxibenzoico 1.2b

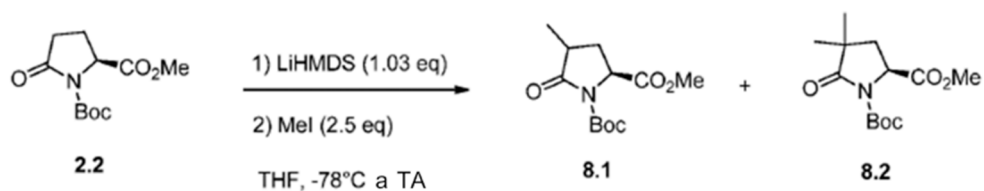
5 Esquemas sintéticos adicionales

La síntesis del compuesto No. 24 se representa en el esquema 7.



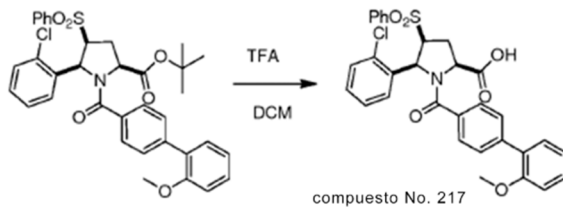
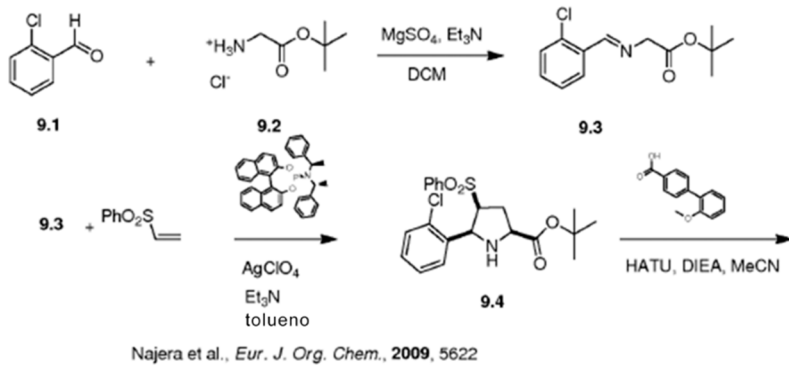
Esquema 7: Síntesis del compuesto No. 24

La síntesis de intermediarios 2.2 de pirrolidina sustituida con metilo se representa en el esquema 8.



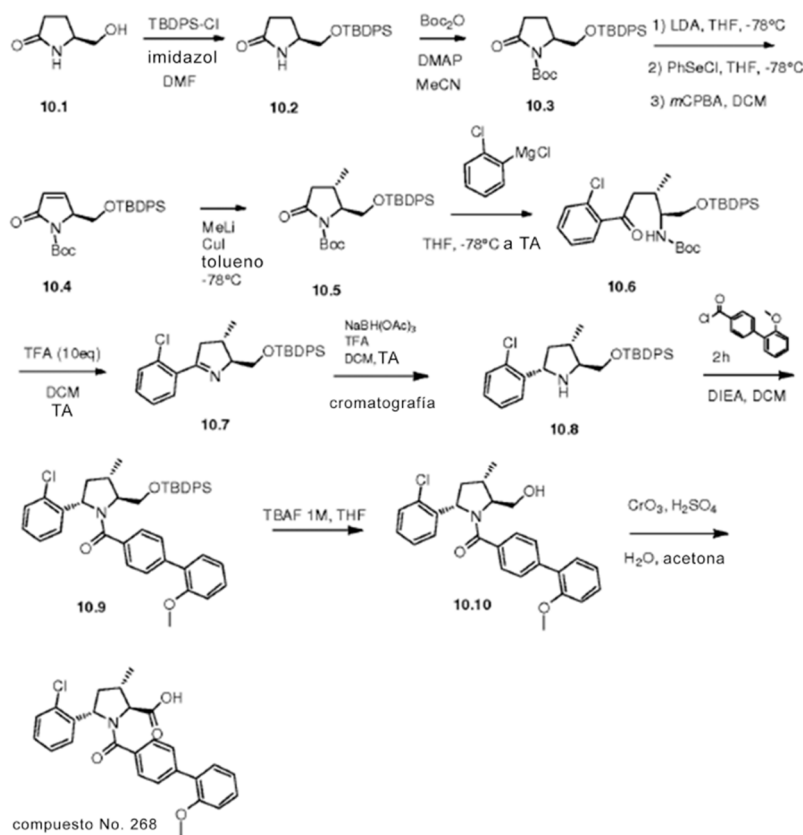
Esquema 8: Síntesis de intermediarios de pirrolidina sustituidos con metilo

5 La metodología de cicloadición dipolar se ejemplifica con la síntesis del compuesto No. 217 y se representa en el esquema 9.



Esquema 9: Metodología de cicloadición dipolar

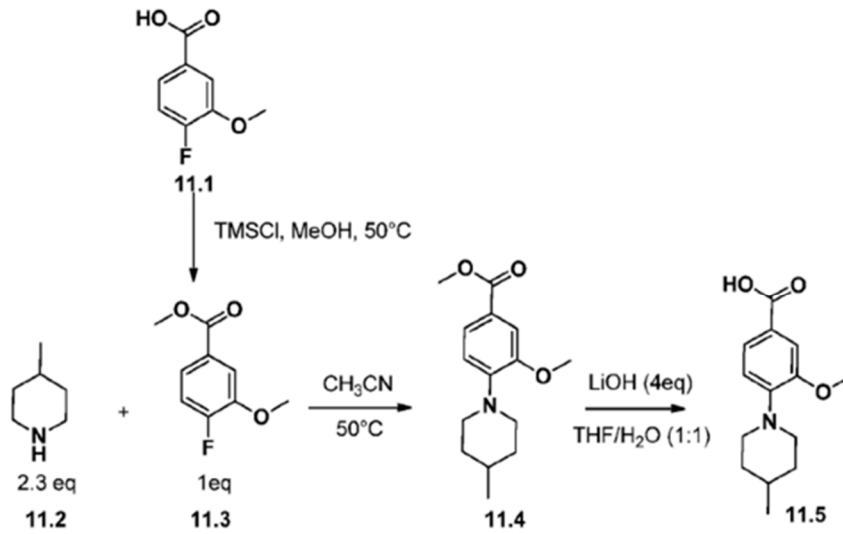
La síntesis del compuesto No. 268 se representa en el esquema 10.



Esquema 10: Síntesis del compuesto No. 268

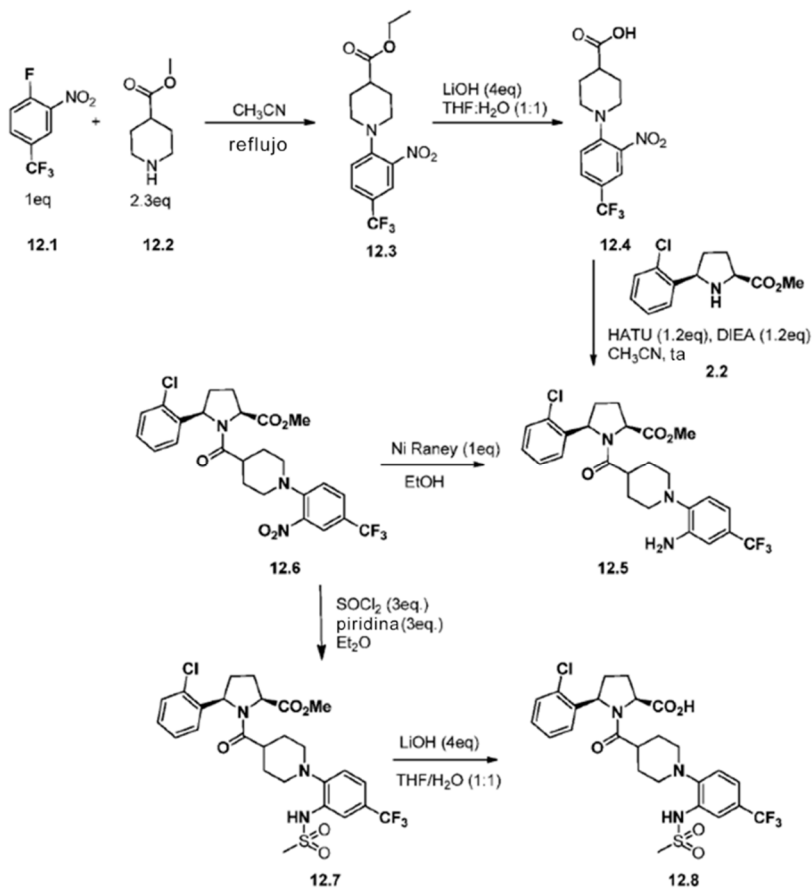
La síntesis del ácido 3-metoxi-4-(4-metilpiperidin-1-il)benzoico intermediario usado en la preparación del

compuesto No. 261 se representa en el esquema 11.



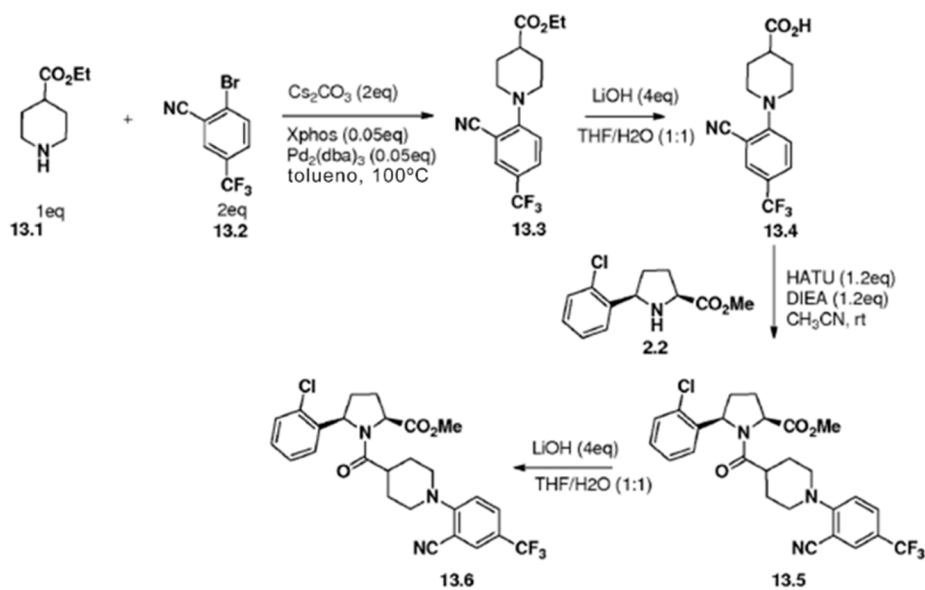
Esquema 11: Síntesis del intermediario ácido 3-metoxi-4-(4-metilpiperidin-1-il)benzoico

La síntesis del compuesto No. 393 se representa en el esquema 12.



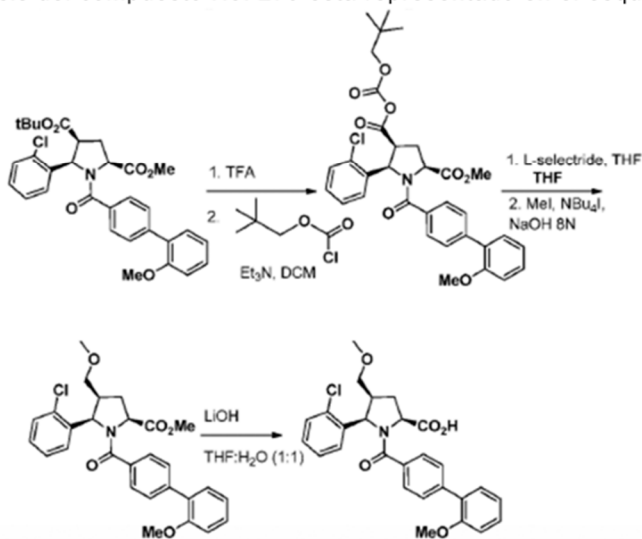
Esquema 12: Síntesis del compuesto No. 393

5 La síntesis del compuesto No. 369 se representa en el esquema 13.



Esquema 13: Síntesis del compuesto No. 369

Síntesis del compuesto No. 279 está representado en el esquema 14



Esquema 14: Síntesis del compuesto No. 279

Métodos generales

Método general A: Síntesis de intermediarios de éster de piperidina 1.1

5 El método general A se ejemplifica con la síntesis del intermediario 1a 5-(2-clorofenil)piperidina-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo, intermediario 1b 5-(2-clorofenil)piperidina-2-carboxilato de (2S,5S)-metilo e intermediarios 1f 5-(piperidina-2-il)piperidina-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo a partir de 2-bromopiperidina (ruta 3, condiciones E).

Etapa 1: Síntesis de cloruro de (2-clorofenil) magnesio: ruta 1.

10 A una solución 2M de cloruro de isopropilmagnesio en THF anhidro (5.76 mmol) se añadió cloruro de litio (5.76 mmol) en THF destilado en un tubo Schlenk bajo atmósfera de Ar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a -15°C y se añadió 1-bromo-2-clorobenceno (5.35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -15°C durante otras 3 h. Esta solución cruda de cloruro de (2-clorofenil) magnesio se enfrió a -40°C y se usó como tal en la etapa 2.

Etapa 2: Síntesis de 2-((tert-butoxicarbonil)amino)-5-(2-clorofenil)-5-oxopentanoato de (S)-metilo.

A la solución cruda de cloruro de (2-clorofenil)magnesio obtenida en el paso 1 se añadió a -40°C bajo Ar una

solución de 2-metil-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (S)-1-tert-butilo (4.11 mmol) en THF destilado (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a -40°C durante 2 h y luego se inactivó con 10 mL de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo tres veces con AcOEt, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El crudo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: ciclohexano/AcOEt) para producir el compuesto del título. Y: 425 mg (29%), P:>95%, rt = 4,24 min, (M+H)⁺ = 256.

Etapa 3: Síntesis de 5-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de (S)-metilo.

Se añadió TFA (2 mL) a una solución de 2-((tert-butoxicarbonil) amino)-5-(2-clorofenil)-5-oxopentanoato de (S)-metilo (1.08 mmol) en DCM (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para producir el compuesto del título. Y: 574 mg (56%), P:>95%, rt = 2,85 min, (M+H)⁺ = 238.

Etapa 4:

Condiciones de reacción C: síntesis del intermediario 1a 5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo e intermediario 1b 5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5S)-metilo.

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.091 mol) en porciones a una solución agitada de (S)-metilo 5-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato (0.076 mol) en 1,2-dicloroetano (200 mL) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió TFA (0.76 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La LCMS mostró que aún quedaba material de partida, por lo que se añadió TFA adicional (~10 mL) (para dar pH 3-4) y se continuó la agitación durante 1.5 h adicionales. Se consumió todo el material de partida, se añadió agua (30 mL) seguido de NaHCO_3 acuoso saturado (~400 mL) hasta pH neutro. La capa acuosa separada se extrajo con DCM (2 x 300 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se evaporaron a vacío para dar un aceite amarillo (17.5 g). El crudo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: PE/EtOAc) para dar, como aceites incoloros, intermediario 1a: Y: 12 g (66%), P:>95%, rt = 2.73 min, (M+H)⁺ = 240 e intermediario 1b Y: 3 g (16%), P:>95%, (M+H)⁺ = 240.

Condiciones de reacción D: Síntesis de intermediario 5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S)-metilo.

Se añadió cianoborohidruro de sodio (2.9 mmol) a una solución de 5-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato (S)-metilo (2.42 mmol) en MeOH anhidro (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título. Y: 338 mg (59%), P:>95%, rt = 2.73 min, (M+H)⁺ = 240.

Condiciones de reacción E: Síntesis del intermediario 1f: 5-(piridin-2-il)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo a partir de 2-bromopiridina (ruta 3).

En un matraz de fondo redondo de 10 mL se disolvió 5-(piridin-2-il)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato (S)-metilo (0.208 mmol) en IPA (550 μL) para dar una solución marrón. Se añadió paladio sobre carbono (3.95 μmol) (10% p/p) y la reacción se agitó en atmósfera de H_2 .

La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida para dar el producto intermediario 1f en un rendimiento cuantitativo. Y: 12 g (66%), P:>95%, rt = 2.34 min, (M+H)⁺ = 207.

Los siguientes intermediarios fueron sintetizados a partir de reactivos ad-hoc usando el método general A:

intermediario 1c: 5-(3-cloropiridin-2-il)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo a partir de 2-bromo-3-cloropiridina (ruta 3, condiciones C);

intermediario 1e: 5-([1,1'-bifenil]-3-il)pirrolidin-2-carboxilato de (2S)-metilo a partir de bromuro de bifenil-3-ilmagnesio (condiciones C);

intermediario 1g: 5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S)-metilo a partir de 1-bromo-2-fluorobenceno (ruta 1, condiciones C), rt=2.5 min (gradiente A);

intermediario 1i: 5-(2-metoxifenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S)-metilo a partir de 1-bromo-2-metoxibenceno (ruta 1, condiciones D);

intermediario 1j: 5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2R)-metilo a partir de 1-bromo-2-clorobenceno (ruta 1, condiciones D);

intermediario 1k: 5-(4-clorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S)-metilo a partir de bromuro de 4-clorofenilmagnesio (condiciones C);

intermediario 1l: 5-([1,1'-bifenil]-4-il)pirrolidin-2-carboxilato de (2S)-metilo a partir de bromuro de [1,1'-bifenil]-4-

- ilmagnesio (condiciones C);
- intermediario 1m: 5-(2-clorobencil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S)-metilo a partir de cloruro de 2-clorobencilmagnesio (condiciones C);
- 5 intermediario 1n: 5-ciclohexilpirrolidin-2-carboxilato de (2S)-metilo a partir de cloruro de ciclohexilmagnesio (condiciones C);
- intermediario 1o: 5-([1,1'-bifenil]-2-il)pirrolidin-2-carboxilato de (2S)-metilo a partir de bromuro de [1,1'-bifenil]-2-ilmagnesio (condiciones C);
- 10 intermediario 1p: 5-(2-clorofenil)-4,4-dimetilpirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (condiciones C), partiendo de 4,4-dimetil-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (S)-1-*tert*-butilo-2-metilo obtenido usando la ruta sintética descrita en el esquema 8;
- intermediario 1q: 5-(2-clorofenil)-4-metilpirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (condiciones C), partiendo de 2-metil-4-dimetil-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (S)-1-*tert*-butilo;
- intermediario 1r: 5-(piridin-3-il)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo;
- intermediario 1s: 5-(*o*-toluil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo;
- 15 intermediario 1t: 5-fenilpirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (condiciones E);
- intermediario 1u: 5-(3-clorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (ruta 1, condiciones C);
- intermediario 1v: 5-(4-clorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (ruta 1, condiciones C);
- intermediario 1w: ácido(2S,5R)-5-(3-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico (ruta 1, condiciones E);
- intermediario 1x: 5-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (ruta 1, condiciones E);
- 20 intermediario 1y: 5-ciclohexilpirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo fue sintetizado por hidrogenación del intermediario 1t usando PtO₂ en MeOH,
- intermediario 1z: 5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2R,5R)-metilo (ruta 1, condiciones C);
- intermediario 1a1: 5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5S)-metilo (ruta 1, condiciones C);
- intermediario 1b1: 5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2R,5S)-metilo (ruta 1, condiciones C);
- 25 intermediario 1c1: 5-(2,6-difluorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (ruta 1, condiciones E);
- intermediario 1d1: 5-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (ruta 1, condiciones E);
- intermediario 1e1: 5-(2,4-diclorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (ruta 1, condiciones C);
- intermediario 1f1: 5-isobutilpirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (ruta 2, condiciones E);
- intermediario 1g1: 5-isopropilpirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (ruta 1, condiciones E);
- 30 intermediario 1h1: 5-ciclopentilpirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (condiciones E);
- intermediario 1i1: 5-(2-bromofenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (ruta 1, condiciones C);
- intermediario 1j1: 5-isopentilpirrolidin-2-carboxilato de (2S,5S)-metilo (ruta 2, condiciones E);
- intermediario 1k1: 5-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (ruta 1, condiciones E);
- intermediario 1l1: 5-(3,5-difluorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (ruta 1, condiciones C);
- 35 intermediario 1m1: 5-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (ruta 1, condiciones C);
- intermediario 1n1: 5-(2,3-difluorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (ruta 1, condiciones C), *rt*=2.6min (gradiente A);
- intermediario 1o1: 5-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (ruta 1, condiciones C);
- intermediario 1p1: 5-(4-cianofenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (ruta 1, condiciones C).
- 40 Método General B: síntesis de intermediarios de ácido ariloxiarilcarboxílico 1.2b

El método general B se ejemplifica con la síntesis del intermediario ácido 2a 3-(benciloxi)-5-metoxibenzoico.

Etapa 1: Síntesis de 3-hidroxi-5-metoxibenzoato de metilo.

5 A una solución de 3,5-dihidroxi-5-metoxibenzoato de metilo (29.76 mmol) en acetona anhidra (40 mL) se añadió dimetilsulfato (29.69 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (2.97 mmol) y carbonato de potasio (59.42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El crudo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: PE/AcOEt) para producir el compuesto del título. Y: 1.7 g (31%), P:>95%, rt = 3.75 min, (M+H)⁺ = 183.

Etapa 2: Síntesis de 3-(benciloxi)-5-metoxibenzoato de metilo.

