

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 389**

51 Int. Cl.:

**C07D 207/06** (2006.01)

**C07D 207/08** (2006.01)

**A61K 31/40** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2014 PCT/KR2014/006483**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015 WO15016511**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2014 E 14831249 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 3029026**

54 Título: **Derivado de bifenilo novedoso y método para preparar el mismo**

30 Prioridad:

**30.07.2013 KR 20130090175**

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

**24.04.2019**

73 Titular/es:

**DONG-A ST CO., LTD. (100.0%)  
64 Cheonho-daero  
Dongdaemun-guSeoul 130-823, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, SOON-HOE;  
IM, WEON-BIN;  
CHO, CHONG-HWAN;  
CHOI, SUN-HO;  
PARK, JUNG-SANG;  
KIM, MI-YEON;  
CHOI, SUNG-HAK;  
LEE, MIN-JUNG y  
CHO, KANG-HUN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 710 389 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**

Derivado de bifenilo novedoso y método para preparar el mismo

5 [Campo técnico]

La presente invención se refiere a antagonistas del receptor muscarínico M3 novedosos, y más particularmente, a derivados de bifenilo novedosos que tienen actividad antagonista del receptor muscarínico M3, o estereoisómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a métodos para preparar los mismos, y a una composición farmacéutica que contienen los mismos como principio activo.

[Técnica anterior]

15 Los receptores muscarínicos se encuentran en todas las partes del cuerpo humano, incluyendo el cerebro y las glándulas salivales. Dichos receptores son miembros de receptores acoplados a la proteína G, y se dividen adicionalmente en cinco subtipos (M1 a M5). Entre estos subtipos, los receptores M1, M2 y M3 se encuentran ampliamente en tejidos de animales y humanos, y sus propiedades farmacológicas se han dilucidado. El receptor muscarínico M1 se expresa principalmente en la corteza cerebral y está involucrado en la regulación de las funciones cognitivas superiores. El receptor M2 se encuentra principalmente en los músculos lisos del corazón y la vejiga, y está involucrado en la regulación de la frecuencia cardíaca. Se sabe que el receptor M3 se expresa ampliamente en muchos tejidos periféricos y está involucrado en la estimulación del tracto gastrointestinal y el tracto urinario, y la salivación. Los receptores M4 y M5 se encuentran en el cerebro, y el receptor M4 está involucrado principalmente en el movimiento, pero el papel del receptor M5 aún no queda claro.

25 En general, se encontró que los antagonistas de los receptores muscarínicos son útiles para el tratamiento de diversas enfermedades, por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, síndrome del intestino irritable, incontinencia urinaria, rinitis, colitis espasmódica, cistitis crónica, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, glaucoma, esquizofrenia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, arritmia cardíaca, y síndromes de hiper-salivación (Invest. Drugs, 1997, 6 (10), 1395-1411, Drugs Future, 1997, 22 (2) 135-137, Drugs Future, 1996, 21 (11), 1105-1108, Drugs Future, 1997, 22 (7), 733-737). El documento EP0747355A1 describe derivados de carbamato como antagonistas del receptor muscarínico M3. El documento WO2005/067537 A2 se refiere a derivados de bifenilo y su uso como antagonistas de receptores muscarínicos.

35 Mientras tanto, se sabe que, entre los receptores muscarínicos, los receptores M2 y M3 son predominantes en la vejiga humana y desempeñan un papel en la regulación de la contracción de la vejiga. El receptor M2 está presente en la vejiga en una cantidad que es al menos tres veces mayor a la del receptor M3, y desempeña un papel en la inhibición de la relajación de la vejiga por el receptor beta en lugar de estar involucrado directamente en la contracción de la vejiga. Por lo tanto, el receptor M3 parece desempeñar el papel más importante en la contracción de la vejiga. Por lo tanto, los antagonistas selectivos contra el receptor M3 presentan excelentes efectos inhibidores contra la contracción de la vejiga muscarínica, pero inhiben la secreción salival causando sequedad en la boca.

40 Por consiguiente, los presentes inventores han preparado derivados novedosos que pueden presentar actividad funcional por su unión selectiva al receptor muscarínico M3 y han minimizado los efectos secundarios, completando de este modo la presente invención.

45 [Divulgación]

[Problema técnico]

50 Un objeto de la presente invención es proporcionar novedosos derivados de bifenilo o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar métodos para preparar novedosos derivados de bifenilo o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 Aún otro objeto de la presente invención es proporcionar un antagonista del receptor muscarínico M3 que contenga novedosos derivados de bifenilo, estereoisómeros de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como principio activo.

60 [Solución técnica]

La presente invención proporciona novedosos derivados de bifenilo o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

65 La presente invención también proporciona métodos para preparar novedosos derivados de bifenilo o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona antagonistas del receptor muscarínico M3 que contienen novedosos derivados de bifenilo, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como principio activo.

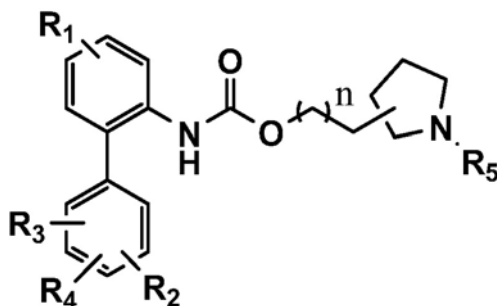
5 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" significa un radical hidrocarburo lineal o ramificado. Por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es un hidrocarburo alifático que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y pretende incluir cada uno de metilo, etilo, propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, neopentilo, isopentilo y similares.

10 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" significa un radical en el que el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo está sustituido con alquilo. Por ejemplo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> pretende incluir cada uno de metoxi, etoxi, propoxi, n-butoxi, n-pentiloxi, isopropoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, neopentiloxi, isopentiloxi y similares.

#### Derivados de bifenilo novedosos

15 La presente invención proporciona derivados de bifenilo novedosos representados por la siguiente Fórmula 1, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

[Fórmula 1]



20 en la que

R<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, amino sustituido o sin sustituir, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir, o -C(O)R<sub>6</sub>;

25 R<sub>5</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

n es 0 o 1; y

R<sub>6</sub> es hidrógeno o amino.

30 En una realización preferida de la presente invención, R<sub>1</sub> en la Fórmula 1 puede ser hidrógeno o halógeno; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sub>5</sub> puede ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En otra realización preferida de la presente invención, R<sub>1</sub> en la Fórmula 1 puede ser hidrógeno; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o halógeno; R<sub>5</sub> puede ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y n puede ser 0 o 1.

35 En la presente invención, las sales farmacéuticamente aceptables son preferiblemente sales de adición de ácidos formadas con ácidos libres farmacéuticamente aceptables. Los ácidos libres que se pueden usar en la presente invención incluyen ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos. Los ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, etc., y los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido maleico, ácido cumárico, ácido glucónico, ácido metanosulfónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido galacturónico, ácido embónico, ácido glutámico, ácido aspártico, etc.

45 Además, los compuestos de Fórmula 1 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden mostrar polimorfismo, y pueden existir también como solvatos (por ejemplo, hidratos, etc.). Además, los compuestos de la presente invención también pueden existir como estereoisómeros individuales o mezclas de estereoisómeros.

La presente invención también está dirigida a derivados de bifenilo novedosos seleccionados del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

- 1) (4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 2) (3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 3) (3',4',5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 4) (3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 5) (4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 6) [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;

- 7) (4'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
8) (3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
9) (3',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
10) (4'-trifluorometoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
5 11) (4'-nitro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
12) (3'-trifluorometil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
13) (4'-trifluorometil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
14) ((3'-fluoro-4'-metil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
15) (3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
10 16) (3'-etoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
17) (3'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
18) (3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
19) (4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
20) (3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
15 21) (5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
22) (5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
23) (4-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
24) (3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
25) (4-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
20 26) (5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
27) (3'-fluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
28) (4'-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
29) (3'-(3-hidroxiopropil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
30) (4'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
25 31) (4'-(terc-butil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
32) (2'-amino-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
33) (2'-amino-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 3-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
34) (2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
35) (2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
30 36) (2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
37) (3'-terc-butil-5'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
38) (4'-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
39) (4'-amino-3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
40) (2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 3-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
35 41) (3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
42) (3',4',5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
43) (3',4'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
44) (3'-etil-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
45) (5-fluoro-3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
40 46) (3'-amino-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
47) (5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
48) (4'-fluoro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
49) (3'-fluoro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
50) (3',5'-difluoro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
45 51) (3'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
52) (3'-cloro-5,5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
53) (3'-cloro-4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
54) (4'-cloro-3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
55) (3',5'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
50 56) (3',5'-dicloro-4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
57) (3'-cloro-5-fluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
58) (3'-cloro-5-fluoro-4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
59) (5-fluoro-3',4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
60) (5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
55 61) (3'-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
62) (3',5'-difluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
63) (3'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
64) (3',5'-dicloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
65) (3'-cloro-4'-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
60 66) (5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
67) (5-cloro-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
68) (5-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
69) (5-cloro-3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
70) (3',5-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
65 71) (3',5,5'-triclolo-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
72) (3',5-dicloro-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;

- 73) (3',5'-dicloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
74) (3'-fluoro-4'-formil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
75) (3',5'-difluoro-5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
76) (3',5'-dicloro-5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
5 77) (3'-cloro-4'-fluoro-5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
78) [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (*R*)-pirrolidin-3-ilmetilo;  
79) [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (*S*)-pirrolidin-3-ilmetilo;  
80) (3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-pirrolidin-3-ilmetilo;  
81) (3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-pirrolidin-3-ilmetilo;  
10 82) (5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-pirrolidin-3-ilmetilo;  
83) (5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-pirrolidin-3-ilmetilo;  
84) (3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-pirrolidin-3-ilmetilo;  
85) (3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-pirrolidin-3-ilmetilo;  
86) (5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-pirrolidin-3-ilmetilo;  
15 87) (3'-fluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-pirrolidin-3-ilmetilo;  
88) (4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-pirrolidin-3-ilmetilo;  
89) [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
90) [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
91) (3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
20 92) (3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
93) (5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
94) (5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
95) (3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
96) (3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
25 97) (5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
98) (3'-fluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
99) (4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
100) (3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
101) (3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
30 102) [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (*R*)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo;  
103) [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (*S*)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo;  
104) (3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo;  
105) (3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo;  
106) [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (*S*)-(1-etilpirrolidin-2-il)metilo;  
35 107) [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (*S*)-(1-isobutilpirrolidin-2-il)metilo;  
108) (3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
109) [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
110) (3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
111) (5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
40 112) [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (*S*)-(1-isopropilpirrolidin-2-il)metilo;  
113) (3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
114) (4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
115) (3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
116) (3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
45 117) (3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
118) (3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
119) (3',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
120) (3'-cloro-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
121) (3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
50 122) (5-fluoro-3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
123) (3'-cloro-5-fluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
124) (4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
125) (3'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
126) (3',5'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
55 127) (4'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
128) (3',4'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
129) (3'-cloro-5,5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
130) (3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
131) (3',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
60 132) (3'-cloro-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
133) (5-fluoro-3'-amino-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
134) (3'-cloro-5-fluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
135) (3',5'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
136) (3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
65 137) (3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
138) (3'-cloro-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;

- 139) (3'-cloro-5-fluoro-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 140) (3'-cloro-5-fluoro-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 141) (4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 142) (3'-cloro-5,5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 5 143) (3'-cloro-4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 144) (2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 145) (3',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 146) (3',5'-dicloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 147) (3'-cloro-4'-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 10 148) (3'-cloro-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 149) (3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 150) (3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo;  
 151) (3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-isopropilpirrolidin-3-il)metilo;  
 152) (3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 15 153) (3'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 154) (3'-amino-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 155) (3'-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 156) (2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 157) (2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 20 158) (2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 159) (3'-cloro-6'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 160) (3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 161) (3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 162) (3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 25 163) (2',4',5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 164) (4'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 165) (3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 166) (3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 167) (2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 30 168) (3'-idrossi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 169) (3'-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 170) (3'-amino-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 171) (3',4',5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 172) (3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 35 173) (2',4',5,5'-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 174) (3'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 175) (4'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 176) (2',4'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 177) (3',4'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 40 178) (3'-ciano-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 179) (3'-idrossi-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 180) (5-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 181) (3'-cloro-4,4',5-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 182) (3'-cloro-4,5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 45 183) (2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
 184) (2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
 185) (2',6'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
 186) (5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
 187) (2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 50 188) (2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 189) (2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 190) (3'-cloro-6'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 191) (3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 192) (5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 55 193) (5-fluoro-3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 194) (3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 195) (3'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 196) (3'-cloro-4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo;  
 197) [1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 60 198) (4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 199) (3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 200) (5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 201) (5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 202) (3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 65 203) (4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 204) (4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;

- 205) (3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 206) (5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 207) (3'-fluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 208) (5-fluoro-3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 5 209) (4'-(terc-butil)-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 210) (3'-cloro-5,5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 211) (3'-cloro-4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 212) (4'-cloro-3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 10 213) (3'-amino-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 214) (2',5'-difluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 215) (3'-cloro-5-fluoro-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 216) (3'-cloro-5-fluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 217) (3'-cloro-5-fluoro-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 15 218) (5-fluoro-2',4'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 219) (3'-etoxi-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 220) (5-fluoro-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 221) (5-fluoro-3',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 222) (5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 20 223) (3'-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 224) (3'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 225) (3',4'-dicloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo; y  
 226) (3',5'-dicloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo.

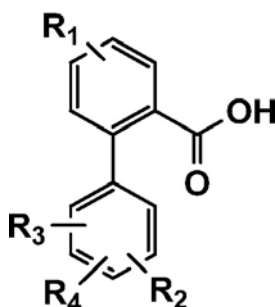
#### Métodos para la preparación de derivados de bifenilo novedosos

25 La presente invención proporciona métodos para preparar los compuestos de fórmula 1 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (Métodos de preparación 1 a 4).

#### Método de preparación 1

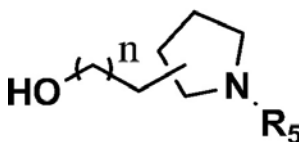
30 El método para preparar los compuestos de fórmula 1, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de acuerdo con la presente invención puede comprender una etapa de hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula 2 con un compuesto de la siguiente fórmula 3 en presencia de un reactivo de la síntesis de carbamato:

[Fórmula 2]



35

[Fórmula 3]



40 en las que R<sub>1</sub> a R<sub>5</sub> y n son los mismos que se definen en la fórmula 1.

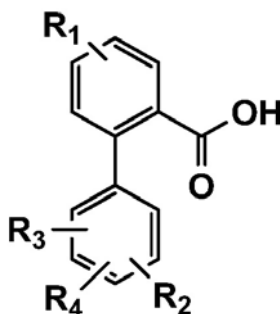
45 El reactivo de la síntesis de carbamato comprende preferiblemente un compuesto de azida. Específicamente, el reactivo de la síntesis de carbamato que se usa en la presente invención puede ser una mezcla de difenilfosforil azida (DPPA) y trietilamina, una mezcla de anhídrido propilfosfónico (T3P), trimetilsilil azida (TMSN<sub>3</sub>) y trietilamina, una mezcla de azida sódica (NaN<sub>3</sub>), bromuro de tetrabutilamonio y triflato de cinc (II), o similares.

Además, la reacción de la síntesis de carbamato se puede realizar a una temperatura entre 100 °C y 120 °C durante 4 a 12 horas.

Método de preparación 2

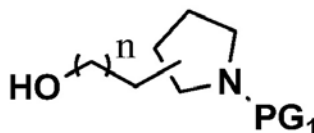
Además, el método para preparar los compuestos de fórmula 1 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de acuerdo con la presente invención puede comprender las etapas de: hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula 2 con un compuesto de la siguiente fórmula 3a en presencia de un reactivo de la síntesis de carbamato para preparar un compuesto de la siguiente fórmula 4; eliminar un grupo protector de amina del compuesto de fórmula 4 para preparar un compuesto de la siguiente fórmula 1a; e introducir un sustituyente R<sub>5</sub> en el compuesto de fórmula 1a:

[Fórmula 2]

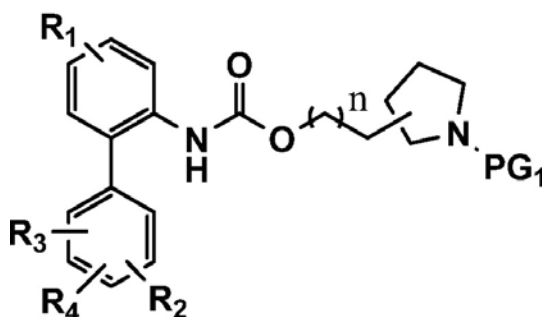


10

[Fórmula 3a]

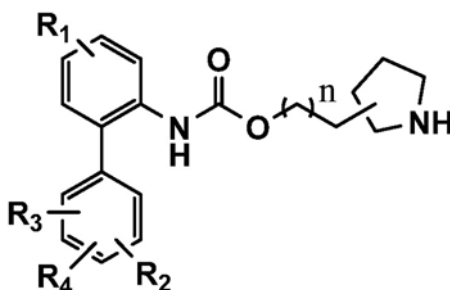


[Fórmula 4]



15

[Fórmula 1a]



20

en las que R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> y n son los mismos que se definen en la fórmula 1, y PG<sub>1</sub> es un grupo protector de amina que puede seleccionarse del grupo que consiste en Boc (terc-butiloxicarbonilo), bencilo, terc-butilo, PMB (4-metoxibencilo), Fmoc (fluorenilmetiloxicarbonilo), Ts (tosilato), MOM (metoximetilo), THP (tetrahidropiranilo), TBDMS (terc-butildimetilsililo), y TBDPS (terc-butildifenilsililo).

El reactivo de la síntesis de carbamato y las condiciones de reacción son iguales a como se ha descrito anteriormente para el método de preparación 1.

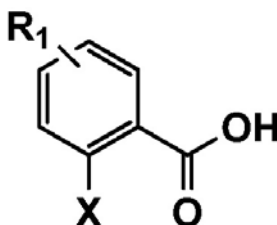


Además, puede usarse paladio-carbono (Pd-C), un ácido fuerte tal como ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico o similares; o una base tal como piperidina; nitrato de amonio cerio (IV); fluoruro de tetra-n-butil amonio, o similares, en la reacción de eliminación del grupo protector de amina. La reacción se puede realizar a temperatura ambiente durante 3 a 12 horas.

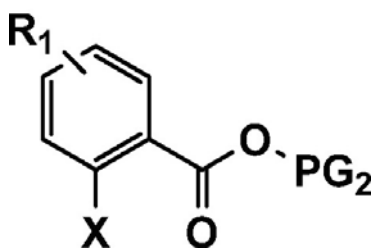
Además, la reacción de introducción del sustituyente R<sub>5</sub> se puede realizar utilizando una solución de formaldehído, ácido acético y cinc, o se puede realizar utilizando haluro de alquilo, carbonato de potasio, yoduro de potasio o trietilamina. Se puede usar agua o dimetilformamida como disolvente. La reacción se puede realizar a temperatura ambiente hasta 120 °C durante 5-12 horas.

Mientras tanto, el compuesto de fórmula 2 puede prepararse por un método que comprende las etapas de: hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula 5 en presencia de un ácido para preparar un compuesto de la siguiente fórmula 6, que tiene un grupo protector de ácido carboxílico introducido en el mismo; acoplar el compuesto de fórmula 6 con un compuesto de la siguiente fórmula 7 para preparar un compuesto de la siguiente fórmula 8; y desesterificar el compuesto de fórmula 8 en presencia de una base:

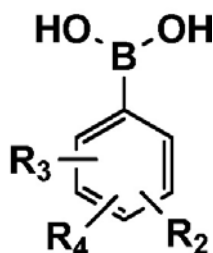
[Fórmula 5]



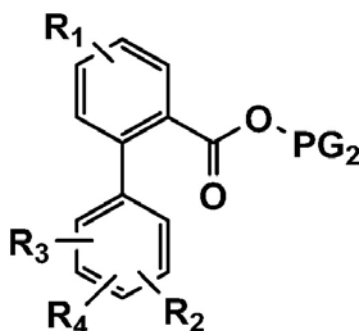
[Fórmula 6]



[Fórmula 7]



[Fórmula 8]



en las que  $R_1$  a  $R_5$  y  $n$  son los mismos que se definen en la fórmula 1;  $X$  es halógeno; y  $PG_2$  es un grupo protector que puede seleccionarse del grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$ , bencilo, PMB (4-metoxibencilo), THP (tetrahidropirano), TBDMS (terc-butildimetilsililo), y TBDPS (terc-butildifenilsililo).

5 En la reacción de introducción del grupo protector de ácido carboxílico, se usa preferiblemente cloruro de tionilo o ácido sulfúrico como ácido, y se puede usar etanol o metanol como disolvente. La reacción se puede realizar a una temperatura entre  $80\text{ }^\circ\text{C}$  y  $100\text{ }^\circ\text{C}$  durante 4 a 24 horas.

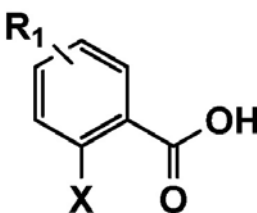
10 Además, la base que se usa en la reacción de acoplamiento se selecciona preferiblemente de carbonato de potasio y carbonato de sodio. Un catalizador que se usa en la reacción de acoplamiento puede ser tetraquitrifenilfosfina paladio o diclorobistrifenilfosfina paladio, y un disolvente que se usa en la reacción de acoplamiento puede ser tolueno, una mezcla de tolueno y etanol, una mezcla de etanol y agua, una mezcla de acetonitrilo y agua, o similares. Además, la reacción de acoplamiento puede realizarse a una temperatura entre  $100\text{ }^\circ\text{C}$  y  $120\text{ }^\circ\text{C}$  durante 10 minutos a 12 horas.

15 Además, la base que se usa en la reacción de desesterificación se selecciona preferiblemente de entre hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y un disolvente que se usa en la reacción de desesterificación puede ser etanol o una mezcla de etanol y agua. La reacción de desesterificación se puede realizar a una temperatura entre  $100\text{ }^\circ\text{C}$  y  $120\text{ }^\circ\text{C}$  durante 2 a 12 horas.

### 20 Método de preparación 3

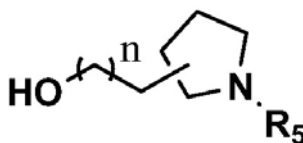
Además, el método para preparar los compuestos de fórmula 1 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de acuerdo con la presente invención puede comprender las etapas de: hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula 5 con un compuesto de la siguiente fórmula 3 en presencia de un reactivo de la síntesis de carbamato para preparar un compuesto de la siguiente fórmula 9; y acoplar un compuesto de la siguiente fórmula 7 con el compuesto de fórmula 9:

[Fórmula 5]

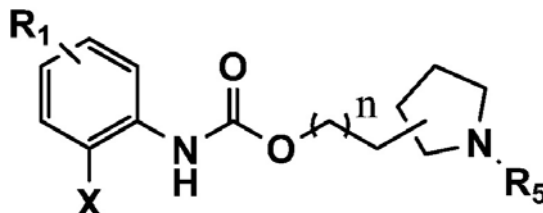


30

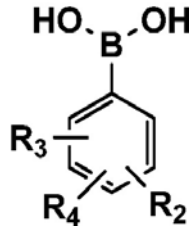
[Fórmula 3]



[Fórmula 9]



[Fórmula 7]



en las que R<sub>1</sub> a R<sub>5</sub> y n son los mismos que se definen en la fórmula 1, y X es halógeno.

- 5 El reactivo de la síntesis de carbamato y las condiciones de reacción son iguales a como se ha descrito anteriormente para el método de preparación 1.

Además, los reactivos de la reacción de acoplamiento y las condiciones de reacción son las mismas que las descritas anteriormente para el método de preparación 2.

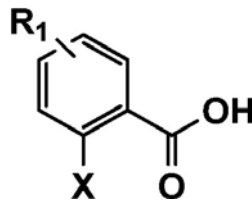
10

Método de preparación 4

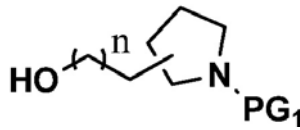
Además, el método para preparar los compuestos de fórmula 1 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de acuerdo con la presente invención puede comprender las etapas de: hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula 5 con un compuesto de la siguiente fórmula 3a en presencia de un reactivo de la síntesis de carbamato para preparar un compuesto de la siguiente fórmula 9a; desproteger el compuesto de fórmula 9a para obtener un compuesto de la siguiente fórmula 9b; introducir un sustituyente R<sub>5</sub> en el compuesto de la fórmula 9b para preparar un compuesto de la siguiente fórmula 9; y acoplar un compuesto de la siguiente fórmula 7 con el compuesto de fórmula 9:

20

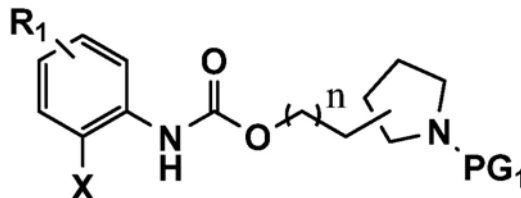
[Fórmula 5]



[Fórmula 3a]

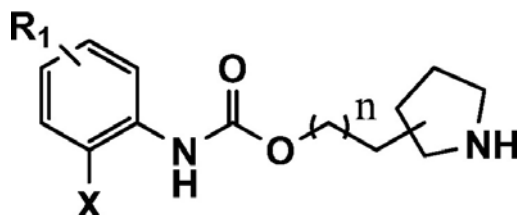


[Fórmula 9a]

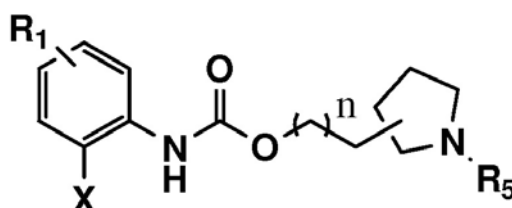


25

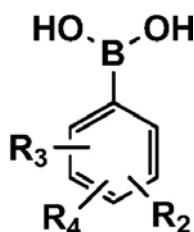
[Fórmula 9b]



[Fórmula 9]



[Fórmula 7]



5

en las que  $R_1$  a  $R_5$  y  $n$  son los mismos que se definen en la fórmula 1;  $X$  es halógeno; y  $PG_1$  es igual a como se define en el método de preparación 2.

10 El reactivo de la síntesis de carbamato y las condiciones de reacción son como se ha descrito anteriormente para el método de preparación 1.

Además, la reacción de desprotección, la reacción de introducción del sustituyente  $R_5$  y la reacción de acoplamiento son como se han descrito anteriormente para el método de preparación 2.

15

#### Composición farmacéutica que contiene los derivados de bifenilo novedosos

La presente invención proporciona un antagonista del receptor muscarínico M3 que contiene el compuesto de fórmula 1, un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

20

En la presente invención, el antagonista del receptor muscarínico M3 puede ser una composición para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, síndrome del intestino irritable, incontinencia urinaria, rinitis, colitis espasmódica, cistitis crónica, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, glaucoma, esquizofrenia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, arritmia cardíaca, y síndromes de hipersalivación.

25

En la presente invención, el antagonista del receptor muscarínico M3 puede contener, además del compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más principios activos que muestran una función equivalente o similar al compuesto de fórmula 1 o una farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

Para su administración, la composición de la presente invención puede comprender además al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéuticamente aceptable se usa en la composición de la presente invención puede ser solución salina fisiológica, agua estéril, solución de Ringer, solución salina tamponada, solución de dextrosa, solución de maltodextrina, glicerol, etanol, o una mezcla de uno o más de los mismos. Si es necesario, otros aditivos convencionales tales como antioxidantes, tampones o agentes bacteriostáticos se pueden añadir a la composición de la presente invención. Además, se pueden añadir adicionalmente diluyentes, dispersantes, tensioactivos, tampones y lubricantes a la composición para formular formulaciones inyectables tales como soluciones acuosas, suspensiones o emulsiones, píldoras, cápsulas, gránulos o comprimidos. Además, la composición de la presente invención puede formularse preferiblemente dependiendo de enfermedades particulares

35

o sus componentes, usando un método adecuado conocido en la técnica o el método descrito en Remington's Pharmaceutical Science, Merck Publishing Company, Easton PA.

Además, cuando el antagonista del receptor muscarínico M3 de la presente invención es para administración oral, el compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede estar contenido en una cantidad del 1-95% en peso, preferiblemente el 1-70% en peso, basándose en el peso total del antagonista del receptor M3.

La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por vía oral o puede administrarse por vía parenteral en forma de soluciones inyectables, supositorios, agentes transdérmicos, agentes de inhalación o agentes intravesicales.

La presente invención también proporciona el compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento o alivio de una enfermedad relacionada con la actividad en el receptor muscarínico M3.

El antagonista del receptor muscarínico M3 de la presente invención se puede usar solo o en combinación con cirugía, terapia hormonal, terapia farmacológica y un modificador de la respuesta biológica para prevenir o tratar una enfermedad relacionada con la actividad en el receptor muscarínico M3.

Composiciones para su uso en la prevención o tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor muscarínico M3

La presente invención también proporciona una composición que contiene, como principio activo, el compuesto de fórmula 1, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad relacionada con el receptor muscarínico M3, por ejemplo, una enfermedad seleccionada de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, síndrome del intestino irritable, incontinencia urinaria, rinitis, colitis espasmódica, cistitis crónica, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, glaucoma, esquizofrenia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, arritmia cardíaca, y síndromes de hiper-salivación.

La composición que se usa en la prevención o el tratamiento de acuerdo con la presente invención incluye la composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

[Efectos ventajosos]

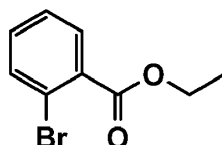
Los derivados de bifenilo de acuerdo con la presente invención tienen afinidad y selectividad para el receptor muscarínico M3 y son menos tóxicos. Por lo tanto, estos derivados bifenílicos pueden usarse como agentes para prevenir o tratar diversas enfermedades, particularmente enfermedades del sistema urinario tal como enuresis, polaquiuria nerviosa, vejiga neurogénica, vejiga inestable, cistitis crónica, cistospasmo, incontinencia urinaria, o micción frecuente, enfermedades respiratorias del sistema respiratorio tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, asma, o rinitis, y enfermedades digestivas tales como síndrome del intestino irritable, colitis espástica o diverticulitis, en las que está involucrado el receptor muscarínico M3.