10 Se añadió bromuro de bencilo (0.55 mmol), carbonato de potasio (0.66 mmol) y yoduro de sodio (0.055 mmol) a una solución de 3-hidroxi-5-metoxibenzoato de metilo (0.55 mmol) en acetona anhidra (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y una solución acuosa 1M de hidróxido de sodio. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: PE/AcOEt) para producir el compuesto del título. Y: 104 mg (69%), P:>95%, rt = 4.53 min, (M+H)⁺ = 273.

Etapa 3: Síntesis del intermediario 2a ácido 3-(benciloxi)-5-metoxibenzoico.

20 A una solución de 3-(benciloxi)-5-metoxibenzoato de metilo (0.38 mmol) en THF (1 mL) se añadió una solución de hidróxido de litio (1.53 mmol) en agua (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de HCl 1M y se extrajo tres veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título. Y: 92 mg (94%), P:>95%, tr = 3.95 mn, (M+H)⁺ = 259.

Los siguientes compuestos intermediarios se sintetizaron a partir de reactivos ad-hoc usando el método general B:

intermediario 2b: ácido 3-((4-clorobencil)oxi)-5-metoxibenzoico,

intermediario 2c: ácido 3-metoxi-5-fenetioxibenzoico,

25 intermediario 2d: ácido 3-(3,3-difenilpropoxi)-5-metoxibenzoico,

intermediario 2e: ácido 3-metoxi-5-((4-(metilsulfonil)bencil)oxi)benzoico,

intermediario 2f: ácido 3-metoxi-5-(2-metoxietoxi)benzoico,

intermediario 2g: ácido 3-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)-5-metoxibenzoico.

Método general C: Síntesis de la mayoría de los compuestos de la invención

30 El método general C se ejemplifica con la síntesis del Ejemplo 1: compuesto No. 1: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.

Etapa 1: Síntesis de 5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo

Condiciones A:

35 En un matraz de fondo redondo de 100 mL, bajo argón, se disolvió ácido 2'-metoxibifenil-4-carboxílico (15.714 g, 68.8 mmol) en DCM (138 mL). Se obtuvo una suspensión blanca a la que se añadieron sucesivamente cloruro de tionilo (7.49 mL, 103 mmol) y DMF (0.107 mL, 1.377 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo (40°C) 3 horas. La solución se dejó alcanzar espontáneamente la temperatura ambiente (solución amarillo-naranja). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La eliminación del exceso de cloruro de tionilo se realizó mediante dos ciclos de coevaporación con DCM. El residuo marrón resultante se secó al vacío para proporcionar 17 g de un sólido marrón. El producto bruto se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

45 En un matraz de fondo redondo de 500 mL se introdujeron bajo argón (2S,5R)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (15 g, 62.6 mmol), DCM (62.4 mL) y Et₃N (9.59 mL, 68.8 mmol). A esta solución enfriada a 0°C, se añadió gota a gota (mediante un embudo de adición) una solución de cloruro de 2'-metoxibifenil-4-carbonilo (16.98 g, 68.8 mmol) en DCM (83 mL) (solución de color marrón oscuro). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se lavó con 25 mL de HCl 6M diluido con 75 mL de agua. La capa orgánica se secó con agitación con MgSO₄ en presencia de 0.3 g de Norit AS, se filtró y se concentró para proporcionar 34 g de un residuo oleoso espumante marrón claro. La purificación por cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/PE: 1/2) produjo el producto deseado como un sólido beige. Y: 25.4 g (90%), P>95%.

50

Condiciones B: A una solución de ácido 2'-metoxibifenil-4-carboxílico 2b (1.1 mmol) en ACN anhidro (2 mL) se añadió HATU (1.1 mmol). Después de 5 min, se añadió (2S,5R)-metilo 5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxilato 1a (1 mmol) y DIEA (1.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El crudo se purificó por cromatografía instantánea (eluyente: ciclohexano/AcOEt) para producir el compuesto del título. Y: 300 mg (67%), P>95%, rt = 4.85 min, (M+H)⁺ = 451.

Etapa 2: Síntesis del Ejemplo 1: compuesto No. 1: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.

A una solución de 5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (0.67 mmol) en THF (5 mL) se añadió una solución de hidróxido de litio (2.67 mmol) en agua (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de HCl 1M y se extrajo dos veces con AcOEt. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Y: 250 mg (86%), P:>95%, rt = 6.05 min, (M+H)⁺ = 436.

Método general D: Síntesis de intermediarios de ácido biarilcarboxílico 1.2a

Se usaron tres rutas (a, b y c) en la preparación de intermediarios de biarilo o heterobiarilo.

La ruta a se ejemplifica con la síntesis del intermediario ácido 2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico 2h.

Etapa 1: Síntesis de 2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo

Una mezcla de 4-yodobenzoato de metilo (86.2 g, 0.33 moles) y ácido 2-metoxifenil borónico (50.0 g, 0.33 moles) en tolueno (975 mL) y EtOH (525 mL) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadieron Pd(PPh₃)₄ (19.0 g, 16.5 mmol) y Na₂CO₃ acuoso 4M (271.5 mL, 1.09 mol) y la mezcla se agitó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron EtOAc (1.5 L) y agua (1.5 L), y la capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío para dejar un sólido oleoso marrón (107 g). El residuo se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente creciente de 5-50% de EtOAc/gasolina para dar el producto del título como un sólido amarillo. Y: 51 g (64%), P>80%.

Etapa 2: Síntesis del intermediario 2h ácido 2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico

Se añadió LiOH.H₂O (89 g, 2.1 mol) a una suspensión agitada de 2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (51 g, 0.21 mol) en una mezcla de THF (500 mL) y H₂O (1 L). Se añadieron cantidades adicionales de THF (~500 mL) y H₂O (~1 L) para disolver la mayoría de los sólidos. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, habían precipitado más sólidos y el material de partida aún permanecía. La mezcla se calentó a 50°C durante 4 horas, después de lo cual todos los sólidos se habían disueltos y no quedaba material de partida. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido cítrico acuoso saturado hasta pH = 6-7, que produjo un precipitado blanco. El THF se eliminó por evaporación a vacío y la suspensión resultante se filtró. El sólido se lavó con agua varias veces y se secó a 50°C durante la noche para dar el intermediario 2h como un sólido blanquecino. Y: 43 g (90%), P>90%.

La ruta b se ejemplifica con la síntesis del intermediario 2s2ácido 4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoico.

Etapa 1: Síntesis de 4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoato de metilo

En un tubo de vidrio secado al horno, se introdujeron en argón ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (381 mg, 2.116 mmol) y 4-bromo-2-metoxipirimidina (200 mg, 1.058 mmol). Se realizaron tres ciclos de vacío/argón y tolueno (5 mL) se añadió, seguido de una solución acuosa 2M de K₂CO₃ (0.106 mmol). La mezcla resultante se desgasificó (burbujeando argón en la solución durante 5-10 minutos).

Se añadió después tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.1 mmol) y la mezcla se calentó a 95°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice (ciclohexano/EtOAc), proporcionando 243 mg del producto deseado como un sólido amarillo pálido (94% de rendimiento).

Etapa 2: Síntesis del ácido 4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoico intermediario 2s2. Se usaron las mismas condiciones que en el etapa 2 de la ruta a.

Los siguientes productos intermediarios se sintetizaron a partir de reactivos ad-hoc utilizando el método general D ruta b:

intermediario 2i: ácido 2',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;

intermediario 2j: ácido 4-(pirimidin-5-il)benzoico;

- intermediario 2k: ácido 4-(furan-3-il)benzoico;
- intermediario 2j: ácido 4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoico,
- intermediario 2m: ácido 4-(3-fluoropiridin-4-il)benzoico;
- intermediario 2n: ácido 4-(piridin-3-il)benzoico;
- 5 intermediario 2o: ácido 4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)benzoico;
- intermediario 2p: ácido 4-(piridin-4-il)benzoico;
- intermediario 2q: ácido 4-(6-metilpiridin-3-il)benzoico;
- intermediario 2r: ácido 4-(2-metoxipiridin-3-il)benzoico, tr = 3.4 min (gradiente A);
- intermediario 2s: ácido 4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- 10 intermediario 2t: ácido 4'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2u: ácido 4-(4-metoxipiridin-3-il)benzoico;
- intermediario 2v: ácido 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2w: ácido 3'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2x: ácido 2'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- 15 intermediario 2y: ácido 4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2z: ácido 3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2a1: ácido 2'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2b1: ácido 4-(naftalen-2-il)benzoico;
- intermediario 2c1: ácido 3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- 20 intermediario 2d1: ácido 2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2e1: ácido 2'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2f1: ácido 4-(3-fluoropiridin-4-il)benzoico;
- intermediario 2g1: ácido 4-(6-cloropiridin-3-il)benzoico;
- intermediario 2h1: ácido 4-(6-fluoropiridin-3-il)benzoico;
- 25 intermediario 2i1: ácido 5-metoxi-6-fenilnicotínico;
- intermediario 2j1: ácido 4-(3-metoxipiridin-4-il)benzoico;
- intermediario 2k1: ácido 2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2l1: ácido 4-(6-cloropiridin-3-il)benzoico;
- intermediario 2m1: ácido 4-(6-fluoropiridin-3-il)benzoico;
- 30 intermediario 2n1: ácido 4-(tiofen-3-il)benzoico;
- intermediario 2o1: ácido 4-ciclohexilbenzoico;
- intermediario 2p1: ácido 2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2q1: ácido 4-(pirimidin-2-il)benzoico;
- intermediario 2r1: ácido 4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)benzoico;
- 35 intermediario 2s1: ácido 4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoico, tr= 3.4 min (gradiente A);
- intermediario 2t1: ácido 4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoico;
- intermediario 2u1: ácido 4-(piridin-2-il)benzoico;

- intermediario 2v1: ácido 2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2w1: ácido 2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico,
- intermediario 2x1: ácido 2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2y1: ácido 2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- 5 intermediario 2z1: ácido 2,2'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2a2: ácido 4'-cloro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2b2: ácido 4-(4-metoxipirimidin-5-il)benzoico;
- intermediario 2c2: ácido 4-(3-fluoropiridin-4-il)benzoico;
- intermediario 2d2: ácido 2-clorobifenil-4-carboxílico;
- 10 intermediario 2e2: ácido 2'-cloro-2-metoxibifenil-4-carboxílico,
- intermediario 2f2: ácido 3-metoxi-4-(pirimidin-5-il)benzoico;
- intermediario 2g2: ácido 2'-(metoximetil)bifenil-4-carboxílico;
- intermediario 2h2: ácido 4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoico;
- intermediario 2i2: ácido 3-metoxi-4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoico, tr= 3.2 min (gradiente A);
- 15 intermediario 2j2: ácido 4-(5-metoxipirazin-2-il)benzoico;
- intermediario 2k2: ácido 4-(3-metoxipirazin-2-il)benzoico;
- intermediario 2l2: ácido 4-(2-cloro-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il)benzoico;
- intermediario 2m2: ácido 4-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)benzoico;
- intermediario 2n2: ácido 4-(2-metiltiofen-3-il)benzoico;
- 20 intermediario 2o2: 2',6'-diclorobifenil-4-carboxilato de metilo;
- intermediario 2p2: ácido 2'-cloro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2q2: ácido 2'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2r2: ácido 3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2t2: ácido 4-(2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)benzoico;
- 25 intermediario 2u2: ácido 4-(3-metoxipiridin-2-il)benzoico;
- intermediario 2v2: ácido 2-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2w2: ácido 2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2x2: ácido 2-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2y2: ácido 3-cloro-4-(pirimidin-4-il)benzoico;
- 30 intermediario 2z2: ácido 2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2a3: ácido 2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2b3: ácido 4'-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2c3: ácido 4-(6-etoxipiridin-3-il)benzoico;
- intermediario 2d3: ácido 4-(6-isopropoxipiridin-3-il)benzoico;
- 35 intermediario 2e3: ácido 4-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)benzoico;
- intermediario 2f3: ácido 3-cloro-4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoico;
- intermediario 2g3: ácido 3-cloro-4-(pirimidin-5-il)benzoico;

- intermediario 2h3: ácido 2',3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2i3: ácido 3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2j3: ácido 2',3',4'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2k3: ácido 2',3',6'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- 5 intermediario 2l3: ácido 3',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2m3: ácido 2',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2n3: ácido 2'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2o3: ácido 2'-etil-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2p3: ácido 4-(2,6-dimetilpiridin-3-il)benzoico;
- 10 intermediario 2q3: ácido 4-(2,4-bis(benciloxi)pirimidin-5-il)benzoico;
- intermediario 2r3: ácido 3-cloro-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoico;
- intermediario 2s3: ácido 5-metoxi-6-(2-metoxifenil)nicotínico;
- intermediario 2t3: ácido 5-metoxi-6-(2-metoxifenil)nicotínico;
- intermediario 2u3: ácido 3'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- 15 intermediario 2v3: ácido 3'-ciano-2',4'-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2w3: ácido 3'-amino-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2x3: el ácido 2'-metil-3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico se obtuvo por sulfonilación de 3'-amino-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-xilato de metilo(que se sintetizó usando el método general D, ruta b) y subsiguiente saponificación. Procedimiento de sulfonilación (como en J. Org. Chem. 2003, 68, 5300-5309): se disolvió 3'-amino-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (0.83 mmol) en Et₂O seco (5 mL) y se enfrió a 0°C. Luego se añadió piridina (5.00 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (5.00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se filtró y se lavó con Et₂O. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1M, salmuera, se secó y se concentró, proporcionando 265 mg del producto deseado como un aceite marrón con un rendimiento cuantitativo;
- 20 intermediario 2y3: el ácido 3'-acetamido-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico se obtuvo por acetilación de 3'-amino-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-xilato de metilo(que se sintetizó usando el método general D, ruta b) y subsiguiente saponificación. Procedimiento de acetilación: a una solución de 3'-amino-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (0.83 mmol) en DCM seco (5 mL) se añadió cloruro de acetilo (0.95 mmol), seguido de Et₃N (0.91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró luego y el producto bruto se purificó sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc), proporcionando 205 mg del producto deseado en forma de un aceite amarillo (87% de rendimiento);
- 25 intermediario 2z3: ácido 5'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico, tr= 3.7 min (gradiente A);
- intermediario 2a4: ácido 5'-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico, tr= 3,9 min (gradiente A);
- intermediario 2b4: ácido 4-(4,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoico;
- 35 intermediario 2c4: el ácido 4'-acetamido-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico se obtuvo mediante la reducción del grupo nitro de 2'-metoxi-4'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-xilato de metilo(que se sintetizó usando el método general D, ruta b) seguido de acetilación con cloruro de acetilo (procedimiento descrito en la síntesis del intermediario 2y3) y saponificación;
- intermediario 2d4: ácido 3-metoxi-4-(5-metoxipiridin-3-il)benzoico;
- 40 intermediario 2e4: ácido 2',3,6'-trimetoxi-[2,3'-bipiridina]-5-carboxílico;
- intermediario 2f4: ácido 5'-ciano-2',3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2g4: ácido 2'-ciano-4',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2h4: ácido 3',4',5'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2i4: ácido 2'-(cianometil)-4',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;

- intermediario 2j4: ácido 3',4'-diciano-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2k4: ácido 5'-ciano-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2l4: ácido 2-fluoro-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2m4: ácido 4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-fluorobenzoico;
- 5 intermediario 2n4: ácido 3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoico;
- intermediario 2r4: ácido 4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)benzoico, tr= 3.2 min (gradiente A);
- intermediario 2s4: ácido 2'-ciano-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2u4: ácido 3'-ciano-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2v4: ácido 2'-cloro-5'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- 10 intermediario 2w4: ácido 2'-ciano-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2x4: el ácido 2'-metil-3'-(N-metilmetilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico se obtuvo por sulfonilación de 3'-amino-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-xilato de metilo, seguido de N-metilación a sulfonamida con yodometano, y subsiguiente saponificación. Se sintetizó 3'-amino-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo usando el método general D (ruta b); Procedimiento de N-metilación a sulfonamida: en un tubo de vidrio se introdujo
- 15 2'-metil-3'-(metilsulfonamido)bifenil-4-xilato de metilo (0.438 mmol) e hidruro de sodio (0.570 mmol) en DMF seco (2 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió yodometano (1.315 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Luego se añadió salmuera y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida, suministrando el producto bruto deseado como un aceite amarillo pálido con un rendimiento cuantitativo; rt = 3.4 min
- 20 (gradiente A)
- intermediario 2y4: ácido 6-(5-ciano-2-metoxifenil)-5-metoxinicotínico;
- intermediario 2z4: ácido 6-(2,4-dimetoxifenil)-5-metoxinicotínico;
- intermediario 2a5: ácido 6-(2,4-dimetoxifenil)nicotínico;
- intermediario 2f5: ácido 4-(4,6-dimetoxipirimidin-5-il)benzoico.
- 25 La ruta c se ejemplifica para la síntesis del intermediario 2g5 ácido 3-cloro-4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoico
- Etapa 1: Síntesis de 3-cloro-4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoato de metilo
- En un tubo de vidrio secado al horno se introdujeron bajo argón ácido 2-cloro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (2.0 mmol) y 5-yodo-2,4-dimetoxipirimidina (1.0 mmol). El tubo se sometió a tres ciclos de vacío/argón y se añadió tolueno (5 mL), seguido de una solución acuosa 2M de K₂CO₃ (3.0 mmol). La mezcla resultante se desgasificó
- 30 (burbujeando argón en la solución durante 5-10 minutos). A continuación, se añadieron Tris(dibencilidienacetona) dipaladio(0) (5%) y S-Phos (10%) y la mezcla se calentó a 95°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (ciclohex/EtOAc), proporcionando 143 mg del producto deseado como un sólido amarillo pálido
- 35 (93% de rendimiento).
- Etapa 2: Saponificación usando el mismo procedimiento de síntesis 2h.
- Los siguientes compuestos intermediarios se sintetizaron a partir de reactivos ad-hoc utilizando el método general D ruta c:
- intermediario 2h5: ácido 2-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- 40 intermediario 2j5: ácido 5-(2-metoxifenil)pirazin-2-carboxílico;
- intermediario 2k5: ácido 3-metoxi-4-(4-metoxipiridin-3-il)benzoico;
- intermediario 2l5: ácido 3-metoxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoico;
- intermediario 2m5: ácido 3-cloro-4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoico (ejemplificado anteriormente);
- intermediario 2n5: ácido 4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metoxibenzoico;
- 45 intermediario 2r4: ácido 4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)benzoico;

- intermediario 2p5: el ácido 2'-metoxi-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico se obtuvo mediante la reducción del grupo nitro de 2'-metoxi-4'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-xilato de metilo (que se sintetizó usando el método general D, ruta c) seguido de sulfonilación con cloruro de metanosulfonilo (procedimiento descrito en la síntesis del intermediario 2x3) y saponificación. Procedimiento de reducción de nitro: a una solución de 2'-metoxi-4'-nitrobifenil-4-carboxilato de metilo (1.184 mmol) en EtOH anhidro (35 ml) se añadió una suspensión de Ni de Raney en agua (0.4 mL). La mezcla se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró en Celite, y el sólido se lavó con MeOH. El filtrado se evaporó para dar el producto deseado que se usó sin purificación adicional;
- 5 intermediario 2q5: ácido 4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoico;
- intermediario 2s5: el ácido 2-fluoro-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico se obtuvo por sulfonilación de 4'-amino-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-xilato de metilo y subsiguiente saponificación, se sintetizó 4'-amino-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo usando el método general D, ruta c;
- 10 intermediario 2t5: el ácido 2-fluoro-3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico se obtuvo por sulfonilación de 3'-amino-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo y subsiguiente saponificación, se sintetizó 3'-amino-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo usando el método general D, ruta c;
- 15 intermediario 2u5: ácido 2'-ciano-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;
- intermediario 2v5: el ácido 2'-metoxi-4'-(N-metilmetsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico se obtuvo mediante la reducción del grupo nitro de 2'-metoxi-4'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo, seguido de sulfonilación con cloruro de metanosulfonilo, seguido de N-metilación a sulfonamida con yodometano, y subsiguiente saponificación; rt=3.7 min (gradiente A). El 2'-metoxi-4'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo se sintetizó usando el método general D (ruta c).
- 20 intermediario 2w5: el ácido 4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)-3-fluorobenzoico que se obtuvo a partir de 4-bromo-3-fluorobenzoato de metilo y ácido (3,6-dimetoxipiridazin-4-il)borónico usando un procedimiento de acoplamiento Suzuki descrito en la bibliografía (J. Org. Chem., 2008, 73, 2176-2181); rt = 3.5 min (gradiente A).
- A menos que se establezca lo contrario, los compuestos en los ejemplos 2 a 44 se sintetizaron a partir del intermediario 1a y ácidos carboxílicos o cloruros de acilo comercialmente disponibles usando el método general C.
- 25 Ejemplo 2: compuesto No.2: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 3: compuesto No.3: ácido (2S,5R)-1-(3-((4-clorobencil)oxi)-5-metoxibenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico.
- 30 Ejemplo 4: compuesto No.4: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2b usando el método general C.
- Ejemplo 5: compuesto No.5: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 6: compuesto No.6: ácido(2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-5-phenetoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2c usando el método general C.
- 35 Ejemplo 8: compuesto No.8: ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 9: compuesto No.9: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-(3,3-difenilpropoxi)-5-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2d usando el método general C.
- Ejemplo 10: compuesto No.10: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.
- 40 Ejemplo 11: compuesto No.11: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 12: compuesto No.12: ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-5-((4-(metilsulfonil)bencil)oxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2e usando el método general C.
- 45 Ejemplo 13: compuesto No.13: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 14: compuesto No.14: ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(3,5-dimetoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 15: compuesto No.15: ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(fenoximetil)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico.