En particular, debido a que los derivados bifenilo de la presente invención tienen una alta selectividad por el receptor muscarínico M2 y el receptor muscarínico M3 que está presente en los músculos lisos, los tejidos glandulares, y similares, estos derivados bifenílicos son antagonistas del receptor M3 que tienen menos efectos secundarios y, por lo tanto, son muy útiles como agentes para la prevención o tratamiento de incontinencia urinaria, micción frecuente, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, rinitis, y similares.

[Ejemplos]

La presente divulgación se describirá más detalladamente en lo sucesivo en el presente documento con referencia a los ejemplos de síntesis, ejemplos y ejemplos experimentales adjuntos. Sin embargo, los Ejemplos de acuerdo con la presente invención pueden modificarse de varias maneras, y el alcance de la presente invención no debe interpretarse como limitado a los siguientes Ejemplos. Los ejemplos de la presente invención se proporcionan para que los expertos en la técnica puedan entender suficientemente la presente invención.

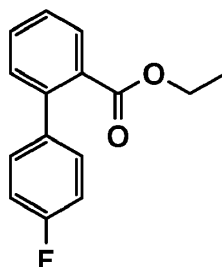
Además, los agentes indicados en lo sucesivo en el presente documento se adquirieron en Aldrich Korea, Acros, Lancaster, TCI, a menos que se especifique otra cosa. La <sup>1</sup>H RMN utilizada en el presente documento fue Varian 400 MHz, y el horno microondas utilizado en el presente documento fue Monowave 300 de la empresa Anton Paar.

**Ejemplo de síntesis 11 Síntesis de ácido 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2- carboxílico****[Etapa 1] Síntesis de 2-bromobenzoato de etilo**

5

Se disolvió ácido 2-bromobenzoico (5 g, 24,87 mmol) en etanol (100 ml). Se añadió ácido sulfúrico (5 ml) al mismo y se agitó a reflujo durante 24 horas. Después de la finalización de la reacción, el reactante se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó concentrando el reactante a presión reducida, y se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (4,9 g, 86%).

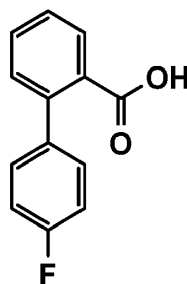
10

**[Etapa 2] Síntesis de 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de etilo**

15

Se disolvió 2-bromobenzoato de etilo (1 g, 4,37 mmol) preparado en la Etapa 1 en una solución mixta de tolueno (20 ml) y etanol (4 ml), y después se añadieron a la misma ácido 4-fluorofenil borónico (672 mg, 4,80 mmol), carbonato potásico (1,21 g, 8,73 mmol) y tetraquis trifenilfosfina paladio (504 mg, 0,44 mmol). El reactante se agitó a 100 °C durante 6 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El disolvente se eliminó concentrando el reactante a presión reducida. El mismo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (948 mg, 89%).

20

**[Etapa 3] Síntesis de ácido 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico**

25

Se disolvió 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de etilo (948 mg, 3,33 mmol) preparado en la Etapa 2 en etanol (20 ml). Se añadió una solución 2 N de hidróxido sódico (5,82 ml, 11,64 mmol) al mismo y se agitó a reflujo durante 12 horas. El reactante se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó concentrando el reactante a presión reducida. El mismo se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para preparar el compuesto del título (747 mg, 89%).

30

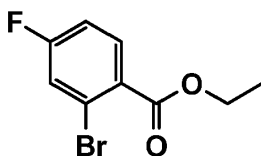
**[Ejemplos de síntesis 2-15]**

Se usaron ácido 2-bromobenzoico como material de partida y los materiales de reacción de la Tabla 1 para preparar los compuestos de los Ejemplos de síntesis 2-15 de la misma manera que en el Ejemplo de síntesis 1.

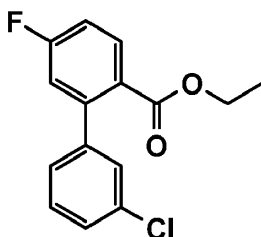
35

[Tabla 1] Ejemplos de síntesis 1-15

Ejemplo de síntesis	Nombre químico	Material de reacción
1	Ácido 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 4-fluorofenil borónico
2	Ácido 3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 3,5-difluorofenil borónico
3	Ácido 3',4',5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 3,4,5-trifluorofenil borónico
4	Ácido 3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 3-fluorofenil borónico
5	Ácido 4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 4-metoxifenil borónico
6	Ácido 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 4-clorofenil borónico
7	Ácido 3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 3-clorofenil borónico
8	Ácido 3',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 3,5-diclorofenil borónico
9	Ácido 4'-trifluorometoxi-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 4-trifluorometoxifenil borónico
10	Ácido 4'-nitro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 4-nitrofenil borónico
11	Ácido 3'-trifluorometil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 3-trifluorometilfenil borónico
12	Ácido 4'-trifluorometil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 4-trifluorometilfenil borónico
13	Ácido 3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 3-fluoro-4-metilfenil borónico
14	Ácido 3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 3-metilfenil borónico
15	Ácido 3'-etoxi-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 3-etoxifenil borónico

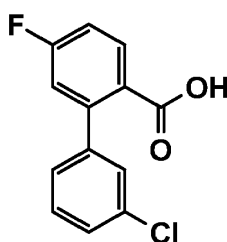
**[Ejemplo de síntesis 16] Síntesis de ácido 3'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico****5 [Etapa 1] 2-Bromo-4-fluorobenzoato de etilo**

10 Se disolvió ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico (2,37 g, 10,82 mmol) en etanol (100 ml). Se añadió al mismo cloruro de tionilo (1,57 ml, 21,64 mmol) y se agitó a reflujo durante 24 horas. El reactante se enfrió a temperatura ambiente después de la finalización de la reacción. El disolvente se eliminó concentrando el reactante a presión reducida. El mismo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (2,29 g, 87%).

**15 [Etapa 2] 3'-Cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de etilo**

20 Se disolvió 2-bromo-4-fluorobenzoato de etilo (1,1 g, 4,47 mmol) preparado en la Etapa 1 en tolueno (20 ml). Se añadieron al mismo ácido 3-clorofenil borónico (766 mg, 4,90 mmol), carbonato potásico (1,23 g, 8,90 mmol) y tetraquis trifenilfosfina paladio (520 mg, 0,44 mmol). El reactante se agitó a 100 °C durante 6 horas y se enfrió a temperatura ambiente. El mismo se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó concentrando el reactante a presión reducida. El mismo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (850 mg, 69%).

25

**[Etapa 3] Ácido 3'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico**

30

Se disolvió 3'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de etilo (850 mg, 3,05 mmol) preparado en la Etapa 2 en etanol (20 ml). Se añadió al mismo una solución 2 N de hidróxido sódico (4,57 ml, 9,15 mmol) y se agitó a reflujo durante 12 horas. El reactante se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó concentrando el reactante a presión reducida y se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para preparar el compuesto del título (650 mg, 85%).

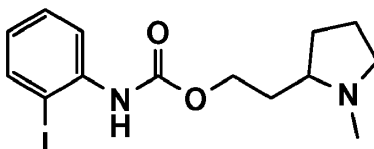
### **[Ejemplos de síntesis 17-26]**

Los materiales de partida y los materiales de reacción de la Tabla 2 se usaron para preparar los compuestos de los Ejemplos de síntesis 17-26 de la misma manera que en el Ejemplo de síntesis 16.

[Tabla 2] Ejemplos de síntesis 16-26

Ejemplo de síntesis	Nombre químico	Material de partida	Material de reacción
16	Ácido 3'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico	Ácido 3-clorofenil borónico
17	Ácido 3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico	Ácido 3-fluorofenil borónico
18	Ácido 4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico	Ácido 4-fluorofenil borónico
19	Ácido 3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico	Ácido 3,5-difluorofenil borónico
20	Ácido 5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico	Ácido fenil borónico
21	Ácido 5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico	Ácido 3-metilfenil borónico
22	Ácido 4-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 2-Bromo-5-fluorobenzoico	Ácido fenil borónico
23	Ácido 3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 2-Bromo-5-fluorobenzoico	Ácido 3-fluorofenil borónico
24	Ácido 4-Metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 2-Bromo-5-metoxibenzoico	Ácido fenil borónico
25	Ácido 5-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 2-Bromo-4-metilbenzoico	Ácido fenil borónico
26	Ácido 3'-fluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico	Ácido 2-Bromo-4-metilbenzoico	Ácido 3-fluorofenil borónico

### **[Ejemplo de síntesis A] Síntesis de (2-yodofenil)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo**



Se disolvió ácido 2-yodobenzoico (1 g, 4,03 mmol) en tolueno (50 ml). Se añadieron al mismo bifenilfosforil azida (1,04 ml, 4,84 mmol) y trietilamina (566 ul, 4,03 mmol). Lo mismo se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se agitó a reflujo durante 1 hora. El reactante se enfrió a temperatura ambiente. Se le añadió 2-(2-hidroxietil)-1-metilpirrolidina (651 ul, 4,84 mmol) y se agitó a reflujo durante 12 horas. El reactante se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó concentrando el reactante a presión reducida y lo mismo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (1,16 g, 77%).

### **[Ejemplos de síntesis B-E]**

Se usaron los materiales de partida de la Tabla 3 en lugar de ácido 2-yodobenzoico para preparar los compuestos de los Ejemplos de síntesis B-E de la misma manera que en el Ejemplo de síntesis A.

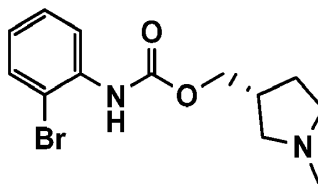
[Tabla 3] Ejemplos de síntesis A-E

Ejemplo de síntesis	Nombre químico	Material de partida
A	(2-yodofenil)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (1,16 g, 77%)	Ácido 2-yodobenzoico (1 g, 4,03 mmol)
B	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (3,7 g, 94%)	Ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico (2,5 g, 11,42 mmol)



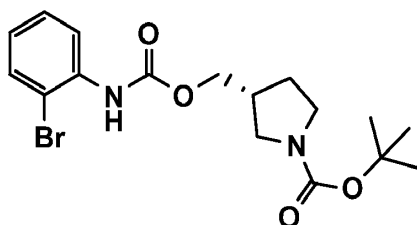
C	(2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (1,72 g, 94%)	Ácido 2-bromo-4-(trifluorometil)benzoico (2 g, 7,43 mmol)
D	(2-bromo-4-metoxifenil)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (2,5 g, 81%)	Ácido 2-bromo-4-metoxibenzoico (2 g, 7,43 mmol)
E	(2-bromo-4-clorofenil)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (38 g, 99%)	Ácido 2-bromo-4-clorobenzoico (2,5 g, 10,62 mmol)

**[Ejemplo de síntesis F] Síntesis de (2-bromofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo**



5

**[Etapa 1] Síntesis de 3-(((2-bromofenil) carbamoil)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo**

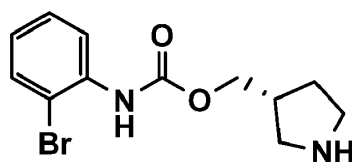


10 Se disolvió ácido 2-bromobenzoico (4,5 g, 22,4 mmol) en tolueno (100 ml) y se añadieron al mismo bifenilfosforil azida (5,8 ml, 26,9 mmol) y trietilamina (3,15 ml, 22,4 mmol). Lo mismo se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se agitó a reflujo durante 1 hora. El reactante se enfrió a temperatura ambiente, se añadió al mismo 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (5,41 g, 26,9 mmol), y se agitó a reflujo durante 12 horas. El reactante se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó concentrando el reactante a presión reducida. El mismo se extrajo con agua y diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (8,1 g, 91%).

15

**[Etapa 2] Síntesis de (2-bromofenil)carbamato de (R)-pirrolidin-3-ilmetilo**

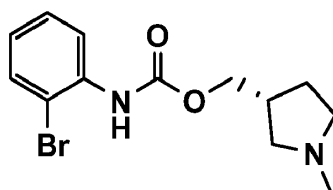
20



25 Se disolvió 3-(((2-bromofenil) carbamoil)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (8,1 g, 20,29 mmol) preparado en la Etapa 1 en diclorometano (100 ml). Al mismo se le añadió ácido trifluoroacético (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó concentrando el reactante a presión reducida, y el mismo se extrajo con una solución 2 N de hidróxido sódico y diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (3,94 g, 65%).

**[Etapa 3] Síntesis de (2-bromofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo**

30



- 5 Se disolvió (2-bromofenil)carbamato de (*R*)-pirrolidin-3-ilmetilo (3,94 g, 13,13 mmol) preparado en la Etapa 2 en agua (100 ml). Se añadieron secuencialmente al mismo ácido acético (5 ml), una solución de formaldehído (15 ml) y polvo de cinc (1,5 g) y se agitaron a temperatura ambiente durante 12 horas. El reactante se filtró, se neutralizó con una solución 2 N de hidróxido sódico y se extrajo con agua y diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (3,06 g, 75%).

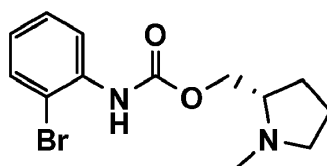
### [Ejemplos de síntesis G-L]

- 10 Los materiales de partida y los materiales de reacción de la Tabla 4 se usaron para preparar los compuestos de los Ejemplos de síntesis G-L de la misma manera que en el Ejemplo de síntesis F.

[Tabla 4] Ejemplos de síntesis F-L

Ejemplo de síntesis	Nombre químico	Material de partida	Material de reacción
F	(2-bromofenil)carbamato de ( <i>R</i> )-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (3,06 g, 75%)	Ácido 2-bromobenzoico (4,5 g, 22,4 mmol)	3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de ( <i>R</i> )- <i>terc</i> -butilo (5,41 g, 26,9 mmol)
G	(2-bromofenil)carbamato de ( <i>S</i> )-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo	Ácido 2-bromobenzoico	3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de ( <i>S</i> )- <i>terc</i> -butilo
H	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de ( <i>R</i> )-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (2,29 g, 30%)	Ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico (5 g, 22,83 mmol)	3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de ( <i>R</i> )- <i>terc</i> -butilo (5,51 g, 27,4 mmol)
I	Síntesis de (2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de ( <i>S</i> )-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo	Ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico	3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de ( <i>S</i> )- <i>terc</i> -butilo
J	(2-bromo-4-clorofenil)carbamato de ( <i>R</i> )-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (2,5 g, 34%)	Ácido 2-bromo-4-clorobenzoico (5 g, 21,23 mmol)	3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de ( <i>R</i> )- <i>terc</i> -butilo (5,1 g, 25,48 mmol)
K	(2-bromo-4-metoxifenil)carbamato de ( <i>R</i> )-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (2,3 g, 52%)	Ácido 2-bromo-4-metoxibenzoico (3 g, 12,98 mmol)	3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de ( <i>R</i> )- <i>terc</i> -butilo (3,9 g, 19,47 mmol)
L	(2-bromo-4,5-difluorofenil)carbamato de ( <i>R</i> )-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (884 mg, 40%)	Ácido 2-bromo-4,5-difluorobenzoico (1,5 g, 6,33 mmol)	3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de ( <i>R</i> )- <i>terc</i> -butilo (2,55 g, 12,65 mmol)

- 15 **[Ejemplo de síntesis M] Síntesis de (2-bromofenil)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo**



- 20 Se disolvió ácido 2-bromobenzoico (2 g, 9,95 mmol) en tolueno (75 ml), y después se añadieron al mismo bifenilfosforil azida (2,57 ml, 11,94 mmol) y trietilamina (1,4 ml, 9,95 mmol). Lo mismo se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se agitó a reflujo durante 1 hora. El reactante se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió al mismo (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (1,42 ml, 11,94 mmol) y se agitó a reflujo durante 4 horas. El reactante se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó concentrando el reactante a presión reducida. El mismo se extrajo con agua y diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (1,4 g, 45%).

### [Ejemplos de síntesis N-P]

- 30 Los materiales de partida y los materiales de reacción de la Tabla 5 se usaron para preparar los compuestos de los Ejemplos de síntesis N-P de la misma manera que en el Ejemplo de síntesis M.

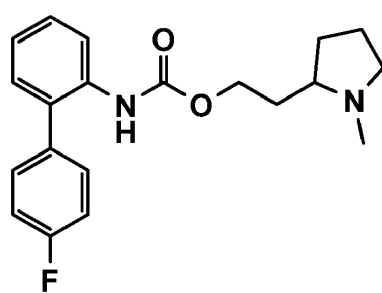
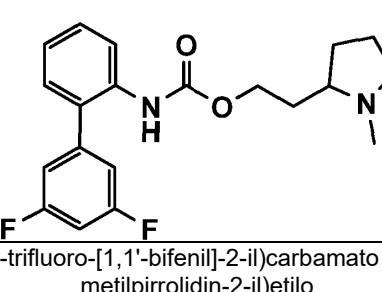
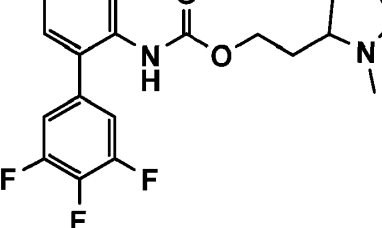
[Tabla 5] Ejemplos de síntesis M-P

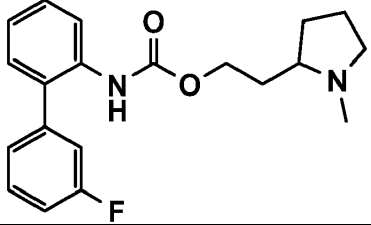
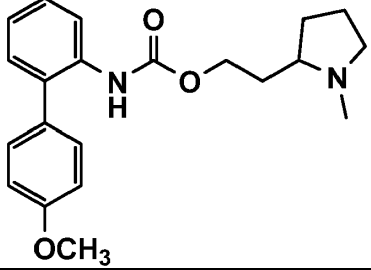
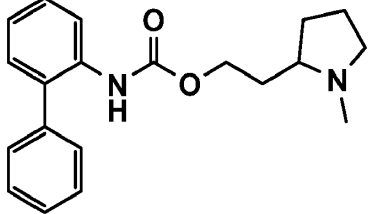
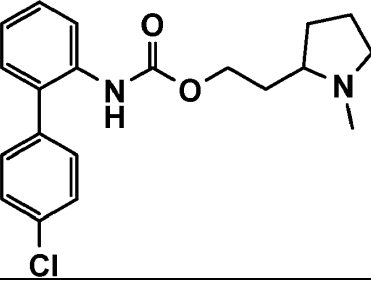
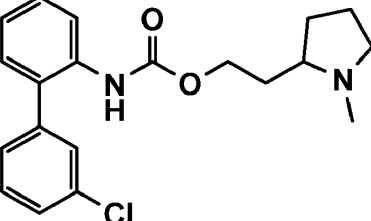
Ejemplo de síntesis	Nombre químico	Material de partida	Material de reacción
M	(2-bromofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (1,4 g, 45%)	Ácido 2-bromobenzoico (2 g, 9,95 mmol)	(S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (1,42 ml, 11,94 mmol)
N	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (2,86 g, 47%)	Ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico (4 g, 18,26 mmol)	(S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (2,6 ml, 21,91 mmol)
O	(2-bromo-4-metoxifenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (600 mg, 67%)	Ácido 2-bromo-4-metoxibenzoico (600 mg, 2,60 mmol)	(S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (463 ul, 3,90 mmol)
P	(2-bromo-4,5-difluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (737 mg, 50%)	Ácido 2-bromo-4,5-difluorobenzoico (1 g, 4,22 mmol)	(S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (730 mg, 6,33 mmol)

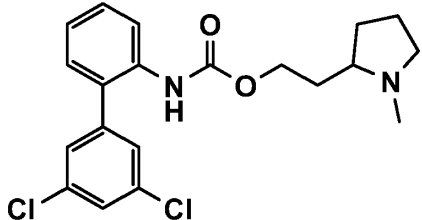
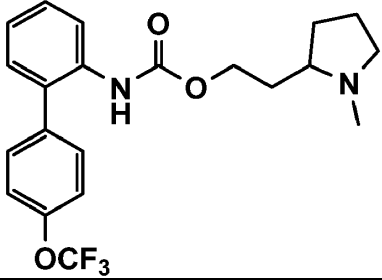
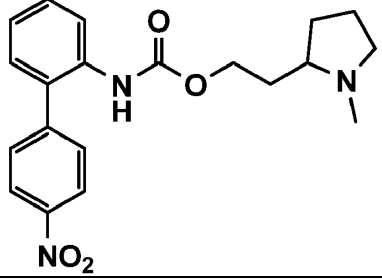
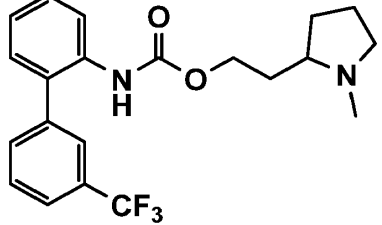
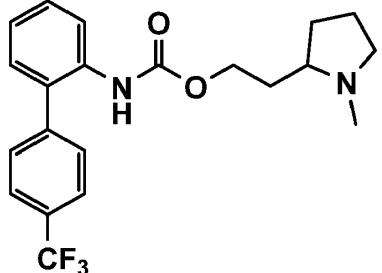
**Ejemplo**

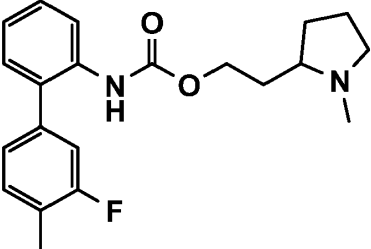
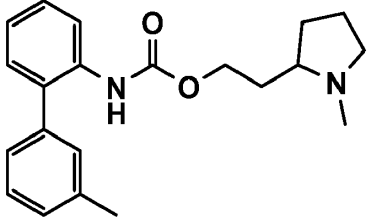
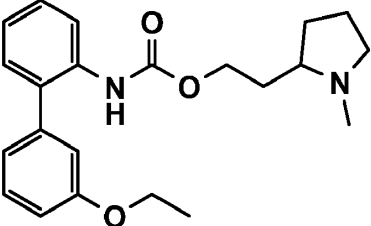
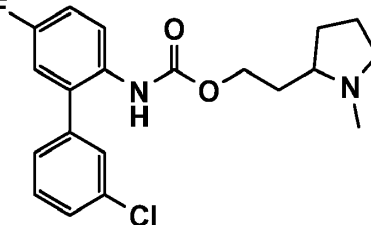
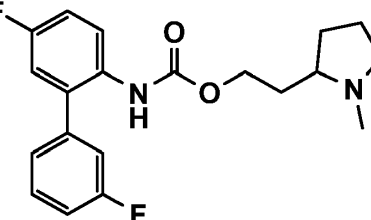
5

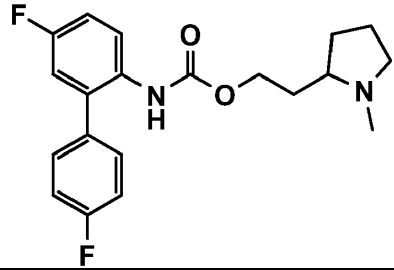
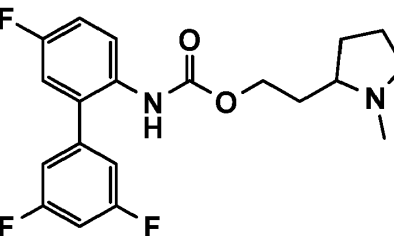
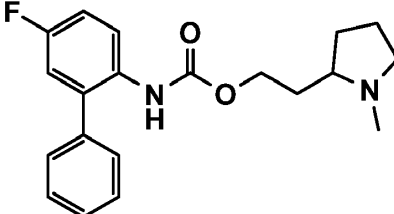
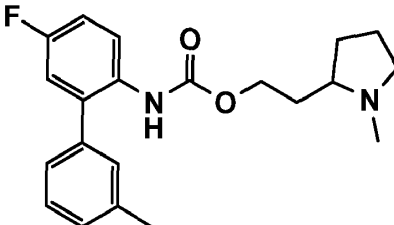
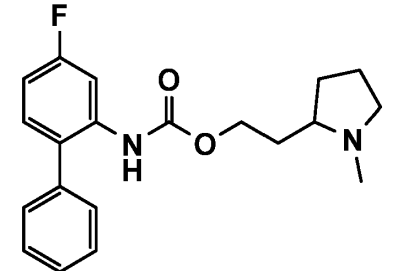
[Tabla 6] Compuestos de los Ejemplos

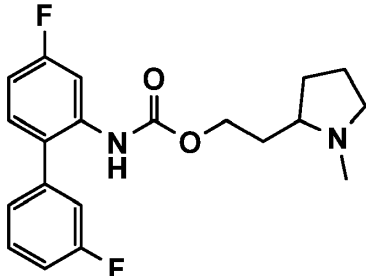
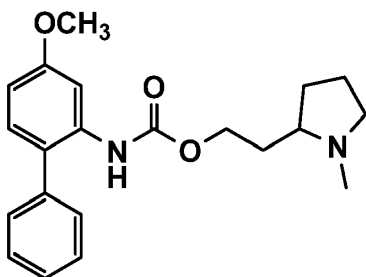
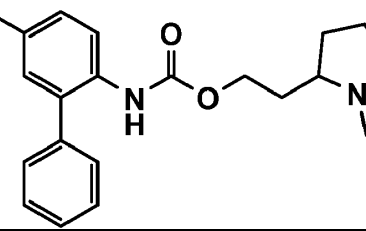
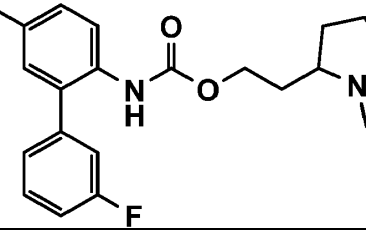
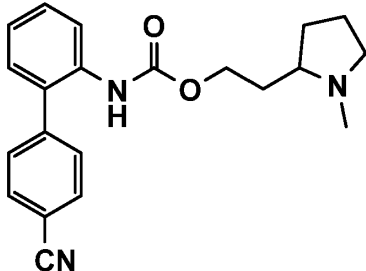
Ejemplo	Compuesto	Valor de RMN
1	(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo 	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,10-7,99(m, 1H), 7,38-7,26(m, 3H), 7,20-7,06(m, 4H), 6,52-6,41(s a, 1H), 4,21-4,08(m, 2H), 3,12-2,99(m, 1H), 2,29(m, 3H), 2,20-1,87(m, 4H), 1,83-1,61(m, 2H), 1,61-1,40(m, 2H)
2	(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo 	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,11-7,96(m, 1H), 7,45-7,32(m, 1H), 7,21-7,07(m, 2H), 6,98-6,79(m, 3H), 6,55-6,39(s a, 1H), 4,27-4,10(m, 2H), 3,14-2,99(m, 1H) 2,30(s, 3H), 2,21-1,85(m, 4H), 1,85-1,41(m, 4H)
3	(3',4',5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo 	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,00-7,88(m, 1H), 7,43-7,30(m, 1H), 7,29-7,08(m, 2H), 7,05-6,91(m, 2H), 6,69-6,52(s a, 1H), 4,25-4,06(m, 2H), 3,25-3,08(m, 1H), 2,47-2,17(m, 5H) 2,14-1,91(m, 2H), 1,90-1,45(m, 4H)

4	<p>(3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 8,13-7,96(m, 1H), 7,50-7,28(m, 2H), 7,22-7,00(m, 5H), 6,60-6,45(s a, 1H), 4,25-4,07(m, 2H), 3,13-2,99(m, 1H), 2,31(s, 3H), 2,22-1,41(m, 8H)</p>
5	<p>(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 8,13-7,99(m, 1H), 7,35-7,22(m, 4H), 7,20-7,14(m, 1H), 7,12-7,06(m, 1H), 7,03-6,95(m, 2H), 6,63-6,56(s a, 1H), 4,23-4,10(m, 2H), 3,85(s, 3H), 3,10-3,01(m, 1H), 2,28(s, 3H) 2,17-1,88(m, 4H), 1,84-1,62(m, 2H), 1,62-1,41(m, 2H)</p>
6	<p>[1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 8,11(s, 1H), 7,45(t, 1H), 7,38(d, 1H), 7,34(dd, 2H), 7,21(dd, 2H), 7,12(t, 1H), 6,99(t, 1H), 6,64(s, 1H), 4,18-4,14(m, 2H), 3,09-3,01(m, 1H), 2,40(s, 3H), 2,34(m, 3H), 2,12-2,06(m, 2H), 1,91-1,82(m, 1H), 1,78-1,66(m, 2H), 1,60-1,56(m, 1H)</p>
7	<p>(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 8,11-7,94(m, 1H), 7,55-6,97(m, 7H), 6,55-6,35(s a, 1H), 4,25-3,98(m, 2H), 3,14-2,94(m, 1H) 2,29(s, 3H), 2,20-1,84(m, 4H), 1,81-1,37(m, 4H)</p>
8	<p>(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 8,06(s, 1H), 7,41-7,35(m, 4H), 7,26-7,22(m, 1H), 7,19-7,16(m, 1H), 7,14-7,10(m, 1H), 6,47(s, 1H), 4,22-4,15(m, 2H), 3,07-3,02(m, 1H), 2,29(s, 3H), 2,16-2,06(m, 2H), 2,03-1,91(m, 2H), 1,78-1,62(m, 2H), 1,60-1,47(m, 2H)</p>