- Ejemplo 16: compuesto No.16: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((2-fluorobencil)oxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 17: compuesto No.17: ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-5-metoxibenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico.
- 5 Ejemplo 18: compuesto No.18: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 19: compuesto No.19: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-phenetoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 20: compuesto No.20: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(chroman-3-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 21: compuesto No.21: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3,5-dietoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 23: compuesto No.23: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-phenetoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico.
- 10 Ejemplo 24: compuesto No.24: ácido (2S)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-bencil-5-fenilpirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado como se describió en el esquema 24.
- Ejemplo 25: compuesto No.25: ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 26: compuesto No.26: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-isobutilobenzoil)pirrolidin-2-carboxílico.
- 15 Ejemplo 27: compuesto No.27: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-6-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 28: compuesto No.28: ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-fenilpirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 29: compuesto No.29: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-fluoro-5-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 30: compuesto No.30: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-fenilnicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico.
- 20 Ejemplo 31: compuesto No.31: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-5-(2-metoxietoxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2f usando el método general C.
- Ejemplo 32: compuesto No.32: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.
- 25 Ejemplo 33: compuesto No.33: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-5-(trifluorometil)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 34: compuesto No.34: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 35: compuesto No.35: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-isopropoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico.
- 30 Ejemplo 36: compuesto No.36: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)-5-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2g usando el método general C.
- Ejemplo 37: compuesto No.37: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.
- 35 Ejemplo 38: compuesto No.38: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metil-5-(trifluorometoxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 39: compuesto No.39: ácido (2S,5R)-1-(3-(benziloxi)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 40: compuesto No.40: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 41: compuesto No.41: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fenilpirimidin-5-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.
- 40 Ejemplo 42: compuesto No.42: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(trifluorometoxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 43: compuesto No.43: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 44: compuesto No.44 Formiato de 4-((2S,5R)-2-carboxi-5-(2-clorofenil)pirrolidin-1-carbonil)-2,6-dimetoxipirimidin-1-ío .

- Ejemplo 45: compuesto No.45: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-fenilbutanoil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 46: compuesto No.46: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico.
- 5 Ejemplo 47: compuesto No.47: ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(3-cloropiridin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1c usando el método general C.
- Ejemplo 48: compuesto No.48: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 49: compuesto No.49: ácido (2S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1b usando el método general C.
- 10 Ejemplo 50: compuesto No.50: ácido (2S,5R)-1-(3,5-dimetoxibenzoil)-5-fenilpirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1d ((2S,5R)-metilo 5-fenilpirrolidin-2-carboxilato). 1d fue sintetizado a partir de ácido (2S,5R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-fenilpirrolidin-2-carboxílico disponible comercialmente usando las etapas de síntesis descritas en el esquema 4.
- Ejemplo 51: compuesto No.51: ácido (S)-5-([1,1'-bifenil]-3-il)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1e usando el método general C.
- 15 Ejemplo 52: compuesto No.52: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-fenilpropanoil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 53: compuesto No.53: ácido (2S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1b usando el método general C.
- Ejemplo 54: compuesto No.54: ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(piridin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1f usando el método general C.
- 20 Ejemplo 55: compuesto No.55: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-fenilpicolinoil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 57: compuesto No.57: ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1g usando el método general C.
- Ejemplo 58: compuesto No.58: ácido (2S,5R)-1-(2-([1,1'-bifenil]-4-il)acetil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico.
- 25 Ejemplo 59: compuesto No.59: ácido (2R,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-fenilpirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1h usando el método general C. 1h fue sintetizado a partir de (2R,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-fenilpirrolidin-2-carboxílico disponible comercialmente usando las etapas sintéticas descritas en el esquema 4.
- Ejemplo 60: compuesto No.60: ácido (2S,5R)-5-fenil-1-(2-fenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1d usando el método general C.
- 30 Ejemplo 61: compuesto No.61: ácido (2R,5S)-5-fenil-1-(2-fenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1h usando el método general C.
- Ejemplo 62: compuesto No.62: ácido (2S,5R)-1-(3-metoxibenzoil)-5-(2-metoxifenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1i usando el método general C.
- 35 Ejemplo 63: compuesto No.63: ácido (2R,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1j usando el método general C.
- Ejemplo 64: compuesto No.64: ácido (2R,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1j usando el método general C.
- Ejemplo 65: compuesto No.65: ácido (2S)-5-(4-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1k usando el método general C.
- 40 Ejemplo 66: compuesto No.66: ácido (2S)-5-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1l usando el método general C.
- Ejemplo 67: compuesto No.67: ácido (2S,5R)-metilo 5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxilato fue sintetizado usando el método general C sin la última etapa de saponificación.
- 45 Ejemplo 68: compuesto No.68: ácido (2S)-5-(2-clorobencil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1m usando el método general C.
- Ejemplo 69: compuesto No.69: ácido (2S)-5-ciclohexil-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a

partir del intermediario 1n usando el método general C.

Ejemplo 70: compuesto No.70: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-(3-metoxifenil)acetil)pirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo 71: compuesto No.71: ácido (2S,SS)-5-(2-clorofenil)-1-(3,5-dimetoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1b usando el método general C.

5 Ejemplo 72: compuesto No.72: ácido (2S,5R)-5-([1,1'-bifenil]-2-il)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1o usando el método general C.

10 Ejemplo 74: compuesto No.74: ácido 2-((2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-il)acético. El compuesto No.40 se hizo reaccionar con cloroformiato de etilo (1.03 eq) en THF en la presencia de trietilamina (1.03 eq) y luego se añadió a una solución de diazometano en dietiléter (2 eq), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 días. La mezcla de reacción fue inactivada con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y diluida con dietiléter. La capa orgánica fue lavada con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, y luego se concentró in vacuo. El residuo fue disuelto en MeOH y se agregaron benzoato de plata (1 eq) y trietilamina (2 eq). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 45 minutos y diluida con AcOEt, lavada con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, HCl 1M, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad para producir el compuesto del título.

Ejemplo 75: compuesto No.75: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-fenilpirimidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo 76: compuesto No.77: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2-clorofenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo 77: compuesto No.78: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico.

20 Ejemplo 78: compuesto No.79: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(3-fluorofenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo 79: compuesto No.80: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(3-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo 80: compuesto No.81: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(4-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo 81: compuesto No.82: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(4-fluorofenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico.

25 Ejemplo 82: compuesto No.83: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-(2-clorofenil)pirimidin-5-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo 83: compuesto No.84: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-metil-6-fenilnicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo 84: compuesto No.88: el ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2u1 usando el método general C.

30 Ejemplo 85: compuesto No.89: ácido (2S,5R)-1-(4-((4-clorophenoxy)metil)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo 86: compuesto No.91: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((4-metoxiphenoxy)metil)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico

Ejemplo 87: compuesto No.92: ácido (2S,5R)-1-(4-((2-clorophenoxy)metil)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1b usando el método general C.

35 Ejemplo 88: compuesto No.95: ácido (2S,5R)-1-(4-((3-clorophenoxy)metil)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo 89: compuesto No.96: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((p-toluiiloxy)metil)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico.

40 Ejemplo 90: compuesto No.99: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo 91: compuesto No.102: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-4-ilmetoxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo 92: compuesto No.104: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico.

45 Ejemplo 93: compuesto No.105: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(isoxazol-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo 94: compuesto No.106: ácido (2S,5R)-1-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-

carboxílico.

Ejemplo 95: compuesto No.107: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-(p-toluil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico.

5 Ejemplo 96: compuesto No.108: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo 97: compuesto No.109: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo 98: compuesto No.110: ácido (2S,5R)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico.

10 Ejemplo 99: compuesto No.111: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(oxazol-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo 100: compuesto No.112: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo 101: compuesto No.113: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2i usando el método general C.

15 Ejemplo 102: compuesto No.114: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(pirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2j usando el método general C.

Ejemplo 103: compuesto No.115: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(furan-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2k usando el método general C.

20 Ejemplo 104: compuesto No.116: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2l usando el método general C.

Ejemplo 105: compuesto No.117: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3-fluoropiridin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2m usando el método general C.

Ejemplo 106: compuesto No.118: ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2n usando el método general C.

25 Ejemplo 107: compuesto No.119: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2o usando el método general C.

Ejemplo 108: compuesto No.120: ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2p usando el método general C.

30 Ejemplo 109: compuesto No.121: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-metilpiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2q usando el método general C.

Ejemplo 110: compuesto No.122: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2r usando el método general C.

Ejemplo 111: compuesto No.123: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2s usando el método general C.

35 Ejemplo 112: compuesto No.124: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2t usando el método general C.

Ejemplo 113: compuesto No.125: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2u usando el método general C.

40 Ejemplo 114: compuesto No.126: ácido (2S,5R)-1-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2v usando el método general C.

Ejemplo 115: compuesto No.127: ácido (2S,5R)-1-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2w usando el método general C.

Ejemplo 116: compuesto No.128: ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2x usando el método general C.

45 Ejemplo 117: compuesto No.129: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2y usando el método general C.

- Ejemplo 118: compuesto No.130: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2z usando el método general C.
- Ejemplo 119: compuesto No.131: ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2a1 usando el método general C.
- 5 Ejemplo 120: compuesto No.132: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(naftalen-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2b1 usando el método general C.
- Ejemplo 121: compuesto No.133: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2c1 usando el método general C.
- 10 Ejemplo 122: compuesto No.134: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2d1 usando el método general C.
- Ejemplo 123: compuesto No.135: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2e1 usando el método general C.
- Ejemplo 124: compuesto No.136: ácido (2S,5R)-1-(2'-(benziloxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico.
- 15 Ejemplo 125: compuesto No.137: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-phenoxy-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 126: compuesto No.138: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.
- 20 Ejemplo 127: compuesto No.139: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-isobutoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 128: compuesto No.140: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(ciclopropilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 129: compuesto No.141: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-((4-fluorobencil)oxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.
- 25 Ejemplo 130: compuesto No.142: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-cloropiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2l1 usando el método general C.
- Ejemplo 131: compuesto No.143: ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-fluoropiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2m1 usando el método general C.
- 30 Ejemplo 132: compuesto No.149: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(tiofen-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2n1 usando el método general C.
- Ejemplo 133: compuesto No.150: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-ciclohexilbenzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2o1 usando el método general C.
- Ejemplo 134: compuesto No.152: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(9-oxo-9H-fluorene-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.
- 35 Ejemplo 135: compuesto No.153: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2p1 usando el método general C.
- Ejemplo 136: compuesto No.155: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(9-metil-9H-carbazol-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 137: compuesto No.156: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-phenoxybenzoil)pirrolidin-2-carboxílico.
- 40 Ejemplo 138: compuesto No.157: ácido (2S,5R)-1-(4-bencilbenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 139: compuesto No.158: ácido (2S,5R)-1-(4-benzoilbenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 140: compuesto No.159: ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(pirimidin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2q1 usando el método general C.
- 45 Ejemplo 141: compuesto No.160: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2r1 usando el método general C.
- Ejemplo 142: compuesto No.161: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-

2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2s1 usando el método general C.

Ejemplo 143: compuesto No.162: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoi)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2t1 usando el método general C.

Ejemplo 144: compuesto No.168: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(ciclohexanocarbonil)pirrolidin-2-carboxílico.

5 Ejemplo 145: compuesto No.169: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-metilpentanoil)pirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo 146: compuesto No.172: ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-metilpiperidin-1-il)-3-nitrobenzoi)pirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo 147: compuesto No.173: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-oxopiperidin-1-il)benzoi)pirrolidin-2-carboxílico.

10 Ejemplo 148: compuesto No.174: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metil-4-morpholinobenzoi)pirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo 149: compuesto No.175: ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piperidin-1-il)benzoi)pirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo 150: compuesto No.176: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-morpholinobenzoi)pirrolidin-2-carboxílico.

15 Ejemplo 151: compuesto No.177: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-cianofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo 152: compuesto No.178: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-clorofenil)ciclohexanocarbonil)pirrolidin-2-carboxílico.

20 Ejemplo 153: compuesto No.179: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-fenilciclohexanocarbonil)pirrolidin-2-carboxílico.

Ejemplo 154: compuesto No.183: ácido ((2R,5S)-2-(2-clorofenil)-5-(1H-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metanona:

Etapa 1: Síntesis de (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxamida

25 En un tubo de vidrio que contenía el compuesto No. 1 (0.2 g, 0.459 mmol) en THF (5 mL) se añadieron CDI (0.167 g, 0.11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego NH₃ burbujeando en la mezcla de reacción durante 1 minuto. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó durante la noche sobre MgSO₄. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo (164 mg) se diluyó en MeCN y se pasó a través de un nuevo cartucho de PE-AX (2 g). El filtrado se concentró para dar el intermediario del título. Y: 0.14 g (70%), P>80%, rt = 4.08 mn (gradiente A).

30 Etapa 2: Síntesis de (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

35 En un matraz de fondo redondo de 50 mL que contenía (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil) pirrolidin-2-carboxamida (0.14 g, 0.322 mmol) se añadieron DMF (3.22 mL). La mezcla de reacción se desgasificó y se colocó bajo Ar. Se añadió cloruro cianúrico (0.059 g, 0.322 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ (solución acuosa saturada) y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 126 mg del producto del título. Y: 0.126 g (94%), P >80%, rt = 4.53 mn (gradiente A), (M+H)⁺ = 417/419.

Etapa 3: Síntesis del compuesto No. 183

40 En un tubo de vidrio secado al horno se añadieron bajo Ar azida de sodio (0.086 g, 1.330 mmol) y THF (5 mL). Se añadieron sucesivamente cloruro de aluminio (0.101 g, 0.756 mmol) y (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo (0.126 g, 0.302 mmol) diluido en 1 mL de THF. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante la noche. Se añadieron azida de sodio (0.086 g, 1.33 mmol) y cloruro de aluminio (0.101 g, 0.756 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante otras 7 h. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente y se inactivó con HCl 6N y se extrajo con AcOEt (2x). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 160 mg de producto crudo como un aceite amarillo. El crudo se purificó por cromatografía instantánea (DCM/MeOH: 95/5) y SPE usando un cartucho PEAX y elución con ACN, luego ACN + HCl. El crudo en la solución de MeCN de las fracciones de PEAX se concentró al vacío. Residuo liofilizado en ACN/agua (2 mL/1 mL). Y: 13 mg (9%), P = 100%, rt = 5.19 mn (gradiente B), (M+H)⁺ = 460.

50 Ejemplo 155: compuesto No.184: ácido (2R,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1j y 2h usando el método general C.

- Ejemplo 160: compuesto No.189: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2-fluorofenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 162: compuesto No.191: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-metoxi-6-fenilnicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2i1 usando el método general C.
- 5 Ejemplo 163: compuesto No.192: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxiphenoxy)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 164: compuesto No.193: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3-metoxipiridin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2j1 usando el método general C.
- 10 Ejemplo 165: compuesto No.194: ácido (2S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4,4-dimetilpirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1p y 2h usando el método general C.
- Ejemplo 166: compuesto No.195: ácido (2S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-metilpirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1q y 2h usando el método general C.
- Ejemplo 167: compuesto No.196: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2k1 usando el método general C.
- 15 Ejemplo 168: compuesto No.197: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2v1 usando el método general C.
- Ejemplo 169: compuesto No.198: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2w1 usando el método general C.
- 20 Ejemplo 170: compuesto No.199: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2x1 usando el método general C.
- Ejemplo 171: compuesto No.200: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2yl usando el método general C.
- Ejemplo 172: compuesto No.201: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2,2'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2z1 usando el método general C.
- 25 Ejemplo 173: compuesto No.202: ácido (2S,5R)-1-(4'-cloro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2a2 usando el método general C.
- Ejemplo 174: compuesto No.203: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-metoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2b2 usando el método general C.
- 30 Ejemplo 175: compuesto No.204: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2c2 usando el método general C.
- Ejemplo 176: compuesto No.205: ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(piridin-3-il)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1r usando el método general C.
- Ejemplo 177: compuesto No.206: ácido (2R,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1j usando el método general C.
- 35 Ejemplo 178: compuesto No.207: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-fenil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.
- Ejemplo 179: compuesto No.208: ácido (2S,5R)-metilo 5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxilato fue obtenido en la etapa 1 del método general C.
- 40 Ejemplo 180: compuesto No.217: ácido (2S,4S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-(fenilsulfonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado usando la metodología descrita en el ejemplo 9.
- Ejemplo 181: compuesto No.220: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-4-ciano-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado usando la metodología descrita en el ejemplo 9.
- Ejemplo 182: compuesto No.224: ácido (2S,5R)-1-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2d2 usando el método general C.
- 45 Ejemplo 183: compuesto No.225: ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2e2 usando el método general C.
- Ejemplo 184: compuesto No. 226: el ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(2-metoxietoxi)-[1,1'-bifenil]-4-

carbonil)pirrolidin-2-carboxílico se sintetizó a partir del intermediario 1a y ácido 2'-(2-metoxietoxi)bifenil-4-carboxílico que se obtuvo por saponificación de 2'-(2-metoxietoxi)bifenil-4-carboxilato de metilo. El último producto intermediario se preparó usando la química de Mitsunobu:

5 A una solución de 2'-hidroxibifenil-4-carboxilato de metilo (300 mg, 1.31 mmol), trifenilfosfina (517 mg, 1.97 mmol) y 2-metoxietanol (130 μ L, 1.64 mmol) en THF (12.5 mL) se añadió lentamente diisopropilazodicarboxilato (388 μ L, 1.97 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y la reacción se inactivó con metanol. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (25 mL). La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano/EtOAc = 1/1) para producir 2'-(2-metoxietoxi)bifenil-4-carboxilato como un aceite amarillo. Y: 450 mg (78%), P: 65%, rt = 2.5 mn (gradiente A), Rf (ciclohexano/EtOAc = 95/5) = 0.75.

Ejemplo 185: compuesto No. 230: se usó ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(pirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2f2 usando el método general C.

Ejemplo 186: compuesto No.231: ácido (2S,5R)-1-(2'-carbamimidoil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico.

15 Etapa 1: A una solución del compuesto n° 197 precursor (2S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxilato (100 mg, 0.225 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (32 mg, 0.45 mmol) en EtOH (1 mL) se añadió trietilamina (64 μ L, 0.45 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a reflujo durante 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 98/2) para dar (2S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-1-(2'-((E)-N'-hidroxicarbamimidoil)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxilato como un sólido incoloro. Y: 113 mg (63%), P:>80%, temperatura ambiente = 3.6 nm (gradiente A), Rf (DCM/MeOH = 9/1) = 0.3.

20 Etapa 2: Una solución de (2S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-1-(2'-((E)-N'-hidroxicarbamimidoil)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxilato en (EtOH/THF/AcOH=1/1/0.025) (2 mL) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 45 minutos bajo presión atmosférica de H₂ usando una solución en suspensión de catalizador de níquel Raney en agua (2 ciclos de vacío/N₂ y luego 2 ciclos de vacío/H₂). El catalizador se separó por filtración sobre Celite y el filtrado se concentró al vacío para producir 1-(2'-carbamimidoilbifenilcarbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo como un sólido verdoso. Y: 64 mg (99%), P: 70%, rt = 3.5 mn (gradiente A).

30 Etapa 3: 1-(2'-carbamimidoilbifenilcarbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo se saponificó como se ejemplifica en el método general C para proporcionar el compuesto n° 231.

Ejemplo 187: compuesto No.232: ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1g usando el método general C.

Ejemplo 188: compuesto No.233: ácido (2S,5R)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(o-toluil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1s usando el método general C.

35 Ejemplo 189: compuesto No.234: ácido (2S,5R)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-metoxifenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1i usando el método general C.

Ejemplo 190: compuesto No.235: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(metoximetil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2g2 usando el método general C.

40 Ejemplo 191: compuesto No.236: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2h2 usando el método general C.

Ejemplo 192: compuesto No.237: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2i2 usando el método general C.

Ejemplo 193: compuesto No.238: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metoxipirazin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2j2 usando el método general C.

45 Ejemplo 194: compuesto No.239: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1a y ácido 4-(2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)benzoico el cual fue obtenido por saponificación de 4-(2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)benzoato de metilo. Este último intermediario fue preparado usando la química de Mitsunobu tal como se describió para la síntesis del compuesto No. 226.

50 Ejemplo 195: compuesto No.240: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3-metoxipirazin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2k2 usando el método general C.

Ejemplo 196: compuesto No.241: ácido (2S,5R)-1-(4-(2-cloro-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2l2 usando el método general C.