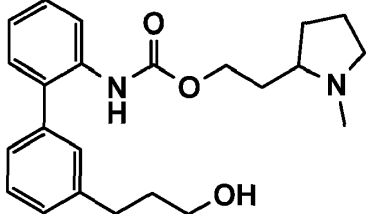
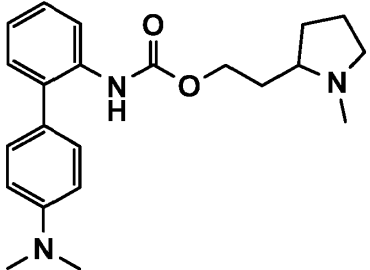
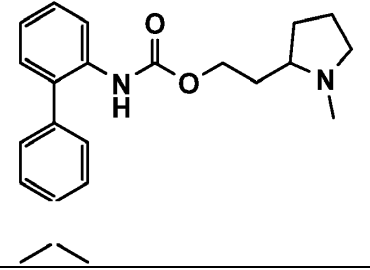
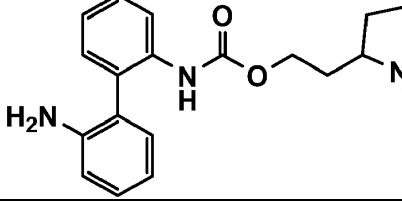
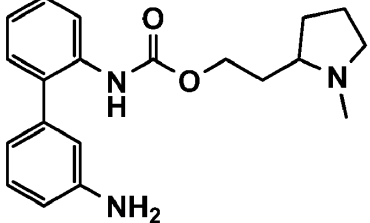
9	<p>(3',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,01(s, 1H), 7,39-7,35(m, 2H), 7,22-7,20(m, 2H), 7,17-7,11(m, 2H), 6,42(s, 1H), 4,22-4,13(m, 2H), 3,10-3,01(s, 1H), 2,30(s, 3H), 2,08-2,04(m, 2H), 2,03-1,90(m, 2H), 1,78-1,60(m, 2H), 1,58-1,42(m, 2H)</p>
10	<p>(4'-trifluorometoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,03(s, 1H), 7,39-7,34(m, 3H), 7,31-7,291(m, 2H), 7,19-7,11(m, 2H), 6,44(s, 1H), 4,24-4,15(m, 2H), 3,04-3,00(m, 1H), 2,27(s, 3H), 2,04-2,01(m, 2H), 2,00-1,88(m, 2H), 1,80-1,63(m, 2H), 1,59-1,44(m, 2H)</p>
11	<p>(4'-nitro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,27-8,24(m, 1H), 7,55-7,52(m, 1H), 7,41-7,37(m, 1H), 7,22-7,00(m, 3H), 7,01-6,97(m, 1H), 4,14-4,05(m, 2H), 3,37-3,35(m, 1H), 2,50(s, 3H), 2,10-2,04(m, 2H), 1,93-1,88(m, 2H), 1,81-1,77(m, 2H), 1,66-1,62(m, 2H)</p>
12	<p>(3'-trifluorometil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,10-7,92(m, 1H), 7,73-7,46(m, 3H), 7,44-7,31(m, 1H), 7,31-7,05(m, 2H), 6,55-6,34(s a, 1H), 4,26-4,02(m, 2H), 3,20-3,00(m, 1H), 2,31(s, 3H), 2,25-1,88(m, 4H) 1,86-1,40(m, 4H)</p>
13	<p>(4'-trifluorometil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,04(s, 1H), 7,72(d, 2H, J = 8,0Hz), 7,48(d, 2H, J=8,4Hz), 7,41-7,36(m, 1H), 7,20-7,13(m, 2H), 6,41(s, 1H), 4,18-4,14(m, 2H), 3,06-3,01(s, 1H), 2,27(s, 3H), 2,18-2,04(m, 2H), 2,02-1,87(m, 2H), 1,77-1,68(m, 2H), 1,57-1,43(m, 2H)</p>

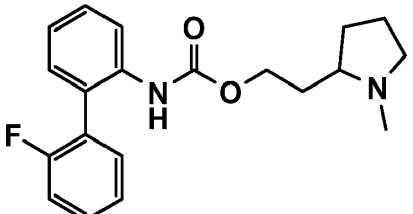
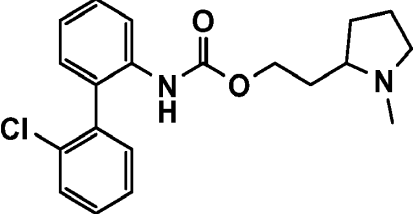
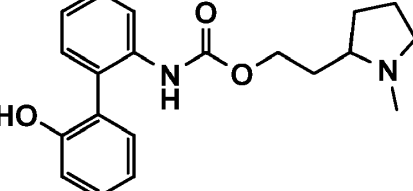
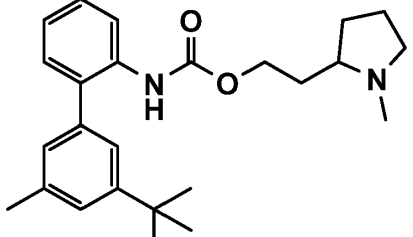
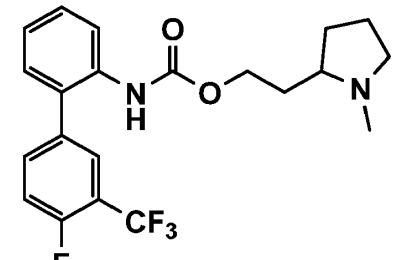
14	<p>((3'-fluoro-4'-metil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 8,11-7,99(m, 1H), 7,39-7,30(m, 1H), 7,30-7,14(m, 2H), 7,14-7,07(m, 1H), 7,06-6,95(m, 2H), 6,64-6,54(s a, 1H), 4,26-4,08(m, 2H), 3,30-3,09(m, 1H), 2,36(s, 3H), 2,32(s, 3H), 2,30-2,14(m, 2H) 2,13-1,92(m, 2H), 1,92-1,46(m, 4H)</p>
15	<p>(3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 8,10(s, 1H), 7,38-7,33(m, 2H), 7,26-7,17(m, 3H), 7,15-7,09(m, 1H), 6,66(s, 1H), 4,19-4,16(m, 2H), 3,21-3,01 (s, 1H), 2,41(s, 3H), 2,28(s, 3H), 2,23-2,12(m, 2H), 2,10-1,91(m, 2H), 1,83-1,63(m, 2H), 1,60-1,43(m, 2H)</p>
16	<p>(3'-etoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 8,10(s, 1H), 7,37-7,31(m, 2H), 7,23-7,18(m, 2H), 7,11-7,08(m, 1H), 7,00-6,86(m, 2H), 6,70(s, 1H), 4,17-4,01(m, 4H), 3,18-3,15(m, 1H), 2,36(s, 3H), 2,23-2,16(m, 2H), 2,08-1,91(m, 2H), 1,81-1,71(m, 2H), 1,63-1,41(m, 2H), 1,40-1,38(m, 3H)</p>
17	<p>(3'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 7,94(s, 1H), 7,41-7,36(m, 2H), 7,32(s, 1H), 7,22-7,20(m, 1H), 7,07-7,02(m, 1H), 6,92-6,89(m, 1H), 6,38(s, 1H), 4,17-4,13(m, 2H), 3,04-3,00(m, 1H), 2,27(s, 3H), 2,15-2,03(m, 2H), 2,00-1,87(m, 2H), 1,80-1,64(m, 2H), 1,56-1,40(m, 2H)</p>
18	<p>(3',5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 7,86(s, 1H), 7,44-7,39(m, 1H), 7,26-7,22(m, 1H), 7,17-7,08(m, 1H), 7,06-7,02(m, 1H), 7,01-6,91(m, 2H), 6,75(s, 1H), 4,15-4,06(m, 2H), 3,30-3,27(m, 1H), 2,47(s, 3H), 2,10-1,93(m, 2H), 1,87-1,73(m, 2H), 1,70-1,54(m, 2H)</p>

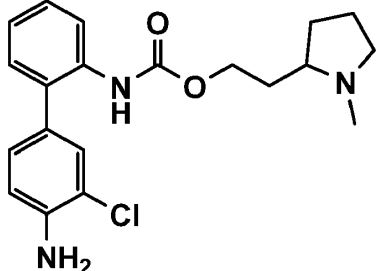
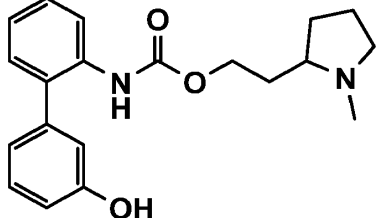
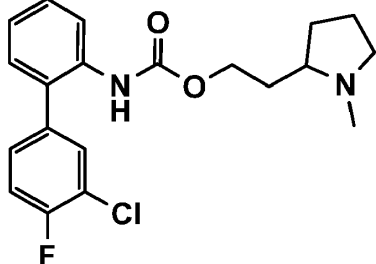
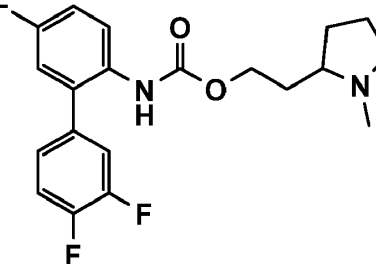
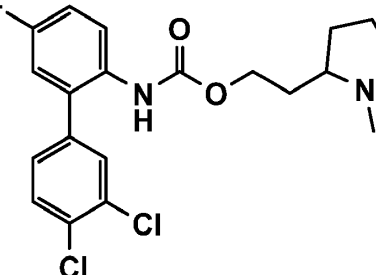
19	(4',5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,97(s, 1H), 7,32-7,26(m, 1H), 7,24-7,21(m, 1H), 7,19-7,13(m, 2H), 7,07-7,00(m, 1H), 6,92-6,90(m, 1H), 6,48(s, 1H), 4,16-4,10(m, 2H), 3,20-3,17(m, 1H), 2,26(s, 3H), 2,17-2,15(m, 2H), 2,07-1,96(m, 2H), 1,83-1,72(m, 2H), 1,69-1,65(m, 2H)
20	(3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,82-7,66(s a, 1H), 7,12-6,75(m, 5H), 4,27-3,99(m, 2H), 3,51-3,30(s a, 1H) 2,75-2,34(m, 5H), 2,20-1,55(m, 6H)
21	(5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,98(s, 1H), 7,50-7,39(m, 3H), 7,34-7,27(m, 2H), 7,06-7,01(m, 1H), 6,98-6,92(m, 1H), 6,45(s, 1H), 4,17-4,07(m, 2H), 3,05-3,01(m, 1H), 2,27(s, 3H), 2,22-2,02(m, 2H), 2,01-1,80(m, 2H), 1,78-1,61(m, 2H), 1,58-1,40(m, 2H)
22	(5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,01(s, 1H), 7,36-7,32(m, 1H), 7,27-7,21(m, 2H), 7,13-7,11(m, 1H), 7,05-7,00(m, 1H), 6,96-6,90(m, 1H), 6,51(s, 1H), 4,16-4,09(m, 2H), 3,06-3,02(m, 1H), 2,39(s, 3H), 2,28(s, 3H), 2,18-2,07(m, 2H), 2,05-1,88(m, 2H), 1,81-1,62(m, 2H), 1,58-1,44(m, 2H)
23	(4-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,97(s, 1H), 7,48-7,45(m, 2H), 7,42-7,40(m, 1H), 7,32-7,30(m, 2H), 7,15-7,11(m, 1H), 6,82-6,79(m, 1H), 6,66(s, 1H), 4,18-4,14(m, 2H), 3,06-3,04(m, 1H), 2,30(s, 3H), 2,15-2,00(m, 2H), 1,99-1,91(m, 2H), 1,69-1,58(m, 2H), 1,56-1,48(m, 2H)

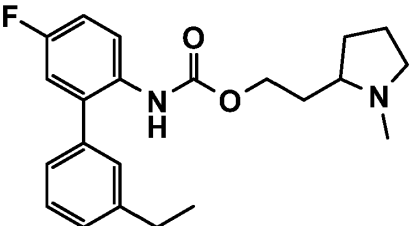
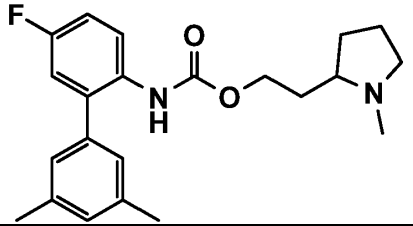
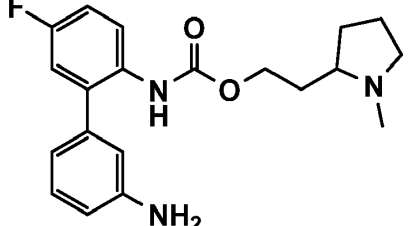
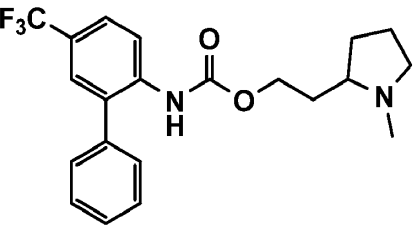
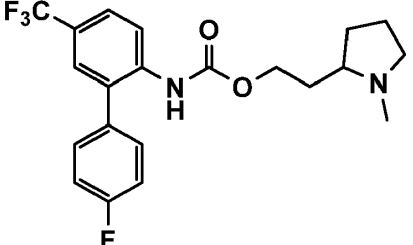
24	<p>(3',4-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,97(s, 1H), 7,48-7,44(m, 1H), 7,28-7,17(m, 2H), 7,15-7,11(m, 1H), 7,05-6,97(m, 1H), 6,86-6,80(m, 1H), 6,68(s, 1H), 4,19-4,13(m, 2H), 3,31-3,28(m, 1H), 2,48(s, 3H), 2,19-2,07(m, 2H), 1,95-1,88(m, 2H), 1,85-1,70(m, 2H), 1,67-1,54(m, 2H)</p>
25	<p>(4-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,80(s, 1H), 7,44-7,36(m, 1H), 7,34-7,29(m, 3H), 7,09-7,07(m, 1H), 6,68-6,64(m, 2H), 4,20-4,14(m, 2H), 3,82(s, 3H), 3,04-3,00(m, 1H), 2,26(s, 3H), 2,14-2,00(m, 2H), 2,13-1,87(m, 2H), 1,79-1,59(m, 2H), 1,56-1,40 (m, 2H)</p>
26	<p>(5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,91 (s, 1H), 7,46-7,42(m, 2H), 7,38-7,29(m, 2H), 7,22-7,18(m, 1H), 7,02(s, 1H), 6,54(s, 1H), 4,18-4,10(m, 2H), 3,21-3,10(m, 1H), 2,32(s, 3H), 2,31(s, 3H), 2,22-2,16(m, 2H), 2,12-1,91(m, 2H), 1,81-1,68(m, 2H), 1,65-1,48(m, 2H)</p>
27	<p>(3'-fluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,92 (s, 1H), 7,44-7,38(m, 2H), 7,20-7,15(m, 1H), 7,13-7,09(m, 1H), 7,07-6,97(m, 2H), 6,55(s, 1H), 4,17-4,07(m, 2H), 3,30-3,23(m, 1H), 2,49(s, 3H), 2,37(s, 3H), 2,15-2,05(m, 2H), 1,93-1,90(m, 2H), 1,79-1,76(m, 2H), 1,63-1,61(m, 2H)</p>
28	<p>(4'-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,06-7,93(m, 1H), 7,75(d, 8,4Hz, 2H), 7,49(d, J=8,0Hz, 2H), 7,44-7,33(m, 1H), 7,21-7,09(m, 2H), 6,42-6,38 (s a, 1H), 4,22-4,07(m, 2H), 3,11-2,98(m, 1H), 2,29(s, 3H), 2,19-1,85(m, 3H) 1,85-1,39(m, 5H)</p>

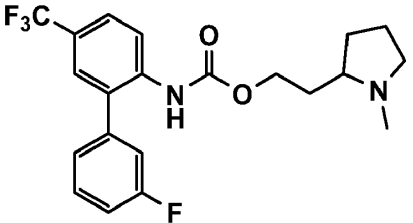
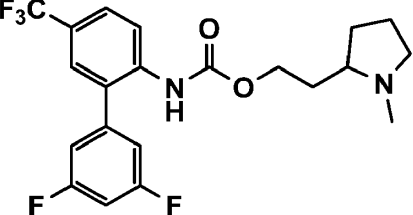
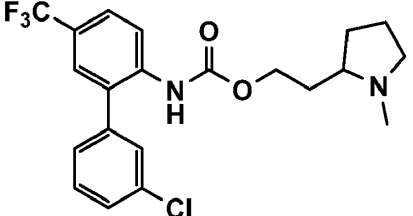
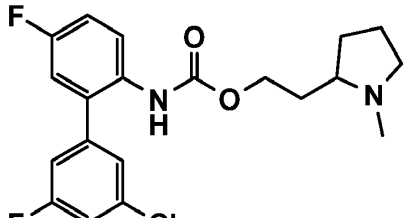
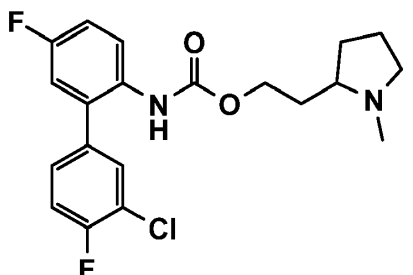


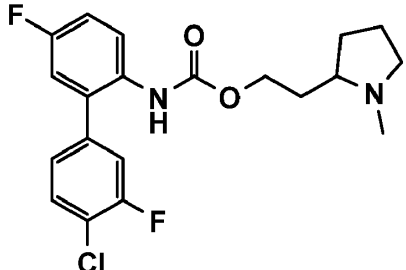
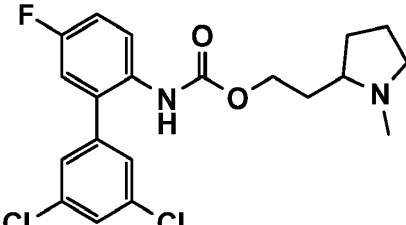
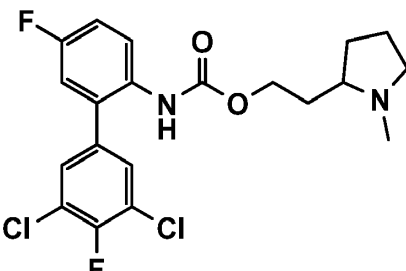
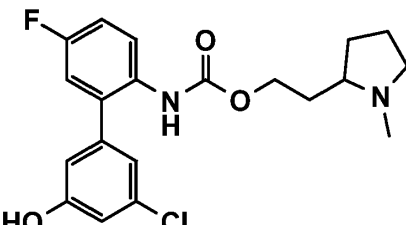
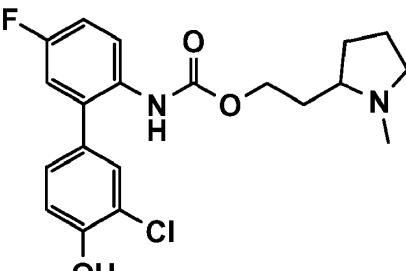
29	<p>(3'-(3-hidroxiopropil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,03(s, 1H), 7,39-7,28(m, 3H), 7,23-7,11(m, 3H), 7,05-7,01(m, 1H), 6,67(s, 1H), 4,23-4,14(m, 2H), 3,66-3,60(m, 2H), 3,17-3,03(m, 1H), 2,75-2,71(m, 2H), 2,32(s, 3H), 2,24-2,10(m, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,81-1,69(m, 2H), 1,61-1,46(m, 2H)</p>
30	<p>(4'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,11(s, 1H), 7,28(t, 1H, J=7,2Hz), 7,23-7,19(m, 2H), 7,19-7,17(m, 1H), 7,07(t, 1H, J=7,6Hz), 6,81(t, 2H, J=2,8Hz), 6,74(s, 1H), 4,18-4,14(m, 2H), 3,09-3,01(m, 1H), 3,00(s, 9H), 2,14(s, 3H), 2,12-2,06(m, 2H), 2,01-1,92(m, 2H), 1,79-1,66(m, 2H), 1,58-1,46(m, 2H)</p>
31	<p>(4'-(<i>terc</i>-butil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,04(s, 1H), 7,48-7,46(m, 2H), 7,35-7,27(m, 3H), 7,24-7,19(m, 1H), 7,12-7,08(m, 1H), 6,67(s, 1H), 4,17-4,13(m, 2H), 3,10-3,07(m, 1H), 2,30(s, 3H), 2,18-1,99(m, 2H), 1,98-1,90(m, 2H), 1,80-1,62(m, 2H), 1,44-1,36(m, 2H), 1,36(s, 9H)</p>
32	<p>(2'-amino-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,11(s, 1H), 7,37(t, 1H, J=8,0Hz), 7,22-7,20(m, 2H), 7,13(t, 1H, J=7,6Hz), 7,06(d, 1H, J=7,6Hz), 6,86-6,78(m, 2H), 4,15-4,11(m, 2H), 3,08-3,04(s, 1H), 2,25(s, 3H), 2,17-2,10(m, 2H), 2,02-1,90(m, 2H), 1,78-1,66(m, 2H), 1,58-1,46(m, 2H)</p>
33	<p>(2'-amino-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 3-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,83(s, 1H), 7,29-7,15(m, 3H), 7,06-7,00(m, 2H), 6,80-6,77(m, 2H), 4,14-4,10(m, 2H), 3,30(s, 3H), 3,20-3,15(m, 1H), 2,45-2,43(m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,84-1,81(m, 2H), 1,62-1,47(m, 2H)</p>

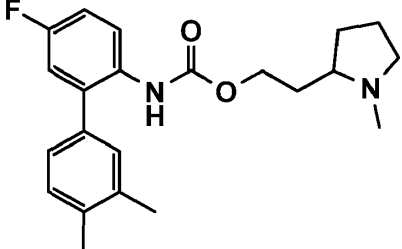
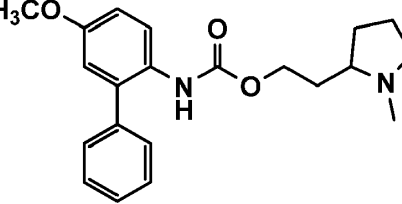
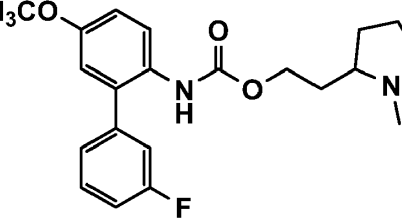
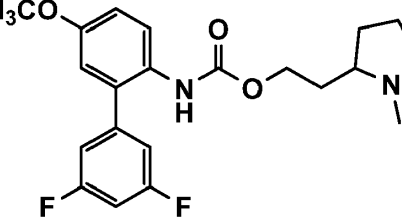
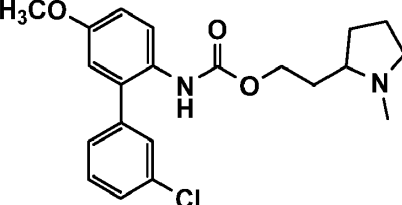
34	<p>(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,96(s, 1H), 7,42-7,36(m, 3H), 7,31-7,14(m, 3H), 6,99-6,97(m, 1H), 6,45(s, 1H), 4,15-4,08(m, 2H), 3,26-3,22(s, 1H), 2,39(s, 3H), 2,35-2,25(m, 2H), 2,09-1,96(m, 2H), 1,88-1,64(m, 2H), 1,60-1,53(m, 2H)</p>
35	<p>(2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,01(s, 1H), 7,51-7,48(m, 1H), 7,41-7,34(m, 2H), 7,28-7,13(m, 3H), 6,96-6,93(m, 1H), 6,26(s, 1H), 4,18-4,05(m, 2H), 3,22-3,20(s, 1H), 2,37(s, 3H), 2,35-2,28(m, 2H), 2,07-1,93(m, 2H), 1,84-1,63(m, 2H), 1,57-1,52(m, 2H)</p>
36	<p>(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84(s, 1H), 7,39-7,33(m, 1H), 7,31-7,12(m, 4H), 7,05-7,01(m, 1H), 6,96-6,90(m, 1H), 4,21-4,09(m, 2H), 3,21-3,14(s, 1H), 2,40(s, 3H), 2,36-2,26(m, 2H), 2,13-1,96(m, 2H), 1,84-1,66(m, 2H), 1,64-1,53(m, 2H)</p>
37	<p>(3'-terc-butil-5'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,11(s, 1H), 7,35-7,27(m, 1H), 7,23-7,21(m, 2H), 7,18(s, 1H), 7,13-7,09(m, 1H), 6,99(s, 1H), 6,74(s, 1H), 4,17-4,12(m, 2H), 3,12-3,09(m, 1H), 2,39(s, 3H), 2,30(s, 3H), 2,23-2,11(m, 2H), 2,01-1,98(m, 2H), 1,79-1,66(m, 2H), 1,58-1,46(m, 2H), 1,32(m, 9H)</p>
38	<p>(4'-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,99(s, 1H), 7,60-7,58(m, 1H), 7,56-7,53(m, 1H), 7,41-7,36(m, 1H), 7,32-7,27(m, 1H), 7,20-7,14(m, 2H), 6,37(s, 1H), 4,18-4,13(m, 2H), 3,14-3,12(m, 1H), 2,34(s, 3H), 2,34-2,21(m, 2H), 2,06-1,93(m, 2H), 1,76-1,68(m, 2H), 1,64-1,46(m, 2H)</p>

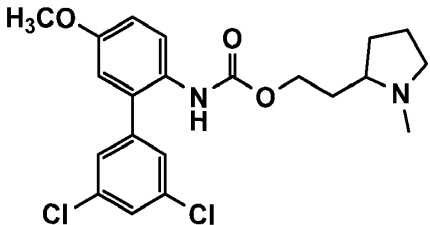
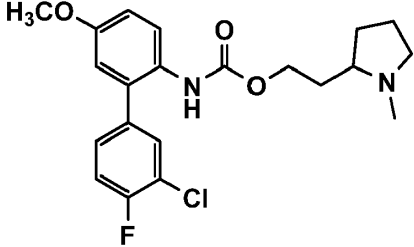
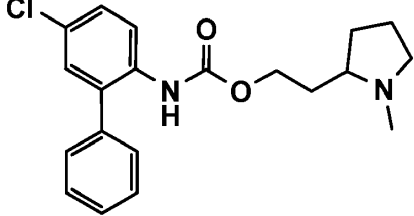
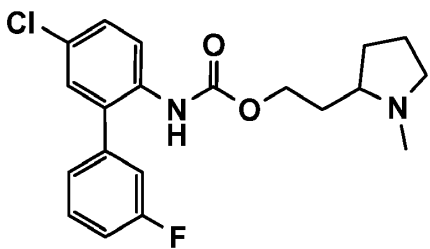
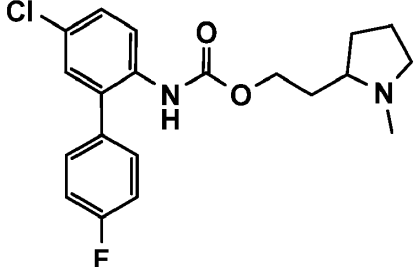
39	<p>(4'-amino-3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,04(s, 1H), 7,30(t, 1H, J=8,0Hz), 7,15-7,12(m, 2H), 7,07-7,03(m, 2H), 6,82(d, 1H, J=8,4Hz), 6,59(s, 1H), 4,18-4,09(m, 2H), 3,08-3,04(m, 1H), 2,30(s, 3H), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,08-1,91(m, 2H), 1,81-1,57(m, 2H), 1,56-1,43(m, 2H)</p>
40	<p>(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 3-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,84(s, 1H), 7,31-7,18(m, 3H), 7,06-7,02(m, 2H), 6,82-6,79(m, 2H), 4,11-4,08(m, 2H), 3,30(s, 3H), 3,21-3,18(m, 1H), 2,45-2,43(m, 2H), 2,08-2,01(m, 2H), 1,84-1,82(m, 2H), 1,61-1,45(m, 2H)</p>
41	<p>(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,06-7,93(s a, 1H), 7,41-7,38(m, 1H), 7,38-7,34(m, 1H), 7,23-7,19(m, 3H), 7,17-7,10(m, 2H), 6,51-6,44(s a, 1H), 4,20-4,12 (m, 2H), 3,16-3,07(s a, 1H) 2,33(s, 3H), 2,25-2,13(m, 2H), 2,07-1,92(m, 2H), 1,84-1,65(m, 2H), 1,65-1,46(m, 2H)</p>
42	<p>(3',4',5-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,98(s, 1H), 7,29-7,28(m, 1H), 7,17-7,14(m, 1H), 7,08-7,03(m, 2H), 6,90(dd, 1H, J=8,8Hz, J=2,8Hz), 6,33(s, 1H), 4,17-4,13(m, 2H), 3,05-3,03(m, 1H), 2,28(s, 3H), 2,08-2,03(m, 2H), 2,02-1,89(m, 2H), 1,79-1,63(m, 2H), 1,60-1,42(m, 2H)</p>
43	<p>(3',4'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,94(s, 1H), 7,54(d, 1H, J=8,4Hz), 7,44(d, 1H, J=2,0Hz), 7,19(dd, 1H, J=8,4Hz, J=2,0Hz), 7,09-7,05(m, 1H), 6,91(dd, 1H, J=8,4Hz, J=2,8Hz), 6,38(s, 1H), 4,20-4,14(m, 2H), 3,17-3,16 (m, 1H), 2,36(s, 3H), 2,07-1,96(m, 2H), 1,83-1,80(m, 2H), 1,77-1,71(m, 2H), 1,58-1,54(m, 2H)</p>