- Ejemplo 197: compuesto No.242: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2m2 usando el método general C.
- Ejemplo 198: compuesto No.227: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metiltiofen-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2n2 usando el método general C y posterior purificación por HPLC preparativa.
- Ejemplo 199: compuesto No.228: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',6'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2o2 usando el método general C.
- Ejemplo 200: compuesto No.229: ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2p2 usando el método general C.
- Ejemplo 201: compuesto No.243: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2q2 usando el método general C.
- Ejemplo 202: compuesto No.246: ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(4-(2-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1g y 2r usando el método general C.
- Ejemplo 203: compuesto No.247: ácido (2S,5R)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1g y 2s1 usando el método general C.
- Ejemplo 204: compuesto No.249: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2r2 usando el método general C.
- Ejemplo 205: compuesto No.269: ácido (2S,5R)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1g y 2h2 usando el método general C.
- Ejemplo 206: compuesto No.261: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(4-metilpiperidin-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y ácido 3-metoxi-4-(4-metilpiperidin-1-il)benzoico usando el método general C (condición B). La síntesis del ácido 3-metoxi-4-(4-metilpiperidin-1-il)benzoico se representa en el esquema 11.
- Ejemplo 207: compuesto No.272: ácido (2S,5R)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-fenilpirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1t y 2h usando el método general C (condición A).
- Ejemplo 208: compuesto No.273: ácido (2S,5R)-5-(3-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1u y 2h usando el método general C (condición A).
- Ejemplo 209: compuesto No.274: ácido (2S,5R)-5-(4-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1v y 2h usando el método general C (condición A).
- Ejemplo 210: compuesto No.275: ácido (2S,5R)-5-(3-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1w y 2h usando el método general C (condición A).
- Ejemplo 211: compuesto No.276: ácido (2S,5R)-5-(4-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1x y 2h usando el método general C (condición A).
- Ejemplo 212: compuesto No.278: ácido (2S,5R)-4-acetil-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de 4-acetil-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,4S,5R)-metilo usando la misma metodología de cicloadición dipolar como se muestra en el esquema 9, excepto por la última etapa (Me₃SnOH (10eq)), DCE, 90°C) en lugar de (TFA, DCM).
- [Ejemplo 213: compuesto No.279: ácido (2S,4S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de 2-metilo 5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2,4-dicarboxilato de (2S,4S,5R)-4-*tert*-butilo que fue obtenido usando la metodología de cicloadición dipolar mostrada en el esquema 9. Las últimas etapas para llevar a cabo las síntesis del compuesto No.279 están representadas en el esquema 14.
- Ejemplo 214: compuesto No.280: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2s2 usando el método general C (condición B).
- Ejemplo 215: compuesto No.281: ácido (2S,5R)-5-ciclohexil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1y y 2h usando el método general C (condición B).
- Ejemplo 216: compuesto No.283: ácido (2S,5R)-1-(4-(2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2t2 usando el método general C (condición B).
- Ejemplo 217: compuesto No.284: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3-metoxipiridin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-

carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2u2 usando el método general C (condición B).

Ejemplo 218: compuesto No.285: ácido (2R,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1z y 2h usando el método general C (condición A).

5 Ejemplo 219: compuesto No.286: ácido (2S,5S)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a1 y 2h usando el método general C (condición A).

Ejemplo 220: compuesto No.287: ácido (2R,5S)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1b1 y 2h usando el método general C (condición A).

10 Ejemplo 221: compuesto No.288: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2v2 usando el método general C (condición B).

Ejemplo 222: compuesto No.289: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1(2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2w2 usando el método general C (condición B).

Ejemplo 223: compuesto No.290: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2x2 usando el método general C (condición B).

15 Ejemplo 224: compuesto No.291: ácido (2S,5R)-5-(2,6-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1c1 y 2h usando el método general C (condición A).

20 Ejemplo 225: compuesto No.292: ácido (2S,5R)-5-(2,4-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1d1 y 2h usando el método general C (condición A).

Ejemplo 226: compuesto No.293: ácido (2S,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1e1 y 2h usando el método general C (condición A).

25 Ejemplo 227: compuesto No.294: ácido (2S,5R)-5-isobutilo-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1f1 y 2h usando el método general C (condición A).

Ejemplo 228: compuesto No.295: ácido (2S,5R)-5-isopropil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1g1 y 2h usando el método general C (condición A).

Ejemplo 229: compuesto No.296: ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(pirimidin-4-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2y2 usando el método general C (condición B).

30 Ejemplo 230: compuesto No.297: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2z2 usando el método general C (condiciones B).

Ejemplo 231: compuesto No.298: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2a3 usando el método general C (condiciones B).

35 Ejemplo 232: compuesto No.299: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2b3 usando el método general C (condiciones B).

Ejemplo 233: compuesto No.300: (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-etoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2c3 usando el método general C (condiciones B).

40 Ejemplo 234a: compuesto No.301: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-isopropoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2d3 usando el método general C (condición B).

Ejemplo 234b: compuesto No.302: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2e3 usando el método general C (condición B).

45 Ejemplo 235: compuesto No.303: ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2f3 usando el método general C (condición B).

Ejemplo 236: compuesto No.304: ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(pirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2g3 usando el método general C (condición B).

- Ejemplo 237: compuesto No.305: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-4-ciano-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-3-metilpirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado usando la cicloadición dipolar 1,3-dipolar mostrada en el esquema 9.
- Ejemplo 238: compuesto No.306: ácido (2S,4S,5R)-5-(2-clorofenil)-4-ciano-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-metilpirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado usando la cicloadición dipolar 1,3-dipolar mostrada en el esquema 9.
- [Ejemplo 239: compuesto No.307: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2h3 usando el método general C (condición B).
- Ejemplo 240: compuesto No.308: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2i3 usando el método general C (condición B).
- Ejemplo 241: compuesto No.309: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',3',4'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2j3 usando el método general C (condición B).
- Ejemplo 242: compuesto No.310: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',3',6'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2k3 usando el método general C (condición B).
- Ejemplo 243: compuesto No.311: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2l3 usando el método general C (condición B).
- Ejemplo 244: compuesto No.312: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2m3 usando el método general C (condición B).
- Ejemplo 245: compuesto No.313: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2n3 usando el método general C (condición B).
- Ejemplo 246: compuesto No.314: ácido (2S,5R)-1-(2,2'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1g y 2z1 usando el método general C (condición B).
- Ejemplo 247: compuesto No.315: ácido (2S,5R)-1-(2-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1g y 2h5 usando el método general C (condición B).
- Ejemplo 248: compuesto No.316: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2h5 usando el método general C (condición B).
- Ejemplo 249: compuesto No.318: ácido (2S,5R)-5-ciclopentil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1h1 y 2h usando el método general C (condición A).
- Ejemplo 250: compuesto No.319: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-etil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2o3 usando el método general C (condición B).
- Ejemplo 251: compuesto No.320: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetilpiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2p3 usando el método general C (condición B).
- Ejemplo 252: compuesto No.321: ácido (2S,5R)-1-(4-(2,4-bis(benziloxi)pirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2q3 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 253: compuesto No.322: ácido (2S,5R)-1-([1,1':4',1"-terfenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1a 1,1':4',1"-terfenil]-4carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 254: compuesto No.323: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-propil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1a y 4'-propil-[1,1'-bifenil]-4carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 255: compuesto No.324: ácido (2S,5R)-1-(4'-(tert-butilo)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1a y ácido 4'-(tert-butilo)-[1,1'-bifenil]-4carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).

- Ejemplo 256: compuesto No.325: ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2g5 usando el método general C (condiciones B).
- 5 Ejemplo 257: compuesto No.326: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-(2-metoxifenil)pirazin-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2j5 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 258: compuesto No.327: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(4-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2k5 usando el método general C (condiciones B).
- 10 Ejemplo 259: compuesto No.328: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2l5 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 260: compuesto No.329: ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2m5 usando el método general C (condiciones B).
- 15 Ejemplo 261: compuesto No.330: ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2r3 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 262: compuesto No.331: ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1a y ácido 1-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)piperidin-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).
- 20 Ejemplo 263: compuesto No.332: ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(5-metoxi-6-(2-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1g y 2s3 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 264: compuesto No.333: ácido (2S,SR)-1-(1-(benzo[d]oxazol-2-il)piperidin-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1a y ácido 1-(benzo[d]oxazol-2-il)piperidin-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).
- 25 Ejemplo 265: compuesto No.334: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(pirrolidin-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue usando la misma metodología mostrada en el esquema 11, reemplazando 4-metilpiperidina con pirrolidina.
- Ejemplo 266: compuesto No.335: ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(5-metoxi-6-(2-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2t3 usando el método general C (condiciones B).
- 30 Ejemplo 267: compuesto No.336: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-metoxifenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue usando la misma metodología mostrada en el esquema 13 reemplazando 2-ciano-4-trifluorometil-bromobenceno con 2-metoxi-bromobenceno.
- Ejemplo 268: compuesto No.337: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2n5 usando el método general C (condiciones B).
- 35 Ejemplo 269: compuesto No.338: ácido (2S,5R)-5-(2-bromofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1i1 y 2h usando el método general C (condiciones A).
- Ejemplo 270: compuesto No.339: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1a y 3'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).
- 40 Ejemplo 271: compuesto No.340: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2u3 usando el método general C (condiciones A).
- 45 Ejemplo 272: compuesto No.341: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-ciano-2',4'-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2v3 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 273: compuesto No.342: ácido (2S,5R)-1-(3'-amino-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2w3 usando el método general C (condiciones B).
- 50 Ejemplo 274: compuesto No.343: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metil-3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-

carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2x3 usando el método general C (condiciones B).

5 Ejemplo 275: compuesto No.344: ácido (2S,5R)-1-(3'-acetamido-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2y3 usando el método general C (condiciones B).

Ejemplo 276: compuesto No.345: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2z3 usando el método general C (condiciones B).

10 Ejemplo 277: compuesto No.346: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2a4 usando el método general C (condiciones B).

Ejemplo 278: compuesto No.347: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2b4 usando el método general C (condiciones B).

15 Ejemplo 279: compuesto No.348: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2r4 usando el método general C (condiciones B).

Ejemplo 280: compuesto No.349: ácido (2S,5S)-5-isopentil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1j1 y 2h usando el método general C (condiciones A).

20 Ejemplo 281: compuesto No.350: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2p5 usando el método general C (condiciones B).

Ejemplo 282: compuesto No.351: ácido (2S,5R)-1-(4'-acetamido-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2c4 usando el método general C (condiciones B).

25 Ejemplo 283: Compuesto No. 352: se añadió ácido (2S,5R)-1-(3'-carbamididoil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico sintetizado a partir de 5-(2-clorofenil)-1-(3'-cianobifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo que se obtuvo a partir del intermediario 1a y ácido 3'-cianobifenil-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).

30 Etapa 1: A una solución de 5-(2-clorofenil)-1-(3'-cianobifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (1.0 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (2.0 mmol) en EtOH seco (5 mL) en N₂ se añadió NEt₃ (2.0 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (ciclohex/EtOAc), proporcionando 300 mg de 5-(2-clorofenil)-1-(3'-((E)-N'-hidroxicarbamididoil)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo como un sólido blanco (60% de rendimiento).

35 Etapa 2: Una solución de 5-(2-clorofenil)-1-(3'-((E)-N'-hidroxicarbamididoil)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (0.42 mmol) en EtOH/THF/AcOH (3 mL/3 mL/0.1 mL) se hidrogenó a temperatura ambiente a presión atmosférica usando una solución en suspensión de catalizador de níquel Raney en agua (0.5 mL) durante 5 h. El catalizador se separó por filtración sobre Celite y el filtrado se concentró, proporcionando 160 mg de un sólido blanco (83% de rendimiento).

Paso 3: Saponificación utilizando la metodología estándar descrita en el método general C.

40 Ejemplo 284: compuesto No.353: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-((E)-N'-hidroxicarbamididoil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido a partir de 5-(2-clorofenil)-1-(3'-((E)-N'-hidroxicarbamididoil)bifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (etapa 1 de la síntesis del compuesto No.352) usando la metodología estándar de saponificación descrita en el método general C: el ácido (2S,5R)-1-(3'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido por hidrólisis y saponificación usando LiOH, de 5-(2-clorofenil)-1-(3'-cianobifenilcarbonil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo que fue obtenido a partir del intermediario 1a y ácido 3'-cianobifenil-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).

50 Ejemplo 285: compuesto No.360: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2',3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2f4 usando el método general C (condiciones B).

Ejemplo 286: compuesto No.361: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-4',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2g4 usando el método general C (condiciones B).

- Ejemplo 287: compuesto No.362: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',4',5'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2h4 usando el método general C (condiciones B).
- 5 Ejemplo 288: compuesto No.363: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(cianometil)-4',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2i4 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 289: compuesto No.364: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',4'-diciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2j4 usando el método general C (condiciones B).
- 10 Ejemplo 290: compuesto No.365: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2k4 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 291: compuesto No.366: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2l4 usando el método general C (condiciones B).
- 15 Ejemplo 292: compuesto No.367: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-fluorobenzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2m4 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 293: compuesto No.368: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1a y 2n4 usando el método general C (condiciones B).
- 20 Ejemplo 294: compuesto No.369: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado usando la metodología mostrada en el esquema 13.
- Ejemplo 295: compuesto No.370: ácido (2S,5R)-1-(1-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado usando la metodología mostrada en el esquema 13 reemplazando 2-ciano-4-trifluorometil-bromobenceno con 2-cloro-4-trifluorometil-bromobenceno.
- 25 Ejemplo 296: compuesto No.371: ácido (2S,5R)-1-(5'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1g y 2z3 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 297: compuesto No.372: ácido (2S,5R)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-fluorobenzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1g y 2m4 usando el método general C (condiciones B).
- 30 Ejemplo 298: compuesto No.373: ácido (2S,5R)-1-(3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de los intermediarios 1g y 2n4 usando el método general C (condiciones B).
- 35 Ejemplo 299: compuesto No.374: ácido (2S,5R)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido a partir del intermediario 1a e intermediario 2r4 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 300: compuesto No.375: ácido (2S,5R)-1-(3'-carbamoil-4'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido por hidrólisis de la unidad estructural nitrilo de 5-(2-clorofenil)-1-(3',4'-diciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo y subsecuente saponificación usando LiOH. El 5-(2-clorofenil)-1-(3',4'-diciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo fue obtenido a partir del intermediario 1a e intermediario 2j4 usando el método general C (condiciones B).
- 40 Ejemplo 302: compuesto No.376: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1a y 1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).
- 45 Ejemplo 303: compuesto No.377: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-(morfolinosulfonil)-2-nitrofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1a y 1-(2-nitro-4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)piperidin-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).
- 50 Ejemplo 304: compuesto No.378: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-nitro-4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1a y 1-(4-(N,N-dietilsulfamoil)-2-nitrofenil)piperidin-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 305: compuesto No.379: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-(N,N-dietilsulfamoil)-2-

nitrofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario la y 1-(4-metil-2-nitrofenil)piperidin-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).

Ejemplo 306: compuesto No.380: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-metil-2-nitrofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado usando la misma metodología como se representa en el esquema 12, reemplazando 2-nitro-4-trifluorometil-fluorobenceno por 2-nitro-4-metil-fluorobenceno.

Ejemplo 307: compuesto No.381: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-ciano-4-nitrofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado usando la misma metodología que se representa en el esquema 12, reemplazando 2-nitro-4-trifluorometil-fluorobenceno por 2-ciano-4-metil-fluorobenceno.

Ejemplo 308: compuesto No.382: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-nitrofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1a y 1-(4-nitrofenil)piperidin-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).

Ejemplo 309: compuesto No.383: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado usando la misma metodología que se representa en el esquema 13, reemplazando 2-ciano-4-trifluorometil-bromobenceno por 2-fluoro-4-nitro-bromobenceno.

Ejemplo 310: compuesto No.384: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1a y 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).

Ejemplo 311: compuesto No.385: ácido (2S,5R)-1-(1-(5-cloro-2-nitrofenil)piperidin-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1a y 1-(5-cloro-2-nitrofenil)piperidin-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).

Ejemplo 312: compuesto No.386: ácido (2S,5R)-5-(2-cianofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido por cianación de 5-(2-bromofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo y subsecuente saponificación. El 5-(2-bromofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo fue obtenido a partir del intermediario 1i1 y 2h usando el método general C, (condiciones A). Método de cianación: En un tubo de carrusel se introdujeron NMP (0.2 mL), *i*-PrOH (9.7 μ L), carbonato de sodio (0.021 g, 0.202 mmol), acetato de paladio(II) (0.908 mg, 4.05 μ mol) y 5-(2-bromofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (0.1 g, 0.202 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 140°C y se agregó ferrocianuro de potasio.3H₂O (0.026 g, 0.061 mmol). Se detuvo el calentamiento y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída tres veces con EtOAc. La capa acuosa fue acidificada (se observó un cambio de color de marrón a azul) y se extrajo dos veces con dietiléter. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄, filtradas y concentradas para generar un residuo marrón, El crudo fue purificado por cromatografía instantánea (EtOAc/PE : 1/2) para generar el compuesto No.386. Y=10%, P>90%.

Ejemplo 313: compuesto No.387: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido a partir del intermediario 1a e intermediario 2s4 usando el método general C (condiciones B).

Ejemplo 314: compuesto No.388: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido a partir del intermediario 1a e intermediario 2s5 usando el método general C (condiciones B).

Ejemplo 315: compuesto No.389: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido a partir del intermediario 1a e intermediario 2t5 usando el método general C (condiciones B).

Ejemplo 316: compuesto No.390: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido a partir del intermediario 1a e intermediario 2u5 usando el método general C (condiciones B).

Ejemplo 317: compuesto No.391: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-ciano-4-(metilsulfonamido)fenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido por reducción de nitro, sulfonilación y saponificación de 5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-ciano-4-nitrofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,SR)-metilo que fue obtenido a partir del intermediario 1a y ácido 1-(2-ciano-4-nitrofenil)piperidin-4-carboxílico comercial usando el método general C, condición B.

Ejemplo 318: compuesto No.392: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-ciano-4-metoxifenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido usando la misma metodología como se muestra en el esquema 13 reemplazando 2-ciano-4-trifluorometil-bromobenceno con 2-ciano-4-metoxi-bromobenceno.

Ejemplo 319: compuesto No.393: ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-(metilsulfonamido)-4-

- (trifluorometil)fenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido por reducción del grupo nitro de 5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo, seguida por sulfonilación con cloruro de metanosulfonilo, y subsecuente saponificación. (2S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxilato fue obtenido a partir del intermediario 1a y ácido 1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).
- 5 Ejemplo 320: compuesto No.394: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-nitrofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1a y ácido 1-(2-nitrofenil)piperidin-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).
- 10 Ejemplo 321: compuesto No.395: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1a y ácido 1-(4-cianofenil)piperidin-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 322: compuesto No.396: ácido (2S,5R)-5-(3,5-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido a partir del intermediario 111 e intermediario 2h usando el método general C (condiciones A).
- 15 Ejemplo 323: compuesto No.397: ácido (2S,5R)-5-(3,4-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido a partir del intermediario 1m1 e intermediario 2h usando el método general C (condiciones A).
- Ejemplo 324: compuesto No.398: ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido a partir del intermediario 1n1 e intermediario 2h usando el método general C (condiciones A).
- 20 Ejemplo 325: compuesto No.399: ácido (2S,5R)-5-(2,5-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido a partir del intermediario 101 e intermediario 2h usando el método general C (condiciones A).
- 25 Ejemplo 326: compuesto No.400: ácido (2S,5R)-S-([1,1'-bifenil]-2-il)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido por acoplamiento de Suzuki de 5-(2-bromofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo con ácido fenilborónico y subsecuente saponificación. El 5-(2-bromofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo fue obtenido a partir del intermediario 111 y 2h usando el método general C (condiciones A).
- 30 Ejemplo 327: compuesto No.401: ácido (2S,5R)-1-(2'-ciano-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido a partir del intermediario 1g y 2s4 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 328: compuesto No.402: ácido (2S,5R)-5-(4-cianofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido a partir del intermediario 1p1 y 2h usando el método general C (condiciones A).
- 35 Ejemplo 329: compuesto No.403: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metil-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoi)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1a y ácido 4-(5-metil-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico comercial usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 330: compuesto No.404: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-ciano-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido a partir del intermediario 1a e intermediario 2u4 usando el método general C (condiciones B).
- 40 Ejemplo 331: compuesto No.405: ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-5'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido a partir del intermediario 1a e intermediario 2v4 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 332: compuesto No.406: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido a partir del intermediario 1a e intermediario 2w4 usando el método general C (condiciones B).
- 45 Ejemplo 333: compuesto No.407: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido usando la misma metodología que se representa en el esquema 12, reemplazando 2-nitro-4-trifluorometil-fluorobenceno por 2-metoxi-4-trifluorometil-fluorobenceno.
- 50 [Ejemplo 334: compuesto No.408: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metil-3'-(N-metilmetilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido a partir del intermediario 1a e intermediario 2x4 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 335: compuesto No.409: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(N-metilmetilsulfonamido)-[1,1'-

- bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido a partir del intermediario 1a e intermediario 2v5 usando el método general C (condiciones B).
- 5 Ejemplo 336: compuesto No.410: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(5-ciano-2-metoxifenil)-5-metoxinicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido a partir del intermediario 1a e intermediario 2y4 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 337: compuesto No.411: ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2,4-dimetoxifenil)-5-metoxinicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido a partir del intermediario 1a e intermediario 2z4 usando el método general C (condiciones B).
- 10 Ejemplo 338: compuesto No.412: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2,4-dimetoxifenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido a partir del intermediario 1a e intermediario 2a5 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 339: compuesto No.413: ácido (2S,SR)-1-(2'-ciano-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido a partir del intermediario 1g e intermediario 2w4 usando el método general C (condiciones B).
- 15 Ejemplo 340: compuesto No.414: ácido (2S,5R)-1-(3'-ciano-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido a partir del intermediario 1g e intermediario 2u4 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 341: compuesto No.415: ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-5'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue obtenido a partir del intermediario 1g e intermediario 2v4 usando el método general C (condiciones B).
- 20 Ejemplo 342: compuesto No.416: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)-3-fluorobenzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de 1a y 2w5 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 343: compuesto No.417: ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metil-3'-(N-metilmetilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1g y 2x4 usando el método general C (condiciones B).
- 25 Ejemplo 344: compuesto No.418: ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(N-metilmetilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de 1g y 2v5 usando el método general C (condiciones B).
- 30 Ejemplo 345: compuesto No.419: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4,6-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir de 1a y 2f5 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 346: compuesto No.420: ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1n1 y 2s1 usando el método general C (condiciones B).
- 35 Ejemplo 347: compuesto No.421: ácido (2S,5R)-1-(5'-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2,3-difluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1n1 y 2a4 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 348: compuesto No.354: ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1g y 2p5 usando el método general C (condiciones B).
- 40 Ejemplo 349: compuesto No.355: ácido (2S,5R)-5-(2,4-difluorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1k1 y 2q5 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 350: compuesto No.356: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(5-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1a y 2d4 usando el método general C (condiciones B).
- 45 Ejemplo 351: compuesto No.357: ácido (2S,5R)-1-(4'-amino-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1a y metil 2'-metoxi-4'-amino-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato obtenido en la síntesis del intermediario 2p5.
- 50 Ejemplo 352: compuesto No.358: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',3,6'-trimetoxi-[2,3'-bipiridine]-5-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico fue sintetizado a partir del intermediario 1a y 2e4 usando el método general C (condiciones B).