44	<p>(3'-etil-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,01(s, 1H), 7,38(t, 1H, J=8,0Hz), 7,25-7,23(m, 1H), 7,16-7,13(m, 2H), 7,05-7,00(m, 1H), 6,95-6,92(m, 1H), 6,53(s, 1H), 4,17-4,12(m, 2H), 3,05-3,03(m, 1H), 2,68(c, 2H, J=7,6Hz), 2,28 (s, 3H), 2,16-2,02(m, 2H), 2,00-1,88(m, 2H), 1,78-1,62(m, 2H), 1,59-1,41(m, 2H), 1,25(t, 3H, J=7,6Hz)</p>
45	<p>(5-fluoro-3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,01(s, 1H), 7,03-6,98(m, 2H), 6,93-6,89(m, 2H), 6,55(s, 1H), 4,20-4,14(m, 2H), 3,03-3,01(m, 1H), 2,38(s, 6H), 2,35(s, 3H), 2,09-2,04(m, 2H), 2,03-1,90(m, 2H), 1,79-1,63(m, 2H), 1,59-1,44(m, 2H)</p>
46	<p>(3'-amino-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,02(s, 1H), 7,25-7,21(m, 2H), 7,03-6,99(m, 1H), 6,92-6,89(m, 1H), 6,71-6,67(m, 2H), 6,60(s, 2H), 4,16-4,12(m, 2H), 3,04-3,01(m, 1H), 2,28(s, 3H), 2,02-1,97(m, 2H), 1,96-1,89(m, 2H), 1,78-1,63(m, 2H), 1,57-1,41(m, 2H)</p>
47	<p>(5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,29(d, 1H, J=8,8Hz), 7,59(d, 1H, J=8,8Hz), 7,52-7,49(m, 2H), 7,46-7,44(m, 2H), 7,36-7,34(m, 2H), 6,78(s, 1H), 4,19-4,16(m, 2H), 3,12-3,10(m, 1H), 2,33(s, 3H), 2,17-2,05(m, 2H), 2,03-1,93(m, 2H), 1,78-1,64(m, 2H), 1,53-1,51(m, 2H)</p>
48	<p>(4'-fluoro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,27(d, 1H, J=8,4Hz), 7,59(d, 1H, J=8,8Hz), 7,41(d, 1H, J=1,2Hz), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 2H), 6,70(s, 1H), 4,22-4,16(m, 2H), 3,26-3,24(m, 1H), 2,41(s, 3H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,13-1,98(m, 2H), 1,88-1,77(m, 2H), 1,62-1,59(m, 2H)</p>

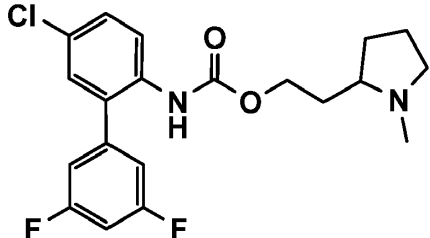
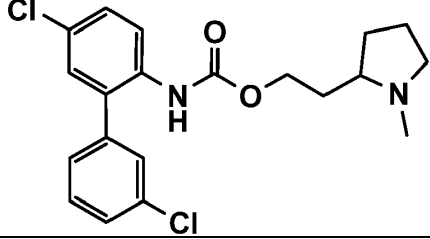
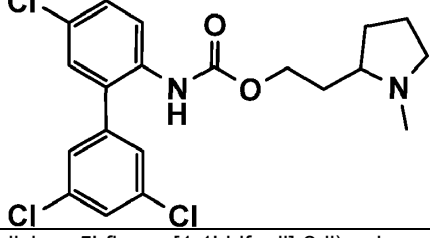
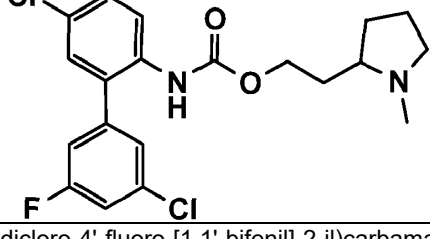
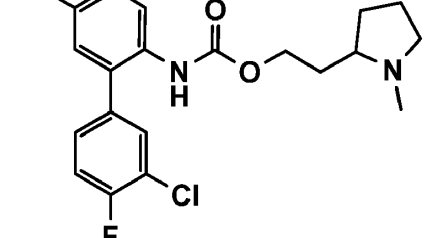
49	<p>(3'-fluoro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} : \delta</math> 8,29(d, 1H, <math>J=8,8\text{Hz}</math>), 7,61(d, 1H, <math>J=8,8\text{Hz}</math>), 7,51-7,45(m, 1H), 7,43(s, 1H), 7,18-7,13(m, 2H), 7,08-7,06(m, 1H), 6,71(s, 1H), 4,21-4,17 (m, 2H), 3,12-3,10(m, 1H), 2,33(s, 3H), 2,19-2,15(m, 2H), 2,07-1,92(m, 2H), 1,74-1,71(m, 2H), 1,53-1,50(m, 2H)</p>
50	<p>(3',5'-difluoro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}: \delta</math> 8,26(d, 1H, <math>J=8,8\text{Hz}</math>), 7,62(d, 1H, <math>J=8,8\text{Hz}</math>), 7,43(s, 1H), 6,93-6,89(m, 3H), 6,78(s, 1H), 4,24-4,19(m, 2H), 3,28-3,21(m, 1H), 2,45(s, 3H), 2,15-2,04(m, 2H), 1,89-1,87(m, 2H), 1,82-1,80(m, 2H), 1,67-1,63(m, 2H)</p>
51	<p>(3'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}: \delta</math> 8,27(d, 1H, <math>J=8,4\text{Hz}</math>), 7,61(d, 1H, <math>J=8,8\text{Hz}</math>), 7,47-7,43(m, 3H), 7,35(s, 1H), 7,25-7,23(m, 1H), 6,75(s, 1H), 4,23-4,17(m, 2H), 3,34-3,32(m, 1H), 2,42(s, 3H), 2,11-2,05(m, 2H), 2,02-1,91(m, 2H), 1,90-1,83(m, 2H), 1,83-1,80(m, 2H)</p>
52	<p>(3'-cloro-4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}: \delta</math> 7,91(s, 1H), 7,22-7,20(m, 1H), 7,15-7,13(m, 1H), 7,10-7,05(m, 1H), 6,99-6,97(m, 1H), 6,92(dd, 1H, <math>J=8,8\text{Hz}</math>, <math>J=2,8\text{Hz}</math>), 6,44(s, 1H), 4,21-4,14(m, 2H), 3,22-3,19(m, 1H), 2,40(s, 3H), 2,32-2,28(m, 2H), 2,10-2,02(m, 2H), 1,86-1,59(m, 2H), 1,26-1,22(m, 2H)</p>
53	<p>(3'-cloro-4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} : \delta</math> 7,91(s, 1H), 7,39(dd, 1H, <math>J=7,2\text{Hz}</math>, <math>J=2,0\text{Hz}</math>), 7,23-7,19(m, 2H), 7,08-7,04(m, 1H), 6,90(dd, 1H, <math>J=8,4\text{Hz}</math>, <math>J=2,8\text{Hz}</math>), 6,37(s, 1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,14-3,10 (m, 1H), 2,33(s, 3H), 2,23-2,16 (m, 2H), 2,06-1,91 (m, 2H), 1,82-1,65(m, 2H), 1,60-1,51(m, 2H)</p>

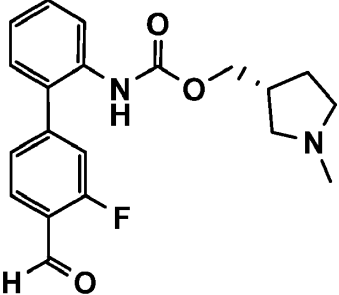
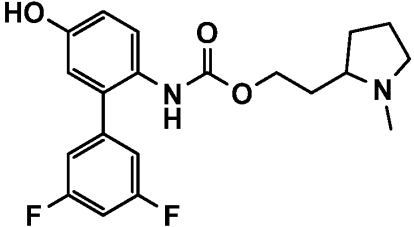
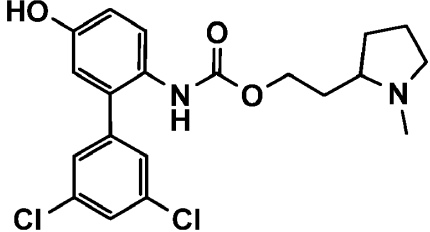
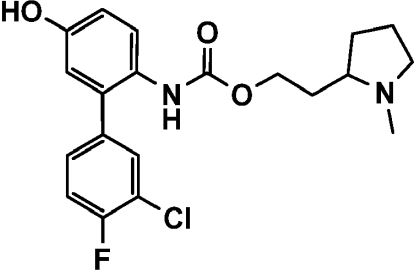
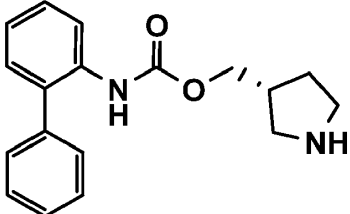
54	<p>(4'-cloro-3',5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 7,81(s, 1H), 7,47-7,43(m, 1H), 7,19-7,11(m, 2H), 7,11-6,95(m, 1H), 6,90(dd, 1H, <math>J=8,8\text{Hz}</math>, <math>J=3,2\text{Hz}</math>) 6,62(s, 1H), 4,14-4,04(m, 2H), 3,21-3,16(m, 1H), 2,37(s, 3H), 2,04-1,95(m, 2H), 1,84-1,69(m, 2H), 1,67-1,61(m, 1H), 1,57-1,48(m, 2H)</p>
55	<p>(3',5'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 7,90(s, 1H), 7,41-7,40(m, 1H), 7,25-7,22(m, 2H), 7,10-7,05(m, 1H), 6,91(dd, 1H, <math>J=8,8\text{Hz}</math>, <math>J=2,8\text{Hz}</math>) , 6,38(s, 1H), 4,20-4,16(m, 2H), 3,16-3,12(m, 1H), 2,36(s, 3H), 2,23-2,21(m, 2H), 2,09-1,94(m, 2H), 1,80-1,64(m, 2H), 1,56-1,52(m, 2H)</p>
56	<p>(3',5'-dicloro-4',5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 7,81(s, 1H), 7,31-7,30(m, 1H), 7,19-7,18(m, 1H), 7,09-7,04(m, 1H), 6,91-6,62(m, 1H), 6,61(s, 1H), 4,20-4,11(m, 2H), 3,26-3,22(m, 1H), 2,42-2,30(m, 4H), 2,11-1,93(m, 2H), 1,88-1,63(m, 2H), 1,61-1,54(m, 2H)</p>
57	<p>(3'-cloro-5-fluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 7,83(s, 1H), 7,03-6,95(m, 1H), 6,91-6,88(m, 1H), 6,80(s, 1H), 6,73-6,66(m, 2H), 4,12-4,07(m, 2H), 3,21-3,17(m, 1H), 2,35(s, 3H), 2,28-2,24(m, 2H), 1,82-1,65(m, 2H), 1,62-1,55(m, 2H), 1,25-1,21(m, 2H)</p>
58	<p>(3'-cloro-5-fluoro-4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 7,83(s, 1H), 7,25-7,20(m, 1H), 7,05-6,92(m, 3H), 6,88(dd, 1H, <math>J=8,8\text{Hz}</math>, <math>J=2,8\text{Hz}</math>), 6,57(s, 1H), 4,14-4,06(m, 2H), 3,22-3,17(m, 1H), 2,40(s, 3H), 2,39-2,29(m, 2H), 2,10-1,97(m, 2H), 1,86-1,66(m, 2H), 1,65-1,54(m, 2H)</p>

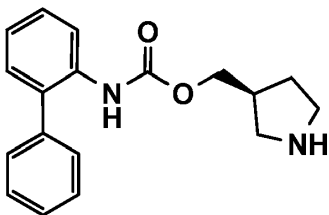
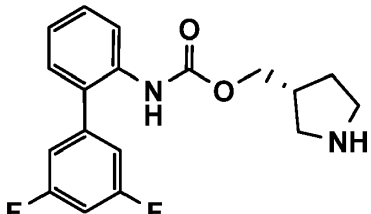
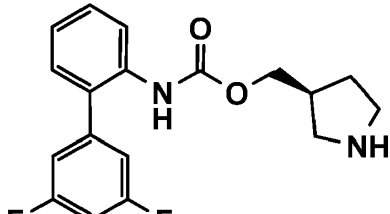
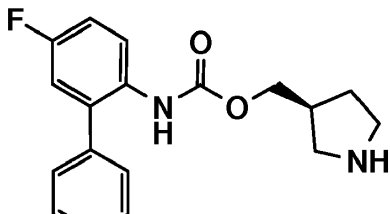
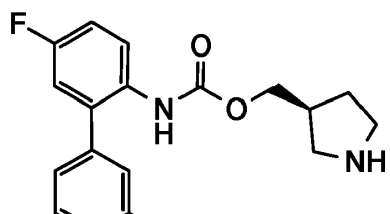
59	<p>(5-fluoro-3',4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,99(s, 1H), 7,22-7,20(m, 1H), 7,08-6,97(m, 3H), 6,90(dd, 1H, <i>J</i>=9,2Hz, <i>J</i>=2,8Hz), 6,57(s, 1H), 4,15-4,13(m, 2H), 3,16-3,12(m, 1H), 2,31(s, 3H), 2,29(s, 6H), 2,02-2,17(m, 2H), 2,00-1,89(m, 2H), 1,76-1,55(m, 2H), 1,53-1,42(m, 2H)</p>
60	<p>(5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,93(s, 1H), 7,46-7,40(m, 2H), 7,39-7,36(m, 1H), 7,35-7,33(m, 2H), 6,89(dd, 1H, <i>J</i>=8,8Hz, <i>J</i>=2,8Hz), 6,77(d, 1H, <i>J</i>=2,8Hz), 6,38(s, 1H), 4,15-4,10(m, 2H), 3,86(s, 3H), 3,14-3,11(m, 1H), 2,35(m, 3H), 2,26-2,16(m, 2H), 2,06-1,91(m, 2H), 1,82-1,62(m, 2H), 1,60-1,45(m, 2H)</p>
61	<p>(3'-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,82(s, 1H), 7,42-7,39(m, 1H), 7,14-7,10(m, 1H), 7,07-7,05(m, 2H), 6,90(dd, 1H, <i>J</i>=8,8Hz, <i>J</i>=3,2Hz), 6,75(d, 1H, <i>J</i>=3,2Hz), 6,37(s, 1H), 4,17-4,13(m, 2H), 3,79(s, 3H), 3,21-3,18(m, 1H), 2,38(s, 3H), 2,30-2,26(m, 2H), 2,09-1,99(m, 2H), 1,74-1,70(m, 2H), 1,56-1,53(m, 2H)</p>
62	<p>(3',5'-difluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,72(s, 1H), 7,28-7,26(m, 1H), 6,92-6,79(m, 3H), 6,74-6,73(m, 1H), 6,29(s, 1H), 4,15-4,10(m, 2H), 3,75(s, 3H), 3,15-3,10(m, 1H), 2,34(s, 3H), 2,27-2,25(m, 2H), 2,06-1,96(m, 2H), 1,78-1,69(m, 2H), 1,63-1,50(m, 2H)</p>
63	<p>(3'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,82(s, 1H), 7,38-7,34(m, 2H), 7,23-7,21(m, 2H), 6,90(dd, 1H, <i>J</i>=9,2Hz, <i>J</i>=2,8Hz), 6,74(d, 1H, <i>J</i>=2,8Hz), 6,28(s, 1H), 4,17-4,12(m, 2H), 3,78(s, 3H), 3,16-3,14(m, 1H), 2,35(s, 3H), 2,23-2,18(m, 2H), 2,21-1,93(m, 2H), 1,79-1,64(m, 2H), 1,60-1,50(m, 2H)</p>