Ejemplos de biología

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa el efecto de los compuestos 1; 2; 4; 5; 8; 10; 11 y 13 sobre la lipólisis inducida por isoprenalina en adipocitos aislados de rata normal. Los compuestos se prueban a una concentración final de 30 μ M.

- 5 Las Figuras 2A y 2B representan la inhibición de la concentración de glucosa en sangre en el ensayo OGTT después de la inyección dos veces al día (a 50 mg/kg) del compuesto 1 durante 28 días.

Ensayo de unión a membrana: ensayo de unión a GTP γ S.

- 10 El siguiente ensayo se puede usar para determinar la activación de GPR43. Cuando un GPCR se encuentra en su estado activo, ya sea como resultado de la unión del ligando o la activación constitutiva, el receptor se acopla a una proteína G y estimula la liberación de GDP y la posterior unión de GTP a la proteína G. La subunidad alfa del complejo proteína-receptor G actúa como una GTPasa e hidroliza lentamente el GTP al GDP, en cuyo punto el receptor normalmente se desactiva. Los receptores activados continúan intercambiando GDP por GTP. El análogo de GTP no hidrolizable, [³⁵S]GTP γ S, se usó para demostrar la potenciación de la unión de [³⁵S]GTP γ S a las membranas que expresan receptores. El ensayo usa la capacidad de GPCR para estimular la unión de [³⁵S]GTP γ S a membranas que expresan los receptores relevantes. El ensayo puede, por lo tanto, usarse en el método de identificación directa para seleccionar compuestos candidatos a GPCR endógeno o no endógeno.

Preparación de extractos de membrana:

- 20 Los extractos de membrana se prepararon a partir de células que expresan el receptor GPR43 humano (hGPR43) como sigue: el medio se aspiró y las células se rasparon de las placas en Ca⁺⁺ y solución salina regulada con fosfato libre de Mg⁺⁺ (PBS). Las células se centrifugaron luego durante 3 min a 1500 g y los sedimentos se resuspendieron en regulador A (Tris-HCl 15 mM pH 7.5, MgCl₂ 2 mM, EDTA 0.3 mM, EGTA 1 mM) y se homogeneizaron en un homogeneizador de vidrio. La fracción de membrana bruta se recogió mediante dos etapas de centrifugación consecutivas a 40.000 x g durante 25 min separadas por una etapa de lavado en regulador A. El sedimento final se resuspendió en 500 μ l de regulador B (Tris-HCl 75 mM pH 7.5, MgCl₂ 12.5 mM, EDTA 0.3 mM, EGTA 1 mM, sacarosa 250 mM) y se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido. El contenido de proteína se analizó mediante el método de Folin.

Ensayo GTP γ S (método SPA):

- 30 El ensayo se usó para determinar la actividad de los compuestos de la invención. El ensayo de [³⁵S]GTP γ S se incubó en 20 mM HEPES pH 7.4, NaCl 100 mM, 10 μ g/ml de saponina, 30 mM de MgCl₂, 10 μ M de GDP, 5 μ g de membrana que expresan hGPR43, 250 μ g de perlas de germen de trigo de aglutinina (Amersham, ref: RPNQ001), una concentración de rango de compuestos de la invención (de 30 μ M a 1 nM) en un volumen final de 100 μ l durante 30 minutos a temperatura ambiente. El propionato de SCFA se usó a una concentración final de 1 mM como control positivo. Las placas se centrifugaron luego durante 10 minutos a 2000 rpm, se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente y se contaron durante 1 minuto en un contador de centelleo (TopCount, PerkinElmer). Los resultados de los compuestos probados se informan como la concentración del compuesto requerida para alcanzar el 50% (EC₅₀) del nivel máximo de activación inducido por estos compuestos.

Cuando se probaron en el ensayo descrito anteriormente y a modo de ilustración, los compuestos en la Tabla 3 activan el receptor GPR43. El valor EC₅₀ obtenido se representa de la siguiente manera: "+++" significa EC₅₀ <200 nM; "++" significa 200nM \leq EC₅₀ \leq 1 μ M; "+" significa EC₅₀ > 1 μ M.

- 40 Tabla 3: Valores de EC₅₀ de los compuestos en el ensayo GTP γ ³⁵S.

Compuesto No.	EC ₅₀ (nM)
1	+++
2	+++
3	+++
4	+++
5	+++

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	EC ₅₀ (nM)
6	+++
8	++
9	++
10	++
11	++
12	++
13	++
14	++
15	++
16	++
17	++
18	++
19	++
20	++
21	++
23	+
24	+
26	+
27	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	EC ₅₀ (nM)
36	+
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
47	+
48	+
49	+
52	+
53	+
58	+
59	+
77	+++
78	++
83	+
88	+
89	++
91	++
96	++
99	++
102	+

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	EC ₅₀ (nM)
105	+
107	+
108	+
109	+
113	+++
114	+
116	++
117	++
120	+
121	++
122	+++
123	+++
125	++
126	+++
127	+++
128	+++
129	+++
130	+++
131	+
132	+++
133	++
134	++
135	+++
136	++
137	++

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	EC ₅₀ (nM)
138	+++
140	+++
141	++
143	+
149	++
150	++
151	++
153	+
155	+
156	++
157	+++
160	++
161	+++
162	+
169	+
174	+
176	+
177	+
178	++
179	+
183	+
184	++
189	++
191	++
192	++

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	EC ₅₀ (nM)
193	+++
194	++
195	++
196	+++
197	+++
198	+++
199	+++
200	+++
201	+++
202	+++
203	++
204	+++
206	+
207	+
224	+++
225	+++
226	++
227	+++
228	+++
229	+++
230	+
231	+
232	+++
233	++
234	+

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	EC ₅₀ (nM)
235	+++
236	+++
237	++
239	++
240	++
242	++
246	+++
247	+++
261	++
268	+++
269	+++
272	++
273	++
274	++
275	+++
276	++
278	++
279	+
280	+
281	++
283	+++
284	++
285	+
286	+
287	++

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	EC ₅₀ (nM)
288	++
289	+++
290	+++
291	++
292	+++
293	++
294	++
295	+
296	+
297	+++
298	+++
299	+++
300	++
301	++
302	+++
303	++
304	+
305	+
306	+
307	+++
308	+++
309	++
310	++
311	+++
312	+++

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	EC ₅₀ (nM)
313	++
314	+++
315	+++
316	+++
318	+
319	++
320	+++
321	++
322	++
323	++
324	++
325	+++
326	+
327	++
328	+++
329	++
330	++
331	++
332	+
333	+
334	++
335	+
336	+
337	+++
338	+++

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	EC ₅₀ (nM)
339	++
340	+++
341	+
342	+++
343	+++
344	++
345	+++
346	+++
347	+++
348	+++
349	++
350	+++
351	+++
352	+
353	++
354	+++
355	+++
356	+++
357	+++
358	++
359	++
360	+++
361	+++
362	+++
363	++

ES 2 655 091 T3

Compuesto No.	EC ₅₀ (nM)
364	+
365	++
366	+++
367	+++
368	+++
369	++
370	+
371	+++
372	+++
373	++
374	++
375	++
386	++
387	+++
388	+++
389	+++
390	+++
391	+
392	+
393	+
395	++
396	++
397	++
398	+++
399	+++

Compuesto No.	EC ₅₀ (nM)
400	++
401	+++
402	+
403	+
404	++
405	+++
406	+++
407	++
408	+++
409	+++
410	++
411	++
412	++
413	+++
414	+
415	+++
416	+++
417	+++
418	++
419	+++
420	+++
421	+++

Ensayo de unión de radioligando (RLB) con extractos de la membrana celular de la línea celular recombinante GPR43 humana

5 El ensayo de unión del radioligando GPR43 humano se realiza añadiendo sucesivamente en los pozos de una placa de 96 pozos (Master Block, Greiner, 786201), 50 µl de compuesto de la invención a concentraciones crecientes (diluido en regulador de ensayo: Tris 50 mM pH 7.4), 25 µl de antagonista radiomarcado (es decir, compuesto No.

227 descrito en EP10305100.9) diluido en regulador de ensayo y 25 µl de extractos de membrana celular (10 µg de proteína/pozo). La concentración final de antagonista radiomarcado en el ensayo es de 10 nM. La placa se incuba 60 min a 25°C en un baño de agua y luego se filtra sobre filtros GF/B (Perkin Elmer, 6005177, preempapado en Brij al 0.05% durante 2 h a temperatura ambiente) con una unidad de filtración (Perkin Elmer). Los filtros se lavan 3 veces con 0.5 ml de regulador de lavado helado (Tris 50 mM, pH 7.4). Se añaden 50 µl de Microscint 20 (Packard) y la placa se incuba durante 15 minutos en un agitador orbital y luego se cuenta con un TopCount™ durante 1 minuto/pozo.

En la Tabla 4, los resultados biológicos obtenidos usando el ensayo RLB como se describió anteriormente con los compuestos de la invención se exponen en forma tabulada. En esta tabla, se proporciona la constante de inhibición de la unión del radioligando realizada por el compuesto de la invención (Ki). Los valores Ki (nM) obtenidos se representan de la siguiente manera: "+++" significa $K_i < 1 \mu\text{M}$; "++" significa $1 \mu\text{M} \leq K_i \leq 2 \mu\text{M}$; "+" significa $2 \mu\text{M} < K_i$.

Tabla 4: Valores de Ki de los compuestos en el ensayo RLB.

Compuesto No.	Ki (nM)
376	+++
377	+
378	++
379	+
380	++
381	++
382	+
383	+
384	+
385	+++
394	+

Ensayo basado en células: Flujo de calcio. El ensayo basado en Aequorina.

El siguiente ensayo puede usarse para la determinación de la activación de GPR43. El ensayo de aequorina usa la capacidad de respuesta de la apoaequorina mitocondrial a la liberación de calcio intracelular inducida por la activación de los GPCR (Stables et al., 1997, Anal. Biochem., 252: 115–126; Dethoux et al., 2000, J. Exp. Med., 192 1501–1508). En resumen, los clones que expresan GPCR se transfectan para coexpresar apoaequorina mitocondrial y Gα16. Las células que expresan el receptor GPR43 se incuban con Coelenterazina H 5 µM (Sondas moleculares) durante 4 horas a temperatura ambiente, se lavan en medio de cultivo DMEM–F12 y se resuspenden a una concentración de 0.5×10^6 células/ml (la cantidad puede cambiarse para optimización). Las células se mezclan luego con compuestos de ensayo y la emisión de luz por la aequorina se registra con un luminómetro durante 30 segundos. Los resultados se expresan como unidades de luz relativa (RLU). Los controles incluyen ensayos que usan células que no expresan GPR43 (transfección simulada), con el fin de excluir posibles efectos no específicos del compuesto candidato.

La actividad de aequorina o los niveles de calcio intracelular se "modifican" si la intensidad de la luz aumenta o disminuye en un 10% o más en una muestra de células, expresando un GPR43 y tratadas con un compuesto de la invención, en relación con una muestra de células que expresan el GPR43 pero no tratadas con el compuesto de la invención o con relación a una muestra de células que no expresan GPR43 (células transfectadas de manera simulada) pero tratadas con el compuesto de la invención.

Ensayo basado en células: Ensayo de acumulación intracelular de inositol-fosfato. (Receptor asociado a Gq)

5 El siguiente ensayo puede usarse para la determinación de la activación de GPR43. El día 1, las células que expresan GPR43 en la fase de log medio se desprenden con PBS-EDTA, se centrifugan a 2000 x g durante 2 min y se resuspenden en medio sin antibióticos. Después del conteo, las células se resuspenden a 4×10^5 células/ml (la cantidad puede cambiarse para optimización) en medio sin antibióticos, distribuidos en una placa de 96 pozos (100 μ l/pozo) y la placa se incuba durante la noche a 37°C con 5% de CO₂. El día 2, se retira el medio y se añaden los compuestos de la invención, a concentraciones crecientes, (24 μ l/pozo) y la placa se incuba durante 30 minutos a 37°C en una atmósfera humidificada de 95% de aire con 5% de CO₂. Las concentraciones de IP1 luego se estiman utilizando el kit de ensayo IP1-HTRF (Cisbio internacional, Francia) siguiendo las recomendaciones del fabricante.

10 Ensayo basado en células: Ensayo de acumulación de cAMP (receptor asociado G_{i/o})

15 El siguiente ensayo se puede usar para determinar la activación de GPR43. Las células que expresan GPR43 en fase semilogarítmica y se cultivan en medios sin antibióticos, se desprenden con PBS-EDTA, se centrifugan y se resuspenden en medios sin antibióticos. Las células se cuentan y resuspenden en de ensayo a 4.2×10^5 células/ml. Las placas de 96 pozos se llenan con 12 μ l de células (5×10^3 células/pozo), 6 μ l de compuesto de la invención a concentraciones crecientes y 6 μ l de forskolina (concentración final de 10 μ M). La placa se incuba luego durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la adición del regulador de lisis, las concentraciones de cAMP se estiman, de acuerdo con las especificaciones del fabricante, con el kit HTRF de Cis-Bio International.

Ensayos in vitro para evaluar la actividad del compuesto en la línea celular 3T3-L1.

20 Se ha descrito la línea celular de adipocitos 3T3-L1 como modelo celular para evaluar compuestos que imitan el efecto mediado por la insulina tal como la inhibición de la lipólisis y la activación de la captación de glucosa.

Lipólisis

25 Se cultivan células 3T3-L1 (ATCC) en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contiene suero bovino al 10% (v/v) (medio regular fresco) en placa de 24 pozos. El día 0 (2 días después de que los preadipocitos 3T3-L1 alcanzaran la confluencia), las células son inducidas a diferenciarse por insulina (10 μ g/ml), IBMX (0.5 mM) y dexametasona (1 μ M). El día 3 y cada tercer día después, el medio normal nuevo se sustituye hasta el día 14.

30 El día 14, se retira el medio y las células se lavan dos veces con 1 ml de un regulador de lavado (solución salina equilibrada de Hank). La solución de lavado se elimina y los SCFA o los compuestos probados, o una combinación de ambos, se añaden a la concentración deseada en regulador de Hank suplementado con BSA-FAF al 2% y se incuban durante 10 minutos a 37°C. Luego, se agrega isoproterenol (100 nM) para inducir la lipólisis e incuban durante 30 minutos a 37°C. Los sobrenadantes se recogen en un contenedor libre de glicerol. Se dispensan 25 μ l (la cantidad puede cambiarse para la optimización) de los sobrenadantes libres de células en una placa de microtitulación de 96 pozos, se agregan 25 μ l de reactivo de ensayo de glicerol libre (Chemicon, la cantidad puede cambiarse para optimización) en cada pozo y el ensayo la placa se incuba durante 15 minutos a temperatura ambiente. La absorbancia se registra con un espectrofotómetro a 540 o 560 nm. Usando los sobrenadantes, la cantidad de ácidos grasos libres se puede evaluar usando el kit de ensayo NEFA (Wako) según las recomendaciones del fabricante.

Absorción de glucosa.

40 Las células 3T3-L1 se diferencian como se describió previamente con o sin 30 μ M de compuestos probados (la concentración puede cambiarse para la optimización) durante los 14 días de diferenciación. El día del experimento, las células se lavan dos veces con un bicarbonato Krebs-Ringer (pH 7.3) complementado con piruvato de sodio 2 mM y se privan de alimento durante 30 minutos en el mismo regulador a 37°C en una atmósfera que contiene 5% de CO₂ y 95% O₂. A continuación, se agregan diversas cantidades de SCFA, compuestos probados o una combinación de ambos con o sin insulina 10 nM (la cantidad puede cambiarse por optimización) durante 30 minutos a 37°C en una atmósfera que contiene 5% de CO₂ y 95% O₂. Luego, se agrega D-(³H)-2-desoxiglucosa (0.2 μ Ci/pozo) y D-2-desoxiglucosa (0.1 mM) durante 30 minutos. Para detener la reacción, las células se sumergen en regulador salino helado, se lavan durante 30 minutos y luego se disuelven en NaOH 1M a 55°C durante 60 minutos. NaOH se neutraliza con HCl 1M. La radioactividad marcada con 3H de una parte alícuota del extracto se cuenta en presencia de un regulador de centelleo.

Ensayos in vitro para evaluar la actividad del compuesto en la línea celular NCI-H716.

50 Se ha descrito la línea celular intestinal humana NCI-H716 como modelo celular para evaluar compuestos que imitan el efecto mediado por nutrientes tal como la secreción del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1).

Liberación de GLP-1.

Se cultivan células NCI-H716 (ATCC, Manassas) en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contiene suero bovino al 10% (v/v), L-glutamina 2 mM, penicilina 100 IU/ml y estreptomina 100 μ g/ml en un matraz de 75

ml. La adhesión celular y la diferenciación endocrina se inician cultivando células en placas de 96 pozos recubiertas con matrigel en DMEM alta en glucosa que contiene suero bovino al 10% (v/v), L-glutamina 2 mM, penicilina 100 UI/ml y estreptomycin 100 µg/ml por 2 días.

5 El día 2, se retira el medio y las células se lavan una vez con un regulador de lavado precalentado (solución salina regulada con fosfato). La solución de lavado se elimina y los SCFA o los compuestos probados, o una combinación de ambos, se agregan a la concentración deseada en DMEM con alta glucosa que contiene suero bovino al 0.1% (v/v) y se incuban durante 2 horas a 37°C. Los sobrenadantes se recogen en un contenedor. Usando los sobrenadantes libres de células, la cantidad de GLP-1 se evalúa usando un kit de ensayo ELISA específico de GLP-1 según las recomendaciones del fabricante (ALPCON).

10 Ensayos ex vivo para evaluar la actividad del compuesto en adipocitos de ratas o ratones normales y ratones alimentados con dieta alta en grasas.

15 Ratones C56Black6 macho se alojan en alojamientos de jaula Makrolon tipo IV (56 x 35 x 20 cm³) durante toda la fase experimental. Las camas de las jaulas de los animales se cambian una vez a la semana. Se alojan en grupos de 10 animales a luz-oscuridad 12 (a las 8:30 p.m. se apagan las luces), 22 +/-2°C y 50 +/-5% de humedad relativa. Los animales se aclimatan durante una semana. Durante toda la fase, se proporcionan la dieta estándar o la dieta alta en energía derivada de la grasa (Research Diets, New Brunswick, NJ) y agua del grifo ad libitum. Los animales tienen 16 semanas de edad en el momento del estudio.

Para mantener solo ratones que han respondido a la dieta alta en grasas, se mide la glucemia en ayunas en estos ratones justo antes de realizar el estudio ex vivo.

20 Ensayo de captación de glucosa en adipocitos aislados.

Los animales se sacrifican por dislocación cervical y las almohadillas de grasa del epidídimo se retiran y se digieren en regulador de colagenasa a 37°C/120 rpm durante aproximadamente 50 minutos. La digestión se filtra a través de una gasa para recuperar los adipocitos, que se lavan y resuspenden en regulador Krebs-Ringer Hepes (KRH) que contiene BSA al 1%, adenosina 200 nM y glucosa 2 mM.

25 Los adipocitos aislados se lavan en regulador KRH sin glucosa y se resuspenden al 30%. Los adipocitos se incuban a 37°C/80 rpm con el compuesto probado (30 µM, 10 µM y 1 µM) en presencia o ausencia de insulina (10 nM) durante 30 min. Se añaden 2-desoxiglucosa y 2-desoxi-D-[1-³H]-glucosa (³H-2-DOG) y la incubación continúa durante 10 min. Las reacciones se detienen mediante la adición de citocalasina b seguida de centrifugación a través de dinonilftalato para recuperar los adipocitos. La captación de ³H-2-DOG- se midió por centelleo. Cada punto de
30 datos se investiga por triplicado en dos experimentos independientes.

Ensayo de lipólisis en adipocitos aislados.

35 Los adipocitos aislados se diluyen al 5% en regulador KRH y se tratan previamente con el compuesto probado (30 µM, 10 µM y 1 µM) durante 30 min a 37°C/120 rpm. Después del pretratamiento, se agrega isoprenalina (1 µM) a los adipocitos, seguida de 30 min de incubación a 37°C/150 rpm. Las reacciones se colocan sobre hielo y el regulador se analiza espectrofotométricamente para la producción de NADH+ a partir de la descomposición del glicerol en reacciones catalizadas por glicerol quinasa y glicerol-3-fosfato deshidrogenasa y/o ácido graso no esterificado (NEFA). Cada punto de datos se investiga por triplicado en dos experimentos independientes.

De acuerdo con el método descrito anteriormente y a modo de ilustración, los compuestos No. 1; 2; 4; 5; 8; 10; 11 y 13 inhiben la lipólisis inducida por isoprenalina en adipocitos de rata normal, a la concentración de 30 µM (Figura 1).

40 Ensayo in vivo para evaluar la actividad del compuesto en el modelo de diabetes de roedores.

Modelos genéticos de roedores:

45 Se han desarrollado modelos de roedores de T2D asociados con la obesidad y la resistencia a la insulina. Se han desarrollado modelos genéticos tales como db/db y ob/ob en ratones y fa/fa en ratas Zucker para comprender la fisiopatología de la enfermedad y probar compuestos terapéuticos candidatos. Los animales homocigotos, ratones C57 Black/6-db/db desarrollados por Jackson Laboratory son obesos, hiperglucémicos, hiperinsulinémicos y resistentes a la insulina (J Clin Invest, 1990, 85: 962-967), mientras que los heterocigotos son magros y normoglucémicos. En el modelo db/db, los ratones desarrollan progresivamente insulinopenia con la edad, una característica comúnmente observada en etapas tardías de la T2D humana cuando los niveles de azúcar no están suficientemente controlados. Dado que este modelo se parece al de la T2D humana, los compuestos se prueban
50 para actividades que incluyen, pero no se limitan a, la disminución de la glucosa y los triglicéridos en plasma. Las ratas Zucker (fa/fa) son severamente obesas, hiperinsulinémicas y resistentes a la insulina, y la mutación fa/fa puede ser el equivalente en ratas de la mutación db murina.

Ratones diabéticos obesos genéticamente alterados (db/db) (macho, 7-9 semanas de edad) se alojan en condiciones estándar de laboratorio a 22°C y 50% de humedad relativa, y se mantienen con una dieta de comida

para roedores Purina y agua a voluntad. Antes del tratamiento, se extrae sangre de la vena de la cola de cada animal y se determinan las concentraciones de glucosa en sangre utilizando el sistema de monitor de glucosa básica de un toque (Lifescan). Se usan ratones que tienen niveles de glucosa en plasma de entre 250 y 500 mg/dl. Cada grupo de tratamiento consiste en varios ratones que se distribuyen de modo que la media de los niveles de glucosa sea equivalente en cada grupo al inicio del estudio. Los ratones Db/db se dosifican mediante bombas micro-osmóticas, insertadas usando anestesia de isoflurano, para proporcionar los compuestos de la invención, solución salina, o un compuesto irrelevante para los ratones por ruta intravenosa (i.v). La sangre se extrae de la vena de la cola a intervalos posteriores y se analiza para determinar las concentraciones de glucosa en sangre. Las diferencias significativas entre los grupos (que comparan los compuestos de la invención con los tratados con solución salina) se evalúan usando la prueba t de Student.

Los ratones ob/ob u obesos son ratones deficientes en leptina que comen excesivamente y se vuelven profundamente obesos, hiperinsulinémicos e hiperglucémicos. Es un modelo animal de diabetes tipo II. Tal modelo se puede usar para pruebas de tolerancia oral a la glucosa (OGTT). Se obtuvieron un total de dieciséis (16) ratones ob/ob machos (6 semanas de edad) de Harlan. A su llegada a la unidad animal, los ratones fueron alojados 4 por jaula en jaulas para roedores montadas con comederos que contienen comida regular. Los ratones se pusieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 h (luz de 0600–1800 h) con condiciones de temperatura controlada (22–24°C). La glucosa en sangre y el peso corporal se midieron el día -2 de la mañana entre las 08:00 AM y las 09:00 AM. Los animales fueron aleatorizados en 2 grupos de acuerdo con los niveles de glucosa alimentados (en el día -2). Los 16 ratones con glucosa en sangre y el peso corporal más cercano a la media se distribuyeron en los siguientes grupos: Grupo 1: vehículo p.o. bi-diarios, (n=8) y Grupo 2: Compuesto de la invención, p.o., bi-diarios, (n=8).

El día 1 es el primer día de la dosificación. Los animales se dosificaron con los compuestos de la invención a las 7:00 a.m. y a las 4:00 p.m. durante 28 días. En la tarde del día 27, se retiró la comida y los ratones se transfirieron a jaulas limpias. Los ratones fueron ayunados durante las siguientes 17 horas hasta que se realizó el OGTT. A -15 min, se midió la glucosa en sangre (utilizando un analizador de glucosa) y los animales se dosificaron con compuestos de la invención o vehículo. En el punto de tiempo 0, se midió nuevamente la glucosa en sangre y se administró glucosa por sonda oral (1 g/kg de glucosa). La glucosa en sangre se midió luego en los puntos de tiempo 15, 30, 45, 60 y 120 minutos. Luego se calculó el área de glucosa en sangre bajo la curva (AUC) del tiempo - 15 a 120 minutos (software GraphPad). Los porcentajes de inhibición de AUC inducidos por los compuestos de la invención se calcularon como sigue: % de inhibición de AUC: $[1 - (\text{compuesto de AUC} / \text{vehículo de AUC})] * 100$.

Cuando se probó en el ensayo descrito anteriormente, el compuesto 1 mostró un % de inhibición de AUC del 40%, indicando que el compuesto 1 puede reducir significativamente el nivel de glucosa en sangre en el modelo de animal diabético (Figuras 2A y 2B).

El ratón alimentado con una dieta rica en grasas:

Este modelo fue presentado originalmente por Surwit et al., en 1988. El modelo ha demostrado estar acompañado de resistencia a la insulina, según lo determinado por las pruebas de tolerancia a la glucosa por ruta intravenosa, y de la insuficiente compensación de los islotes a la resistencia a la insulina. Por lo tanto, el modelo se ha utilizado en estudios sobre fisiopatología de la intolerancia a la glucosa (IGT) y diabetes tipo 2 y para el desarrollo de nuevos tratamientos.

Se mantienen ratones C57BL/6J en una habitación con temperatura controlada (22°C) en un ciclo de luz-oscuridad de 12 h. Una semana después de la llegada, los ratones se dividen en dos grupos y se alimentan con una dieta alta en grasas o reciben alimentación continua de una dieta normal durante hasta 12 meses. En base calórica, la dieta alta en grasas consiste en 58% de manteca, 25.6% de carbohidratos y 16.4% de proteínas (23.4 kJ/g), mientras que la dieta normal contiene 11.4% de grasa, 62.8% de carbohidratos y 25.8% de proteína (total 12.6 kJ/g). La ingesta de alimentos y el peso corporal se miden una vez a la semana, y se toman muestras de sangre en puntos de tiempo indicados del plexo retrobulbar intraorbital de ratones anestesiados no ayunados.

Para las pruebas de tolerancia a la glucosa intravenosa (IVGTT), los ratones en ayunas 4 h se anestesiaron con 7.2 mg/kg de fluanison/fenlaniol y 15.3 mg / kg de midazolam. A continuación, se toma una muestra de sangre del plexo capilar, retroorbital e intraorbital, después de lo cual se inyecta D-glucosa (1 g/kg) por ruta intravenosa en una vena de la cola (carga de volumen 10 l/g). Se toman muestras de sangre adicionales a 1, 5, 10, 20, 50 y 75 minutos después de la inyección. Después de la centrifugación inmediata a 4°C, el plasma se separa y almacena a -20°C hasta el análisis. Para las pruebas de tolerancia oral a la glucosa (OGTT), a los ratones anestesiados en ayunas durante 16 horas se les administran 150 mg de glucosa por sonda nasogástrica a través de un tubo gástrico (diámetro externo de 1.2 mm), que se inserta en el estómago. Se toman muestras de sangre a los 0, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos después de la administración de glucosa y se manejan como se indicó anteriormente.

Administración de los compuestos: Los ratones de cinco semanas de edad se alimentan con una dieta alta en grasas o normal durante 8 semanas. Después de 4 semanas, los ratones reciben adicionalmente el compuesto de la invención en su agua potable (0.3 mg/ml, la cantidad puede cambiarse para su optimización). Los grupos de control reciben agua del grifo sin compuesto. Después de otras 4 semanas, los ratones son sometidos a un OGTT como se describe arriba.

Mediciones de insulina y glucosa: La insulina se determina enzimáticamente usando un kit de ensayo ELISA (Linco Research, St. Charles, MO). La glucosa plasmática se determina mediante el método de la glucosa oxidasa.

Ensayo in vivo para evaluar la actividad antiobesidad compuesta en el modelo de roedor.

Ingesta de alimento aguda y cambio de peso del ratón:

5 Se pesan ratones C57BL/6N machos de tipo salvaje y el vehículo o los compuestos ensayados se administran por sonda oral a ratones macho aproximadamente 30 minutos antes del inicio de la fase oscura del ciclo de luz. Los ratones se alimentan ad libitum en la fase oscura después de la dosificación. Se proporciona una alícuota previamente pesada de una dieta mediana alta en grasas en la tolva de comida de la jaula 5 minutos antes del inicio de la fase oscura del ciclo de luz y pesó 2 y 18 horas después del inicio de la fase oscura del ciclo de luz.

10 Estudios agudos en ratas con obesidad inducida por dieta (DIO):

Para experimentos agudos, se criaron ratas DIO Sprague–Dawley macho de Charles River Laboratories a partir de las 4 semanas de edad con una dieta moderadamente alta en grasa (32% kcal) y alta en sacarosa (25% kcal). Los animales se usan a las 12 semanas de edad y se mantienen en un ciclo de luz–oscuridad de 12/12 h. Las ratas se aleatorizan en grupos (n=6/grupo) para los compuestos probados y la dosificación del vehículo. Las ratas se pesan 15 17 h después de la dosificación para determinar los efectos sobre la ganancia de peso corporal durante la noche. Los compuestos probados se administran por ruta oral o s.c. a la cantidad deseada 1 h antes del inicio del ciclo oscuro. Se proporciona alimento en polvo en las copas de alimentos que se pesan continuamente a intervalos de 5 minutos durante 18 horas y los datos se registran usando un sistema computarizado.

Estudios crónicos en ratas con obesidad inducida por dieta:

20 Para el experimento crónico de 14 días, se obtienen ratas DIO Sprague–Dawley macho como se describió anteriormente. Los animales se usan a las 15 semanas de edad y se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 horas. Las ratas se acondicionan a la dosificación durante 4 días antes de las mediciones de referencia, usando una sonda oral o una s.c. ruta del vehículo. A continuación, los animales se dosifican diariamente con vehículo o compuesto mediante sonda oral o s.c. El compuesto o vehículo probado se administra 1 h antes del ciclo oscuro durante 14 días. La composición corporal se mide mediante densitometría de rayos X de energía dual (DEXAScan) 5 días antes del estudio y al final del estudio de 14 días. Los puntos finales diarios incluyeron el peso corporal y la ingesta de alimentos.

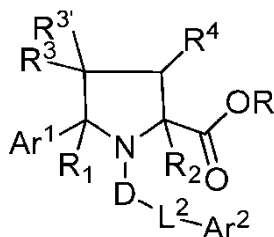
Ensayo in vivo para evaluar la actividad antilipolítica del compuesto en el modelo de roedor.

30 Se alojan machos C57BL/6N machos salvajes por jaula en una habitación mantenida en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h a temperatura constante (22–25°C) con acceso ad libitum a comida y agua. Los efectos antilipolíticos de los compuestos probados se estudian en ratones despiertos. Los animales son ayunados durante la noche antes del uso experimental. El día del experimento, los animales se colocan en jaulas metabólicas y no se les molesta para aclimatarse al ambiente durante 1–2 horas. Se toman muestras de sangre en puntos de tiempo indicados del plexo retrobulbar intraorbital. Se usa una solución salina de citrato de sodio al 1% para lavar las líneas. Se obtiene una muestra de sangre de pretratamiento de cada animal para determinar los valores iniciales para los ácidos grasos libres (AGL) y los triglicéridos (TG). Los compuestos probados se administran por sonda oral, inyección s.c., inyección i.v. o inyección i.p. para cada serie diferente de experimentos. Las muestras de sangre se recogen en tubos preenfriados prerrecubiertos con heparina (200 µl de sangre, Li–heparina, Sarstedt) para la determinación de triglicéridos y glicerol y en EDTA tri–potásico se agrega fluoruro de sodio (200 µl de sangre, K₃–EDTA, 1.6 mg/mL + 1% NaF, Sarstedt) para la determinación de ácidos grasos libres en plasma. Los tubos se colocan en hielo húmedo pendiente de procesamiento. Las muestras de sangre se centrifugarán a 4000 x g, a 4°C, 15 min. El plasma resultante se transferirá a tubos no recubiertos y se almacenará a –80°C hasta el análisis. El plasma se descongela a 4°C para las determinaciones de FFA y TG usando kits comerciales (Wako Chemicals).

45 Aunque las realizaciones de la invención se han ilustrado y descrito, no se pretende que estas realizaciones ilustren y describan todas las formas posibles de la invención. Por el contrario, las palabras utilizadas en la especificación son palabras de descripción en lugar de limitación y se entiende que pueden realizarse diversos cambios sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

5 R^1 y R^2 son H,

D es C=O;

L^2 es enlace sencillo;

R es H o alquilo lineal o ramificado, arilo, dioxoleno;

10 Ar^1 es un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, o un grupo alquilo C_3-C_6 lineal o ramificado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxilo, amino, alquilamino, carboxilo, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxilo, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino o dos sustituyentes forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi, cada uno de dichos sustituyentes arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre halo, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi;

20 Ar^2 es un grupo arilo o heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo monocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, benzoxazol-2-ilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, heterocicliloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, amino, alquilamino, arilcarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, oxo, o dos sustituyentes forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi, o condensados con el grupo arilo, heteroarilo o cicloalquilo pueden ser una o más unidades estructurales arilo o heteroarilo, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido con un grupo cloro o metilo, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxilo, alcoxialquilo, alcoxialcoxilo, haloalcoxilo, cicloalquiloxilo, cicloalquilalquiloxilo, ariloxilo, aralquiloxi opcionalmente sustituido por un grupo fluoro, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquiloxi, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, arilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, oxo y haloalcoxialquilo;

R^3 es H, ciano, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, alcoxialquilo, acetilo, arilsulfonilo;

R^3 es H o alquilo C_1-C_4 ;

40 R^4 es H, ciano, alquilo C_1-C_4 ;

en donde, a menos que se indique lo contrario:

alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono;

cicloalquilo comprende de 3 a 10 átomos de carbono;

45 heterociclilo contiene de 3 a 10 átomos en el anillo y conteniendo cada anillo un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de N, O y/o S;

arilo contiene de 5 a 12 átomos;

heteroarilo contiene de 5 a 12 átomos de carbono y, en al menos un anillo aromático, uno o más átomos de carbono están reemplazados por N, O y/o átomos de S;

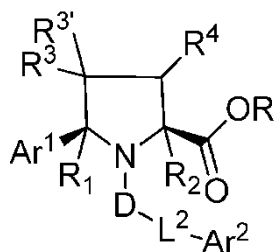
bajo la condición de que el compuesto no sea

- 5 1-benzoil-5-mesitilpirrolidin-2-carboxilato de (2S)-metilo,
 1-benzoil-5-(2,4,6-trietilfenil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S)-metilo,
 Ácido (2S,5S)-1-benzoil-5-mesitilpirrolidin-2-carboxílico,
 1-benzoil-5-propilpirrolidin-2-carboxilato de (2S)-metilo,
 (2S,5S)-metil-1-benzoil-5-propilpirrolidin-2-carboxilato,
- 10 (2S,5R)-metilo 1-benzoil-5-propilpirrolidin-2-carboxilato,
 Ácido (2S,5R)-5-(tert-butil)-1-(4-fenilbutanoil)pirrolidin-2-carboxílico,
 5-(tert-butil)-1-(4-fenilbutanoil)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo,
 Ácido (2R,5R)-1-(4-bromotiofeno-2-carbonil)-5-fenilpirrolidin-2-carboxílico,
 Ácido (2R,5S)-1-(3-bromo-2,6-dimetoxibenzoil)-5-fenilpirrolidin-2-carboxílico,
- 15 Ácido 1-[7-(4-tert-butil-fenoxi)-1-ciclopentilmetil-isoquinolin-3-carbonil]-(5R)-fenil-pirrolidin-2S-carboxílico,
 y con la condición de que:

Ar² no es ftalazin-6-ilo, pirido[2,3-d]piridazin-2-ilo, pirido[2,3-d]piridazin-3-ilo, o pirazino[2,3-d]piridazin-2-il; y/o

R³ no es un hidroximetilo monosustituido.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula Ib-1b':



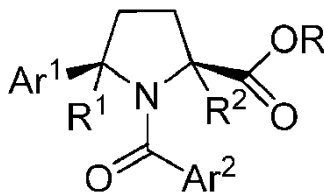
20

Ib-1b'

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

D, L², Ar¹, Ar², R, R¹, R², R³, R^{3'} y R⁴ son como se definen en la reivindicación 1.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene la fórmula Ib-1d:



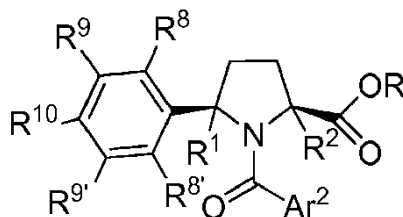
Ib-1d

25

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

Ar¹, Ar², R¹, R² y R son como se definen en la reivindicación 1;

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 que tiene la fórmula Ib-1e:



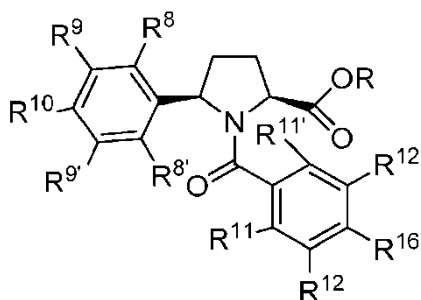
Ib-1e

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde

Ar², R¹, R² y R son como se han definido en la reivindicación 1;

- 5 R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, halo, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, haloalcoxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, o uno o más de R⁸ y R⁹, o R⁹ y R¹⁰, o R¹⁰ y R^{9'}, o R^{9'} y R^{8'} forman un grupo alquilendioxi o un haloalquilendioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, estando cada uno de dichos sustituyentes opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 que tiene la fórmula Ib-1g:



Ib-1g

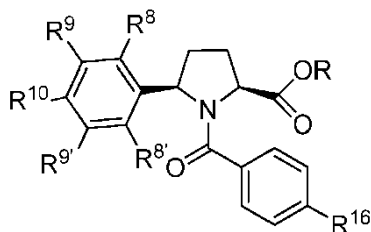
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

- 15 R es como se define en la reivindicación 1;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se definen en la reivindicación 4;

- R¹¹, R^{11'}, R¹², R^{12'} y R¹⁶ se seleccionan independientemente de H, halo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, haloalcoxi, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, heterocicliloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, o uno o más de R¹¹ y R¹², o R¹² y R¹⁶, o R¹⁶ y R^{12'}, o R^{12'} y R^{11'} forman un grupo alquilendioxi o un grupo haloalquilendioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R¹¹ y R¹² o R¹² y R¹⁶ o R¹⁶ y R^{12'} o R^{12'} y R^{11'} forman juntos una unidad estructural arilo o heteroarilo fusionado al grupo fenilo al que están unidos a, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre halo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido con un grupo cloro o metilo, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxilo, alcoxialcoxilo, haloalcoxilo, alcoxialquilo, cicloalquiloxilo, cicloalquilalquiloxilo, ariloxilo, aralquiloxilo opcionalmente sustituido con un flúor, amino, alquilamino, carboxilo, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxilo, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquiloxilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino y oxo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que tiene la fórmula Ib-1g1:



Ib-1g1

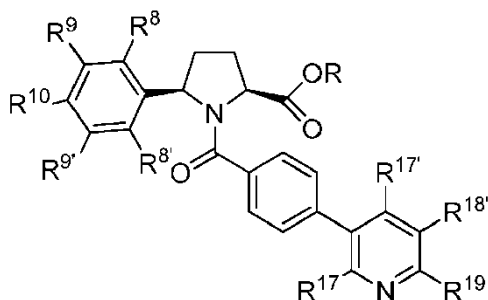
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

R es como se define en la reivindicación 1;

5 R⁸, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se definen en la reivindicación 4;

R¹⁶ es como se define en la reivindicación 5.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 que tiene la fórmula Ib-1g1a:



Ib-1g1a

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

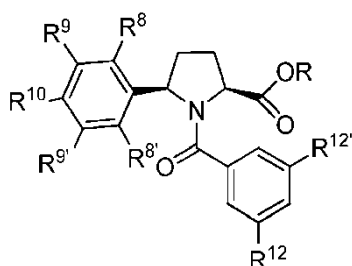
10 R es como se define en la reivindicación 1;

R⁸, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se definen en la reivindicación 4;

R¹⁷, R^{17'}, R^{18'} y R¹⁹ se seleccionan independientemente de H, halo, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxilo, haloalcoxilo, alcoxialcoxilo, cicloalquioxilo, alcoxialquilo, cicloalquilalquioxilo, ariloxilo, aralquioxilo, alquilamino, alquilsulfonilo, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino.

15

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que tiene la fórmula Ib-1g2:



Ib-1g2

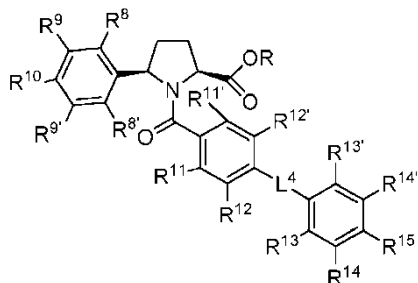
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

R es como se define en la reivindicación 1;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se definen en la reivindicación 4;

R¹² y R^{12'} son como se definen en la reivindicación 5.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que tiene la fórmula Ib-1h:



5 **Ib-1h**

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

R es como se define en la reivindicación 1;

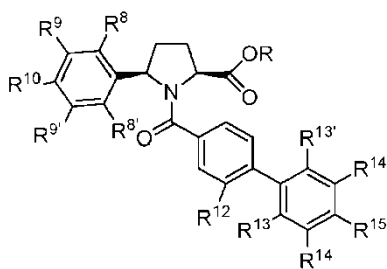
R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se definen en la reivindicación 4;

10 L⁴ es un enlace sencillo, -C(O)-, -O-, -O-alkileno C₁-C₃ o alqueno C₁-C₃-O- opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre fluoro o metilo;

R¹¹, R^{11'}, R¹² y R^{12'} son como se definen en la reivindicación 5;

15 R¹³, R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ se seleccionan independientemente de H, halociano, alquilo, haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, alcoxialcoxilo, cicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo opcionalmente sustituido con un flúor, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilalquilo, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxycarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 que tiene la fórmula Ib-1h1:



Ib-1h1

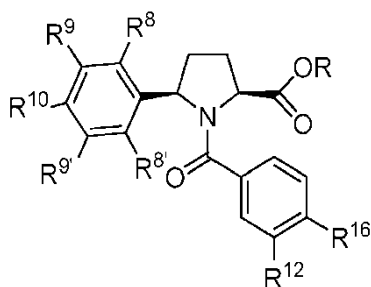
20 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

R es como se define en la reivindicación 1;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se definen en la reivindicación 4;

R¹², R¹³, R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ son como se definen en la reivindicación 9.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que tiene la fórmula Ib-1h1:



Ib-1h'

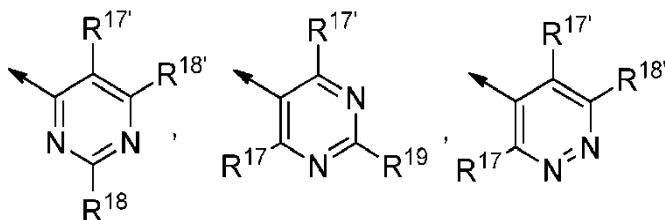
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

R es como se define en la reivindicación 1;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se definen en la reivindicación 4;

5 R¹² es como se define en la reivindicación 5;

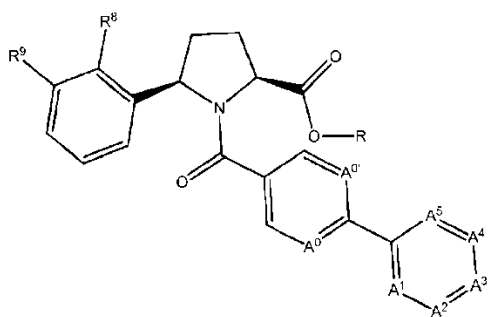
R¹⁶ se selecciona del grupo de unidades estructurales heteroarilo que consiste en:



en donde la flecha marca el punto de unión al anillo de fenilo;

10 R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸, R^{18'} y R¹⁹ se seleccionan independientemente de H, halo, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialcoxi, cicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que tiene la fórmula Ib-1h'':



Ib-1h''

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

R⁸ es F o Cl y R⁹ es H, o ambos R⁸ y R⁹ son F;

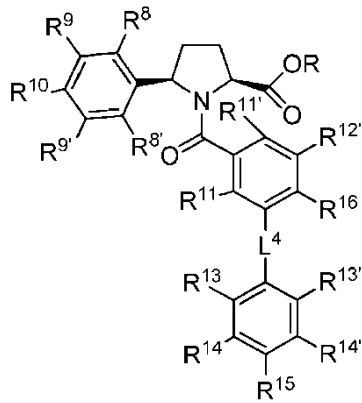
R es H, metilo, etilo o tert-butilo;

A⁰, A^{0'}, A¹, A², A³, A⁴ y A⁵ se seleccionan de las combinaciones 1 a 24:

Combinación No.	A ⁰	A ^{0'}	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵

Combinación No.	A ⁰	A ^{0'}	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
1	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
2	CH	CH	C-CH ₃	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
3	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	CH	CH
4	CH	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
5	C-OCH ₃	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	CH
6	CH	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
7	CH	CH	C-OCH ₃	CH	CH	C-CN	CH
8	CH	CH	C-CH ₃	CH	CH	C-CN	CH
9	C-F	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
10	CH	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
11	CH	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
12	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ C ₃	CH	CH	CH
13	CH	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃
15	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	CH
16	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH
17	C-OCH ₃	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
18	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
19	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHCOCH ₃	CH	CH
20	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
21	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-N(CH ₃)SO ₂ CH ₃	CH	CH
23	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	C-OCH ₃
24	CH	CH	C-OCH ₃	CH	N	CH	CH

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que tiene la fórmula Ib-1i:



Ib-1i

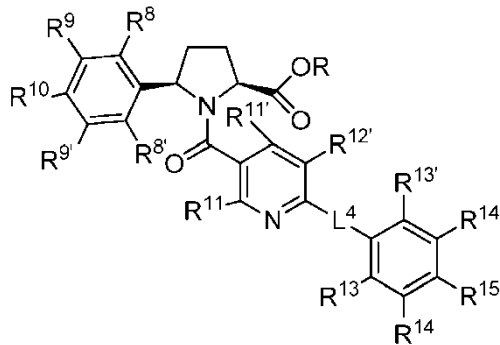
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

R es como se define en la reivindicación 1;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se definen en la reivindicación 4;

- 5 L⁴, R¹¹, R^{11'}, R^{12'}, R¹³, R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ es como se define en la reivindicación 9;
R¹⁶ es como se definió anteriormente en la reivindicación 5.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 que tiene la fórmula Ib-1j:



Ib-1j

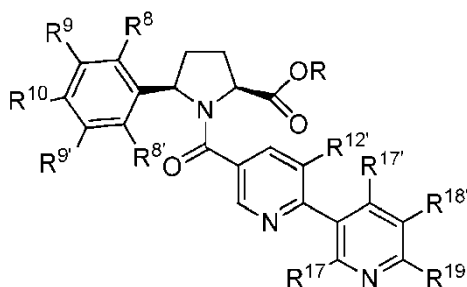
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

- 10 R es como se define en la reivindicación 1;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se definen en la reivindicación 4;

L⁴, R¹¹, R^{11'}, R^{12'}, R¹³, R^{13'}, R¹⁴, R^{14'} y R¹⁵ son como se han definido anteriormente en la reivindicación 9;

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 que tiene la fórmula Ib-1k:



Ib-1k

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

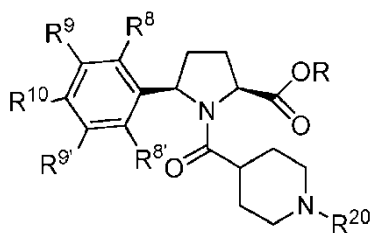
R es como se define en la reivindicación 1;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se definen en la reivindicación 4;

5 R^{12'} es H, fluoro, cloro, CF₃, metilo o metoxi;

R¹⁷, R^{17'}, R¹⁸ y R¹⁹ se seleccionan independientemente de H, halo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, alcoxi, cicloalquilalquilo, haloalcoxi, alcoxialcoxi, amino, alquilcarbonilamino, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 que tiene la fórmula Ib-1l:



Ib-1l

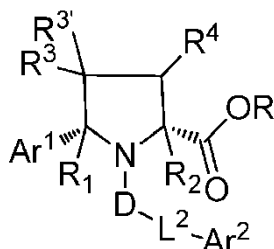
10 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

R es como se define en la reivindicación 1;

R⁸, R^{8'}, R⁹, R^{9'} y R¹⁰ son como se definen en la reivindicación 4;

15 R²⁰ es un arilo o heteroarilo, cada uno de dichos arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, ciano, nitro, fenilo opcionalmente sustituido con un cloro, alcoxi, heterocicilsulfonilo, alquilsulfamoilo o alquilsulfonilamino.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula Ic-1b':

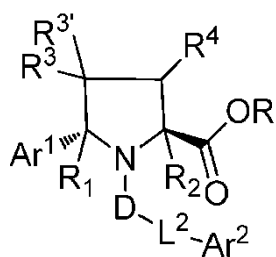


Ic-1b'

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

D, L², Ar¹, Ar², R, R¹, R², R³, R^{3'} y R⁴ son como se definen en la reivindicación 1.

20 18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula Id-1b':

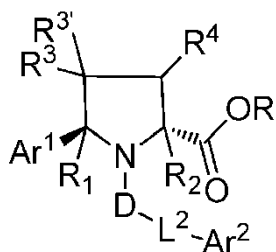


Id-1b'

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

D, L², Ar¹, Ar², R, R¹, R², R³, R^{3'} y R⁴ son como se definen en la reivindicación 1.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula Ie-1b':



Ie-1b'

5

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

D, L², Ar¹, Ar², R, R¹, R², R³, R^{3'} y R⁴ son como se definen en la reivindicación 1.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado a partir del grupo consistente de:

- | | |
|-------|---|
| 1 | Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico |
| 10 2 | Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico |
| 3 | Ácido (2S,5R)-1-(3-((4-clorobencilo)oxi)-5-metoxibenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico |
| 4 | Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico |
| 5 | Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico |
| 6 | Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-5-fenetoxibenzoil) pirrolidin-2-carboxílico |
| 15 8 | Ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico |
| 9 | Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-(3,3-difenilpropoxi)-5-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico |
| 10 | Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico |
| 11 | Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico |
| 12 | Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-5-((4-(metilsulfonil)bencil)oxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico |
| 20 13 | Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico |
| 14 | Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3,5-dimetoxibenzoil) pirrolidin-2-carboxílico |
| 15 | Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(fenoximetil)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico |
| 16 | Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((2-fluorobencil)oxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico |
| 17 | Ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-5-metoxibenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico |
| 25 18 | Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico |

- 19 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-fenetoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 21 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3,5-dietoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 23 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-fenetoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 24 Ácido (2S)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-bencil-5-fenilpirrolidin-2-carboxílico
- 5 25 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carbonol)porrolidina-2-carboxílico
- 26 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-isobutilbenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 27 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-6-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 28 Ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-fenilpirrolidin-2-carboxílico
- 29 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-fluoro-5-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 10 30 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-fenilnicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 31 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-5-(2-metoxietoxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 32 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 33 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-5-(trifluorometil)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 15 34 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 35 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-isopropoxibenzoil)piyrolidina-2-carboxílico
- 36 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)-5-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 37 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 20 38 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metil-5-(trifluorometoxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 39 Ácido (2S,5R)-1-(3-(benziloxi)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 40 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 41 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fenilpirimidina-5-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 42 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(trifluorometoxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 25 43 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 44 4-(2S,5R)-2-carboxi-5-(2-clorofenil)pirrolidin-1-carbonil)-2,6-dimetoxipirimidin-1-io formato
- 46 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 47 Ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(3-cloropiridin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico
- 48 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 30 49 Ácido (2S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 50 Ácido (2S,5R)-1-(3,5-dimetoxibenzoil)-5-fenilpirrolidin-2-carboxílico
- 51 Ácido (S)-5-([1,1'-bifenil]-3-il)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 53 Ácido (2S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 54 Ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(piridin-2-il)pirrolidin-2-carboxílico
- 35 55 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-fenilpicolinoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 57 Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 59 Ácido (2R,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-fenilpirrolidin-2-carboxílico

- 62 Ácido (2S,5R)-1-(3-metoxibenzoil)-5-(2-metoxifenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 63 Ácido (2R,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 64 Ácido (2R,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 65 Ácido (2S)-5-(4-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 5 66 Ácido (2S)-5-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 67 Ácido (2S,5R)-metilo 5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxilato
- 69 Ácido (2S)-5-ciclohexil-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidinea-2-carboxílico
- 71 Ácido (2S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(3,5-dimetoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 72 Ácido (2S,5R)-5-([1,1'-bifhenil]-2-il)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 10 75 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-fenilpirimidina-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 76 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2-fluorofenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 77 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2-clorofenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 78 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 79 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(3-fluorofenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 15 80 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(3-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 81 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(4-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 82 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(4-fluorofenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 83 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-(2-clorofenil)pirimidina-5-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 84 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-metil-6-fenilnicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 20 85 Ácido (2S,5R)-1-(4-cloro-2-(piridin-3-il)pirimidina-5-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 86 Ácido (2S,5R)-1-(4-cloro-2-(piridin-2-il)pirimidina-5-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 87 Ácido (2S,5R)-1-(4-cloro-2-(piridin-4-il)pirimidina-5-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 88 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 89 Ácido (2S,5R)-1-(4-((4-clorofenoxi)metil)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 25 90 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((4-fluorofenoxi)metil)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 91 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((4-metoxifenoxi)metil)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 92 Ácido (2S,5R)-1-(4-((2-clorofenoxi)metil)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 93 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((2-metoxifenoxi)metil)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 94 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((3-metoxifenoxi)metil)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 30 95 Ácido (2S,5R)-1-(4-((3-clorofenoxi)metil)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 96 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((p-toluiloxi)metil)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 97 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((3-metoxibenzil)oxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 98 Ácido (2S,5R)-1-(4-((3-clorobenzil)oxi)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 99 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 35 100 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metoxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 101 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 102 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-4-ilmetoxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico

- 103 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-3-ilmetoxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 104 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 105 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(isoxazol-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 106 Ácido (2S,5R)-1-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 5 107 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-(p-toluil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 108 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 109 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 10 110 Ácido (2S,5R)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 111 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(oxazol-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 112 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 113 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 114 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(pirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 15 115 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(furan-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 116 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 117 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3-fluoropiridin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 118 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 119 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 20 120 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 121 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-metilpiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 122 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 123 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 124 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 25 125 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 126 Ácido (2S,5R)-1-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 127 Ácido (2S,5R)-1-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 128 Ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 129 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 30 130 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 131 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 132 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(naftalen-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 133 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 134 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 35 135 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 136 Ácido (2S,5R)-1-(2'-(benziloxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 137 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico

- 138 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2- carboxílico
- 139 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-isobutoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2- carboxílico
- 140 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(ciclopropilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2- carboxílico
- 141 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-((4-fluorobenzil)oxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2- carboxílico
- 5 142 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-cloropiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2- carboxílico
- 143 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-fluoropiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2- carboxílico
- 144 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-cloropiridin-4-il)benzoil)pirrolidin-2- carboxílico
- 145 Ácido (2S,5R)-1-(4-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2- carboxílico
- 146 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-cloropiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 10 147 Ácido (2S,5R)-1-(4-(6-(benziloxi)piridin-3-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 148 Ácido (2S,5R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 149 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(tiofen-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 150 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-ciclohexilbenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 151 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2- carboxílico
- 15 153 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2- carboxílico
- 154 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 156 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-fenoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 157 Ácido (2S,5R)-1-(4-benzilbenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 158 Ácido (2S,5R)-1-(4-benzoilbenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 20 159 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(pirimidin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 160 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)benzoil)pirrolidin-2- carboxílico
- 161 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2- carboxílico
- 162 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 163 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 25 164 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-morfolinopirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 165 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 168 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(ciclohexanocarbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 172 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-metilpiperidin-1-il)-3-nitrobenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 173 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-oxopiperidin-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 30 174 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metil-4-morfolinobenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 175 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piperidin-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 176 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-morfolinobenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 177 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-cianofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2- carboxílico
- 178 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-clorofenil)ciclohexanocarbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 35 179 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-fenilciclohexanocarbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 184 Ácido (2R,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 189 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2-fluorofenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico

- 191 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-metoxi-6-fenilnicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 192 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxifenoxi)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 193 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3-metoxipiridin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 194 Ácido (2S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4,4-dimetilpirrolidin-2-carboxílico
- 5 195 Ácido (2S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-metilpirrolidin-2-carboxílico
- 196 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 197 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 198 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 199 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 10 200 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 201 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2,2'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 202 Ácido (2S,5R)-1-(4'-cloro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 203 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-metoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 204 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 15 205 Ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(pidin-3-il)pirrolidin-2-carboxílico
- 206 Ácido (2R,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 207 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-fenil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 208 Ácido (2S,5R)-metilo 5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 20 211 Ácido (2S,4S,5R)-5-(2-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 217 Ácido (2S,4S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-(fenilsulfonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 220 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-4-ciano-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 221 Ácido (2S,3R,5R)-5-(2-clorofenil)-3-ciano-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 25 224 Ácido (2S,5R)-1-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 225 Ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 226 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(2-metoxietoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 227 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metiltofen-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 228 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',6'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 30 229 Ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 230 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(pirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 231 Ácido (2S,5R)-1-(2'-carbamidoil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 232 Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 233 Ácido (2S,5R)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(o-toluil)pirrolidin-2-carboxílico
- 35 234 Ácido (2S,5R)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-metoxifenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 235 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(metoximetil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 236 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico

- 237 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2- carboxílico
- 238 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metoxipirazin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 239 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2- carboxílico
- 240 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3-metoxipirazin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 5 241 Ácido (2S,5R)-1-(4-(2-cloro-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 242 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)benzoil)pirrolidin-2- carboxílico
- 243 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2- carboxílico
- 244 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 10 245 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 246 Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(4-(2-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 247 Ácido (2S,5R)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2- carboxílico
- 248 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 249 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 15 251 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-fenilpirazin-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 252 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-metoxi-6-(2-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 253 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metoxipirimidin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 254 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridazin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 255 Ácido (2S,5R)-1-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 20 256 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-(p-toluil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 257 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-metoxifenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 258 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 259 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-metoxipirimidin-5-il)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2- carboxílico
- 260 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-metoxipirimidin-5-il)piperazin-1-carbonil)pirrolidin-2- carboxílico
- 25 261 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(4-metilpiperidin-1-il)benzoil)pirrolidin-2- carboxílico
- 262 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)benzoil)pirrolidin-2- carboxílico
- 263 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 264 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-isobutoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 265 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,4-dicloropirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 30 266 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 267 Ácido (2S,5R)-1-(4-(2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 268 Ácido (2S,3S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-3-metilpirrolidin-2-carboxílico
- 269 Ácido (2S,5R)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2- carboxílico
- 35 270 Ácido (2S,5R)-1-(2'-(2-amino-2-oxoetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 271 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-(ciclopropilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 272 Ácido (2S,5R)-1-(2'-methoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-fenilpirrolidin-2-carboxílico

- 273 Ácido (2S,5R)-5-(3-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 274 Ácido (2S,5R)-5-(4-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 275 Ácido (2S,5R)-5-(3-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 276 Ácido (2S,5R)-5-(4-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 5 278 Ácido (2S,5R)-4-acetil-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 279 Ácido (2S,4S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-metoximetilpirrolidin-2-carboxílico
- 280 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 281 Ácido (2S,5R)-5-ciclohexil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 10 283 Ácido (2S,5R)-1-(4-(2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 284 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3-metoxipiridin-2-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 285 Ácido (2R,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 286 Ácido (2S,5S)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 287 Ácido (2R,5S)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 15 288 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 289 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 290 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 291 Ácido (2S,5R)-5-(2,6-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 292 Ácido (2S,5R)-5-(2,4-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 20 293 Ácido (2S,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 294 Ácido (2S,5R)-5-isobutil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 295 Ácido (2S,5R)-5-isopropil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 296 Ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(pirimidin-4-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 297 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 25 298 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 299 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 300 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-etoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 301 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-isopropoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 302 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 30 303 Ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 304 Ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(pirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 305 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-4-ciano-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-3-metilpirrolidin-2-carboxílico
- 35 306 Ácido (2S,4S,5R)-5-(2-clorofenil)-4-ciano-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-metilpirrolidin-2-carboxílico
- 307 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 308 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 309 (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',3',4'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico

- 310 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',3',6'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 311 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 312 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 313 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 5 314 Ácido (2S,5R)-1-(2,2'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 315 Ácido (2S,5R)-1-(2-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 316 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 318 Ácido (2S,5R)-5-ciclopentil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 319 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-etil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 10 320 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetilpiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 321 Ácido (2S,5R)-1-(4-(2,4-bis(benciloxi)pirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 322 Ácido (2S,5R)-1-([1,1':4',1"-terfenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 323 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-propil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 324 Ácido (2S,5R)-1-(4'-(tert-butil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 15 325 Ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 326 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-(2-metoxifenil)pirazin-2-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 327 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(4-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 328 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 329 Ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 20 330 Ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 331 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 332 Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(5-metoxi-6-(2-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 333 Ácido (2S,5R)-1-(1-(benzo[d]oxazol-2-il)piperidin-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 25 334 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(pirrolidin-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 335 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-metoxi-6-(2-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 336 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-metoxifenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 337 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 338 Ácido (2S,5R)-5-(2-bromofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 30 339 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 340 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 341 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-ciano-2',4'-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 342 Ácido (2S,5R)-1-(3'-amino-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 35 343 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metil-3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 344 Ácido (2S,5R)-1-(3'-acetamido-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 345 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico

- 346 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 347 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 348 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 349 Ácido (2S,5S)-5-isopentil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 5 350 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil) pirrolidin-2-carboxílico
- 351 Ácido (2S,5R)-1-(4'-acetamido-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 352 Ácido (2S,5R)-1-(3'-carbamimidoil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil) pirrolidin-2-carboxílico
- 10 353 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-((E)-N'-hidroxicarbamimidoil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil) pirrolidin-2-carboxílico
- 354 Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil) pirrolidin-2-carboxílico
- 355 Ácido (2S,5R)-5-(2,4-difluorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 356 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(5-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 15 357 Ácido (2S,5R)-1-(4'-amino-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 358 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',3,6'-trimetoxi-[2,3'-bipiridina]-5-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 359 Ácido (2S,5R)-1-(3'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 360 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2',3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 361 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-4',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 20 362 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',4',5'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 363 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(cianometil)-4',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil) pirrolidin-2-carboxílico
- 364 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',4'-diciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 365 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 25 366 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 367 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-fluorobenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 368 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 369 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-carbonil) pirrolidin-2-carboxílico
- 30 370 Ácido (2S,5R)-1-(1-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 371 Ácido (2S,5R)-1-(5'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 372 Ácido (2S,5R)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-fluorobenzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 373 Ácido (2S,5R)-1-(3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 35 374 Ácido (2S,5R)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 375 Ácido (2S,5R)-1-(3'-carbamoil-4'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 376 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-carbonil) pirrolidin-2-carboxílico
- 40 377 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-(morfolinosulfonil)-2-nitrofenil)piperidin-4-carbonil) pirrolidin-2-carboxílico

- 378 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-nitro-4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)piperidin-4-carbonil) pirrolidin-2-carboxílico
- 379 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-(N,N-dietilsulfamoil)-2-nitrofenil)piperidin-4-carbonil) pirrolidin-2-carboxílico
- 5 380 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-metil-2-nitrofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 381 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-ciano-4-nitrofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 382 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-nitrofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 383 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 384 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 10 385 Ácido (2S,5R)-1-(1-(5-cloro-2-nitrofenil)piperidin-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 386 Ácido (2S,5R)-5-(2-cianofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 387 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 388 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil) pirrolidin-2-carboxílico
- 15 389 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil) pirrolidin-2-carboxílico
- 390 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 391 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-ciano-4-(metilsulfonamido)fenil) piperidin-4-carbonil) pirrolidin-2-carboxílico
- 20 392 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-ciano-4-metoxifenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 393 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-(metilsulfonamido)-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 394 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-nitrofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 395 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 25 396 Ácido (2S,5R)-5-(3,5-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 397 Ácido (2S,5R)-5-(3,4-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 398 Ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 399 Ácido (2S,5R)-5-(2,5-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 400 Ácido (2S,5R)-5-([1,1'-bifenil]-2-il)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 30 401 Ácido (2S,5R)-1-(2'-ciano-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 402 Ácido (2S,5R)-5-(4-cianofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 403 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metil-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 404 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-ciano-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 35 405 Ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-5'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 406 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil) pirrolidin-2-carboxílico
- 407 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-carbonil) pirrolidin-2-carboxílico
- 40 408 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metil-3'-(N-metilmetsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico

- 409 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(N-metilmetilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 410 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(5-ciano-2-metoxifenil)-5-metoxicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 411 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2,4-dimetoxifenil)-5-metoxicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 5 412 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2,4-dimetoxifenil)nicotinoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 413 Ácido (2S,5R)-1-(2'-ciano-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil) pirrolidin-2-carboxílico
- 414 Ácido (2S,5R)-1-(3'-ciano-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 415 Ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-5'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 10 416 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)-3-fluorobenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 417 Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metil-3'-(N-metilmetilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 418 Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(N-metilmetilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico
- 15 419 Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4,6-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 420 Ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 421 Ácido (2S,5R)-1-(5'-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2,3-difluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 422 Ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil) pirrolidin-2-carboxílico
- 20 423 Ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(2'-metil-3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil) pirrolidin-2-carboxílico
- 424 Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metil-3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil) pirrolidin-2-carboxílico
- 425 Ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(4-(2-metoxipiridin-3-il) benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 25 426 Ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(3-metoxi-4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 427 Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(3-metoxi-4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 428 Ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 429 Ácido (2S,5R)-1-(5'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2,3-difluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 430 Ácido (2S,5R)-1-(5'-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico
- 30 431 Ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)-3-fluorobenzoil)pirrolidin-2-carboxílico
- 432 Ácido (2S,5R)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)-3-fluorobenzoil)-5-(2-fluorofenil) pirrolidin-2-carboxílico

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

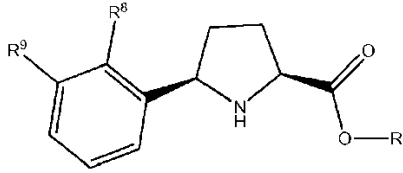
21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un vehículo, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

22. Medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento y/o prevención de diabetes tipo II, obesidad, dislipidemia tal como dislipidemia mixta o diabética, hipercolesterolemia, colesterol HDL bajo, alto colesterol LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipoglucemia, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, síndrome metabólico, síndrome X, trastornos trombóticos, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis y sus secuelas incluyendo angina, claudicación, ataque cardíaco, apoplejía y otros,

enfermedades del riñón, cetoacidosis, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, enfermedades del hígado graso no alcohólico como esteatosis o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

24. El compuesto de fórmula E



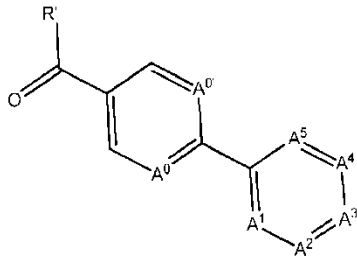
E

5 en donde

R⁸ es Cl o F y R⁹ es H, o R⁸ y R⁹ son ambos F;

R es metilo, etilo, bencilo, alilo, fenacilo, metoximetilo, metiltiometoilo, 2-metoxietoximetilo, 2-trimetilsililetilo o tert-butildifenilsililo.

25. El compuesto de fórmula F



F

10

en donde

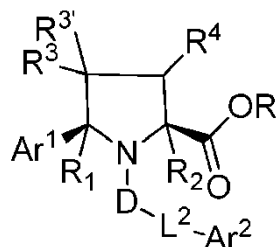
R' es OH o Cl;

A⁰, A^{0'}, A¹, A², A³, A⁴ y A⁵ se seleccionan de las combinaciones 1 a 7, 9, 10, 13 a 15, 17 a 21, 23 y 24:

Combinación No.	A ⁰	A ^{0'}	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
1	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
2	CH	CH	C-CH ₃	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
3	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	CH	CH
4	CH	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
5	C-OCH ₃	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	CH
6	CH	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
7	CH	CH	C-OCH ₃	CH	CH	C-CN	CH
8	CH	CH	C-CH ₃	CH	CH	C-CN	CH
9	C-F	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH

Combinación No.	A ⁰	A ^{0'}	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
10	CH	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
11	CH	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
12	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
13	CH	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃
14	N	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH	CH
15	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	CH
16	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH
17	C-OCH ₃	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
18	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
19	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHCOCH ₃	CH	CH
20	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
21	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-N(CH ₃)SO ₂ C H ₃	CH	CH
22	N	CH	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	CH	CH
23	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	C-OCH ₃
24	CH	CH	C-OCH ₃	CH	N	CH	CH

26. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula Ib-1b' de acuerdo con la reivindicación 2



Ib-1b',

en donde Ar² es como se define en la reivindicación 2;

5 Ar¹ es 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo;

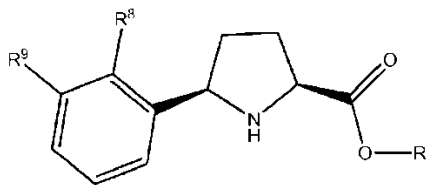
R¹, R², R³, R^{3'}, R⁴ y R son H;

D es C=O;

L² es un enlace sencillo;

que consiste en:

- 5 a) el acoplamiento de un compuesto de fórmula A



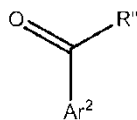
A

en donde

R⁸ es Cl o F y R⁹ es H, o R⁸ y R⁹ son ambos F;

- 10 R es metilo, etilo, tert-butilo, bencilo, alilo, fenacilo, metoximetilo, metiltiometo, 2-metoxietoximetilo, 2-trimetilsililetilo, tert-butildifenilsililo,

con un compuesto de fórmula B



B

en donde:

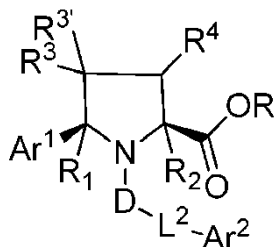
Ar² es como se define en la reivindicación 2;

- 15 R'' es Cl o OL en donde L es un grupo activador de ácido carboxílico, seguido de

b) un tratamiento alcalino o ácido, hidrogenólisis o tratamiento con fluoruro del intermediario éster obtenido en la etapa a);

la etapa b) está seguida opcionalmente por la conversión de un compuesto de fórmula Ib-1b' en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 27. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula Ib-1b' de acuerdo con la reivindicación 2.



Ib-1b',

en donde Ar¹, R³, R^{3'}, R⁴ son como se define en la reivindicación 2;

R¹, R² y R son H;

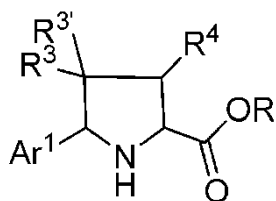
D es C=O;

- 25 L² es un enlace sencillo;

5 Ar² se selecciona de 4'-(2-metoxi-4-metilsulfonamido-1,1'-bifenilo), 4'-(2-metil-3-metilsulfonamido-1,1'-bifenilo), 4-(2-metoxipiridin-3-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxipirimidin-5-il)fenilo, 3-metoxi-4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenilo, 4-(3,6-dimetoxipiridazina-5-il)fenilo, 4'-(5-ciano-2-metoxi-1,1'-bifenilo), 4'-(5-ciano-2-metil-1,1'-bifenilo), 3-fluoro-4-(3,6-dimetoxipiridazina-5-il)fenilo, (4-(4-metoxipiridin-3-il)fenilo), (4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-il), (3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-il), (4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)fenilo), (5-metoxi-6-fenilpiridin-3-il), (4-(4-metoxipirimidin-5-il)fenilo), (2,2'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-ilo), (3-metoxi-4-(4-metoxipiridin-3-il)fenil), (4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metoxifenil), (4'-acetamido-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il), (2'-ciano-4', 5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il), (2'-metoxi-4'-(N-metilmetsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-il), (6-(2,4-dimetoxifenil)piridin-3-il), (4-(4,6-dimetoxipirimidin-5-il)fenilo), (4-(3-metoxipiridin-4-il)fenilo);

10 que consiste en:

a) el acoplamiento de un compuesto de fórmula C



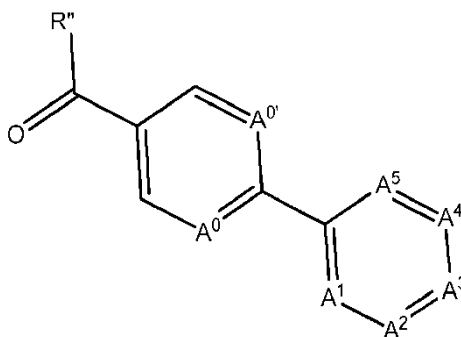
C

en donde:

Ar¹, R³, R^{3'} y R⁴ son como se definen en la reivindicación 2;

15 R es metilo, etilo, tert-butilo, bencilo, alilo, fenacilo, metoximetilo, metiltiometilo, 2-metoxietoximetilo, 2-trimetilsililetilo, tert-butildifenilsililo,

con un compuesto de fórmula D



D

en donde

20 R'' es Cl u OL, en donde L es un grupo activador de ácido carboxílico;

A⁰, A^{0'}, A¹, A², A³, A⁴ y A⁵ se seleccionan de las combinaciones 1 a 24:

Combinación No.	A ⁰	A ^{0'}	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
1	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
2	CH	CH	C-CH ₃	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
3	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	CH	CH

ES 2 655 091 T3

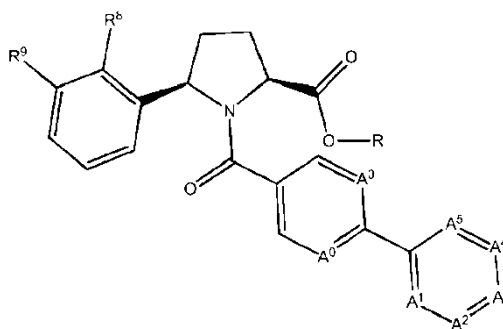
Combinación No.	A ⁰	A ^{0'}	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
4	CH	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
5	C-OCH ₃	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	CH
6	CH	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
7	CH	CH	C-OCH ₃	CH	CH	C-CN	CH
8	CH	CH	C-CH ₃	CH	CH	C-CN	CH
9	C-F	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
10	CH	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
11	CH	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
12	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
13	CH	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃
14	N	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH	CH
15	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	CH
16	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH
17	C-OCH ₃	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
18	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
19	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHCOCH ₃	CH	CH
20	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
21	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-N(CH ₃)SO ₂ C H ₃	CH	CH
22	N	CH	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	CH	CH
23	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	C-OCH ₃
24	CH	CH	C-OCH ₃	CH	N	CH	CH

seguido por

b) un tratamiento alcalino o ácido, una hidrogenólisis o un tratamiento con fluoruro del intermediario éster obtenido en la etapa a);

- 5 la etapa b) está seguida opcionalmente por la conversión de un compuesto de fórmula Ib-1b' en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula Ib-1h" según la reivindicación 12



Ib-1h''

en donde

R⁸ es F o Cl y R⁹ es H, o ambos R⁸ y R⁹ son F;

R es H;

5 A⁰, A^{0'}, A¹, A², A³, A⁴ y A⁵ se seleccionan de las combinaciones 1 a 24:

Combinación No.	A ⁰	A ^{0'}	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
1	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
2	CH	CH	C-CH ₃	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
3	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	CH	CH
4	CH	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
5	C-OCH ₃	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	CH
6	CH	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
7	CH	CH	C-OCH ₃	CH	CH	C-CN	CH
8	CH	CH	C-CH ₃	CH	CH	C-CN	CH
9	C-F	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
10	CH	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
11	CH	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
12	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
13	CH	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃
15	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	CH
16	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH
17	C-OCH ₃	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃

Combinación No.	A ⁰	A ^{0'}	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
18	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
19	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHCOCH ₃	CH	CH
20	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
21	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-N(CH ₃)SO ₂ C H ₃	CH	CH
23	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	C-OCH ₃
24	CH	CH	C-OCH ₃	CH	N	CH	CH

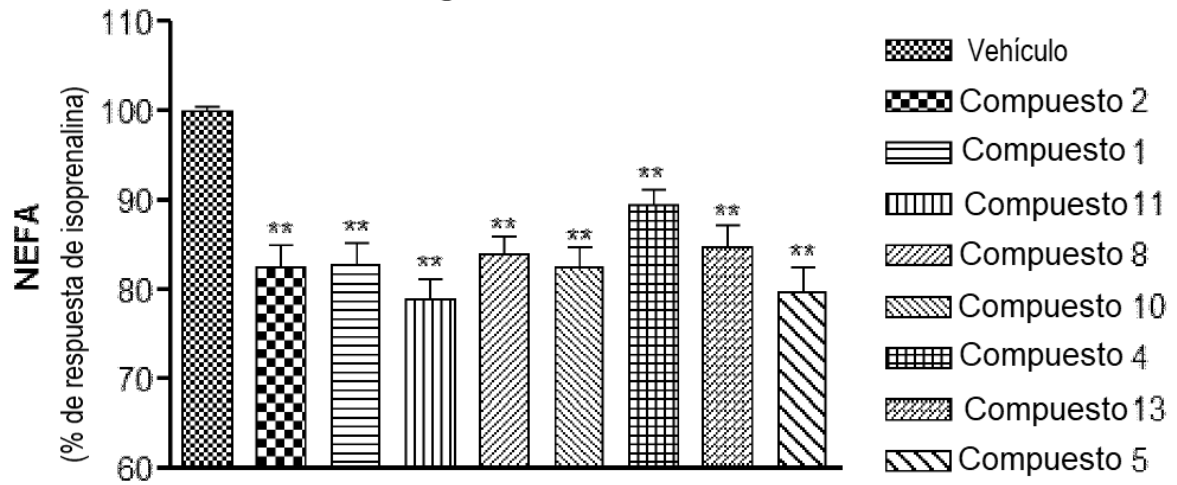
que consiste en:

- a) el acoplamiento de un compuesto de fórmula A de acuerdo con la reivindicación 26 con un compuesto de fórmula D de acuerdo con la reivindicación 27, seguido de
- 5 b) un tratamiento alcalino o ácido, una hidrólisis, una hidrogenólisis o un tratamiento con fluoruro del intermediario éster obtenido en la etapa a);
- la etapa b) está seguida opcionalmente por la conversión de un compuesto de fórmula Ib-1h "en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido (2S,5R)-1-(3-((4-clorobencil)oxi)-5-metoxibenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(ciclopropilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidin-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido (2S,5R)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-fluorobenzoil)pirrolidin-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido (2S,5R)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-fluorobenzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido (2S,5R)-1-(5'-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2,3-difluorofenil)pirrolidin-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

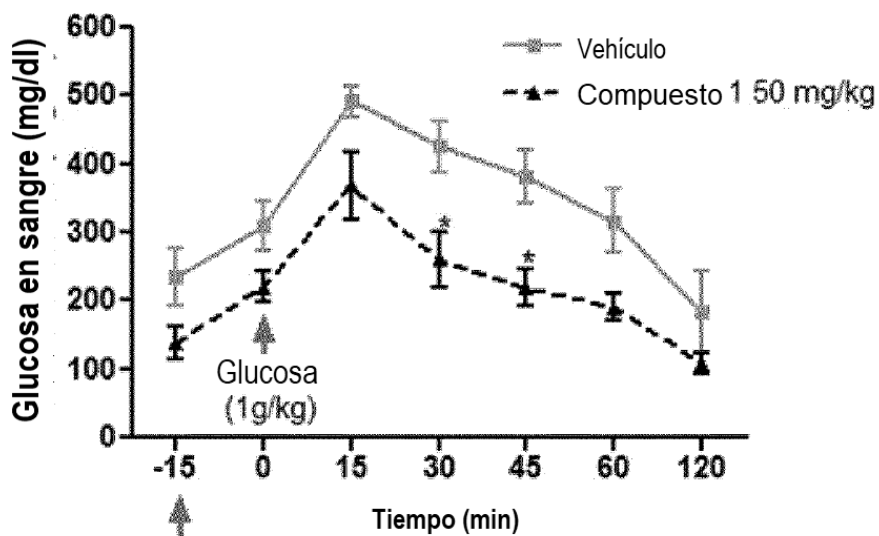
Figura 1



Estadísticas: post-hoc de ANOVA de Una Vía y de Dunnett
 **p<0.01 tratado vs vehículo

Figura 2A

Día 28 de OGTT de tratamiento de 28 días en ratones ob/ob



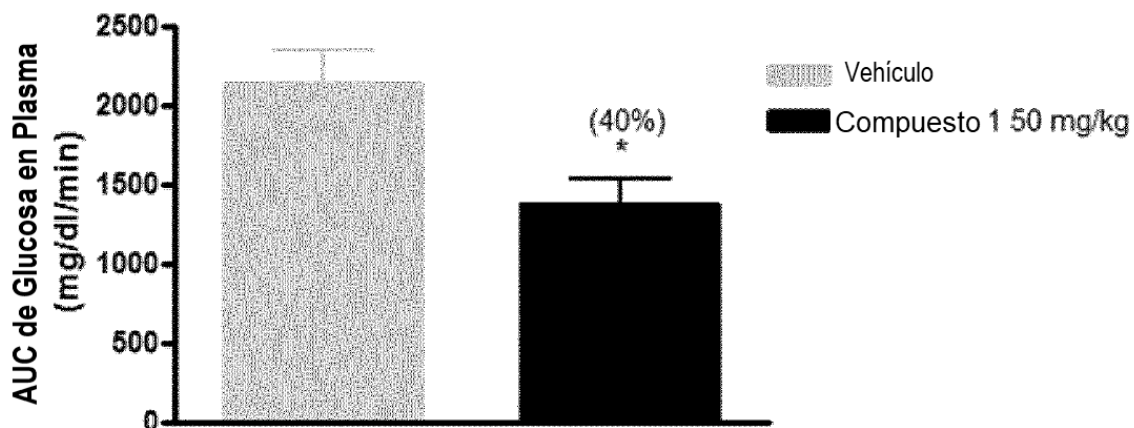
Dosificación

Estadísticas: post-hoc ANOVA de dos vías y Bonferroni

***p<0.05; tratado vs vehículo (n=8 ±SEM)

Figura 2B

Día 28 de AUC de glucosa de tratamiento de 28 días en ratones ob/ob



Estadísticas: Prueba t sin pareja

*p<0.05, tratado vs vehículo (n=8 ± sem).

(% de inhibición de AUC)