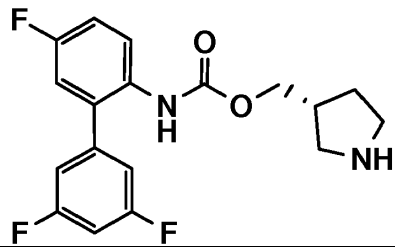
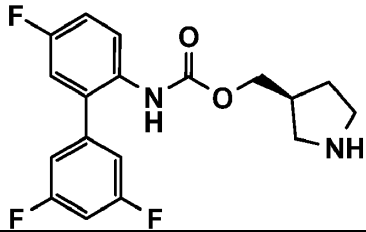
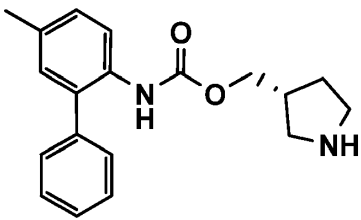
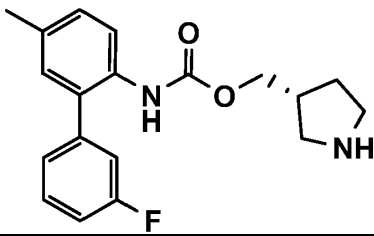
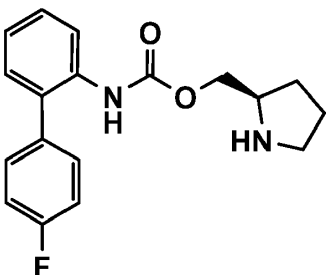
64	<p>(3',5'-dicloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,70(s, 1H), 7,36-7,35(m, 1H), 7,23-7,20(m, 2H), 6,90(dd, 1H, J=8,8Hz, J=2,8Hz), 6,73-6,72(m, 1H), 6,58(s, 1H), 4,16-4,08(m, 2H), 3,75(s, 3H), 3,28-3,26(m, 1H), 2,43(s, 3H), 2,40-2,38(m, 2H), 2,08-2,02(m, 2H), 1,85-1,72(m, 2H), 1,60-1,57(m, 2H)</p>
65	<p>(3'-cloro-4'-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,70(s, 1H), 7,39-7,38(m, 1H), 7,21-7,19(m, 2H), 6,90(dd, 1H, J=8,8Hz, J=2,8Hz), 6,72-6,71(m, 1H), 6,21(s, 1H), 4,15-4,09(m, 2H), 3,76(s, 3H), 3,13-3,11(m, 1H), 2,37(s, 3H), 2,30-2,23(m, 2H), 2,02-1,97(m, 2H), 1,79-1,71(m, 2H), 1,62-1,56(m, 2H)</p>
66	<p>(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,04(s, 1H), 7,48-7,45(m, 2H), 7,43-7,39(m, 1H), 7,32-7,28(m, 3H), 7,23-7,18(m, 1H), 6,56(s, 1H), 4,16-4,12(m, 2H), 3,06-3,02(m, 1H), 2,28(s, 3H), 2,12-1,96(m, 2H), 1,94-1,87(m, 2H), 1,76-1,64(m, 2H), 1,57-1,44(m, 2H)</p>
67	<p>(5-cloro-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,03(s, 1H), 7,44(c, 1H, J=8,0Hz), 7,31(dd, 1H, J=8,8Hz, J=2,4Hz), 7,14-7,10(m, 2H), 7,05-7,03(m, 1H), 6,49(s, 1H), 4,17-4,13(m, 2H), 3,03-3,01(m, 2H), 2,29(s, 3H), 2,13-1,98(m, 2H), 1,97-1,88(m, 2H), 1,77-1,64(m, 2H), 1,59-1,42(m, 2H)</p>
68	<p>(5-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,02(s, 1H), 7,31-7,28(m, 3H), 7,18-7,14(m, 3H), 6,44(s, 1H), 4,17-4,13(m, 2H), 3,04-3,01(m, 1H), 2,28(s, 3H), 2,10-2,00(m, 2H), 1,98-1,87(m, 2H), 1,78-1,65(m, 2H), 1,57-1,44(m, 2H)</p>

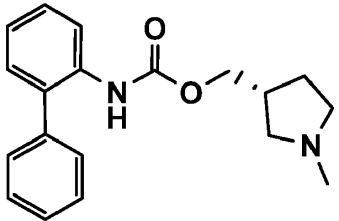
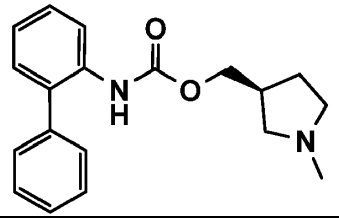
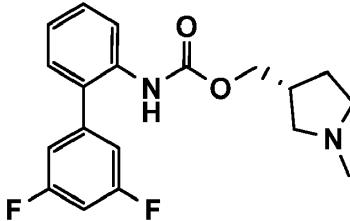
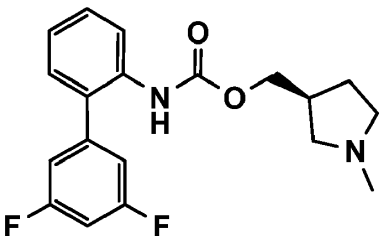
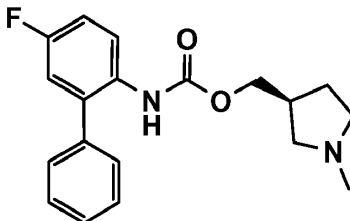


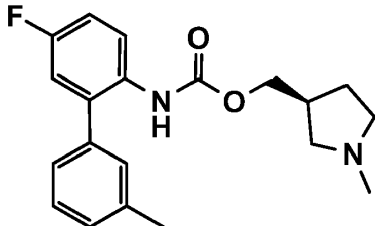
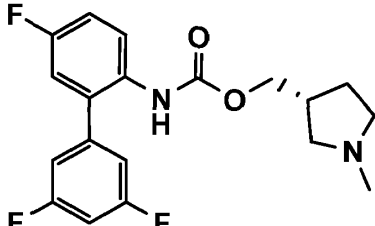
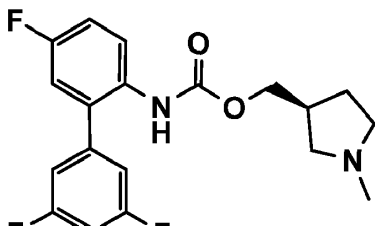
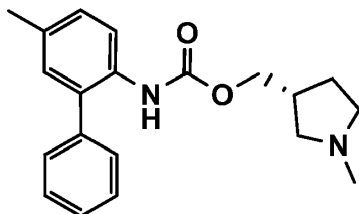
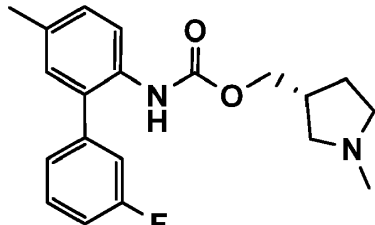
69	<p>(5-cloro-3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 7,99(s, 1H), 7,34-7,31(m, 2H), 7,17-7,16(m, 1H), 6,88-6,84(m, 2H), 6,51(s, 1H), 4,18-4,10(m, 2H), 3,16-3,13(m, 1H), 2,36(s, 3H), 2,32-2,29(m, 2H), 2,08-1,96(m, 2H), 1,82-1,61(m, 2H), 1,57-1,49(m, 2H)</p>
70	<p>(3',5-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 8,01(s, 1H), 7,43-7,38(m, 2H), 7,32-7,30(m, 2H), 7,23-7,21(m, 1H), 7,17(d, 1H, <math>J=2,4\text{Hz}</math>), 6,47(s, 1H), 4,18-4,13(m, 2H), 3,06-3,04(m, 1H), 2,25(s, 3H), 2,19-2,06(m, 2H), 2,05-1,90(m, 2H), 1,80-1,59(m, 2H), 1,58-1,44(m, 2H)</p>
71	<p>(3',5,5'-tricloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 7,98(s, 1H), 7,41(s, 1H), 7,33(dd, 1H, <math>J=8,8\text{Hz}</math>, <math>J=2,4\text{Hz}</math>), 7,23-7,22(m, 2H), 7,15(d, 1H, <math>J=2,4\text{Hz}</math>), 6,39(s, 1H), 4,19-4,14(m, 2H), 3,09-3,05(m, 1H), 2,30(s, 3H), 2,19-2,07(m, 2H), 2,04-1,91(m, 2H), 1,77-1,61(m, 2H), 1,59-1,43(m, 2H)</p>
72	<p>(3',5-dicloro-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 7,99(s, 1H), 7,33(dd, 1H, <math>J=8,8\text{Hz}</math>, <math>J=2,4\text{Hz}</math>), 7,21-7,13(m, 3H), 6,96(dd, 1H, <math>J=8,8\text{Hz}</math>, <math>J=2,4\text{Hz}</math>), 6,46(s, 1H), 4,20-4,12(m, 2H), 3,11-3,07(m, 1H), 2,32(s, 3H), 2,20-2,14(m, 2H), 2,06-1,91(m, 2H), 1,79-1,62(m, 2H), 1,60-1,45(m, 2H)</p>
73	<p>(3',5-dicloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 7,98(s, 1H), 7,39-7,37(m, 1H), 7,32-7,26(m, 1H), 7,23-7,21(m, 2H), 7,19(d, 1H, <math>J=2,8\text{Hz}</math>), 6,41(s, 1H), 4,17-4,13(m, 2H), 3,06-3,03(m, 1H), 2,26(s, 3H), 2,39-2,10(m, 2H), 2,03-1,89(m, 2H), 1,80-1,59(m, 2H), 1,57-1,43(m, 2H)</p>

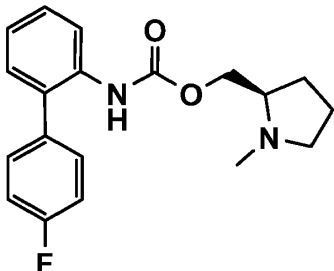
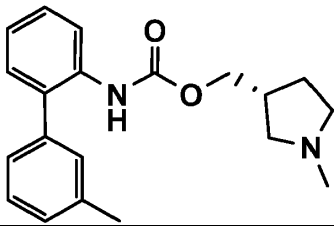
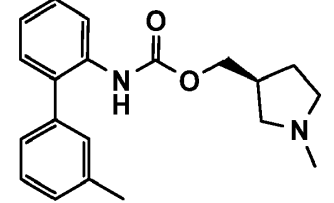
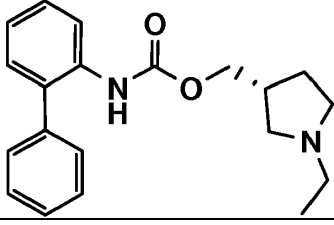
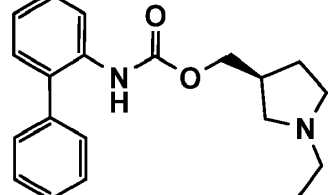
74	<p>(3'-fluoro-4'-formil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00-7,93(m, 2H), 7,41-7,37(t, 1H, J=15,2Hz), 7,29-7,27(d, 1H, J=8,0Hz), 7,23-7,15(m, 3H), 6,51 (s, 1H), 4,08-3,97(m, 2H), 2,60-2,56(t, 1H, J=17,2Hz), 2,49-2,45(m, 3H), 2,29-2,24(m, 4H), 1,96-1,91(m, 1H), 1,48-1,43(m, 1H)</p>
75	<p>(3',5'-difluoro-5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,19-7,17(m, 1H), 6,92-6,90(m, 2H), 6,85-6,76(m, 2H), 6,72-6,71(m, 1H), 4,10-4,02(m, 2H), 3,70-3,61(m, 1H), 3,16-3,10(m, 2H), 2,83(s, 3H), 2,27-2,13(m, 2H), 2,13-2,02(m, 2H), 1,77-1,72(m, 2H)</p>
76	<p>(3',5'-dicloro-5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,33-7,32(m, 1H), 7,27-7,23(m, 1H), 7,17-7,15(m, 1H), 7,05-7,01(m, 1H), 6,82-6,79(m, 1H), 6,72-6,71(m, 1H), 4,11-4,07(m, 2H), 3,50-3,47(m, 1H), 3,04-3,01(m, 2H), 2,70(s, 3H), 2,20-2,16(m, 2H), 1,95-1,90(m, 2H), 1,75-1,70(m, 2H)</p>
77	<p>(3'-cloro-4'-fluoro-5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,44-7,42(m, 1H), 7,27-7,22(m, 2H), 7,16-7,14(m, 1H), 6,77-6,75(m, 1H), 6,70-6,69(m, 1H), 4,08-4,02(m, 2H), 3,64-3,57(m, 1H), 3,13-3,09(m, 2H), 2,86(s, 3H), 2,27-2,22(m, 2H), 1,97-1,93(m, 2H), 1,75-1,70(m, 2H)</p>
78	<p>[1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (R)-pirrolidin-3-ilmetilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,17-7,98(s a, 1H), 7,60-7,29(m, 6H), 7,26-7,06(m, 2H), 6,78-6,61(s a, 1H), 4,17-3,94(m, 2H), 3,09-2,81(m, 3H), 2,75-2,59(m, 1H), 2,56-2,33(m, 2H), 1,98-1,80(m, 1H), 1,54-1,35(m, 1H)</p>

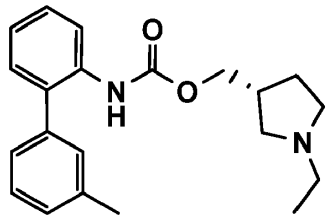
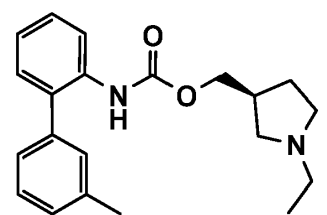
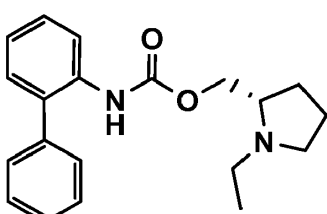
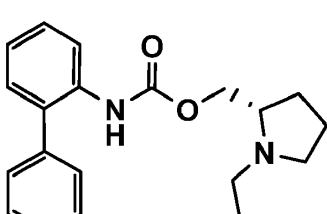
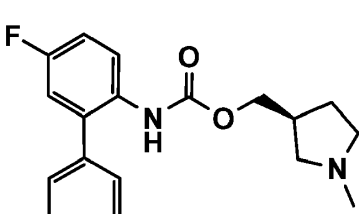
79	[1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (S)-pirrolidin-3-ilmetilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ : $\delta$ 8,07-7,89(s a, 1H), 7,58-7,32(m, 6H), 7,32-7,13(m, 2H), 7,01-6,85(s a, 1H), 4,28-3,98(m, 3H), 3,47-3,17(m, 3H), 3,13-2,95(m, 1H), 2,80-2,62(m, 1H), 2,25-2,08(m, 1H), 1,89-1,70(m, 1H)
80	(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-pirrolidin-3-ilmetilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ : $\delta$ 8,10-7,93(s a, 1H), 7,45-7,30(m, 1H), 7,21-7,08(m, 2H), 6,98-6,79(m, 3H), 6,67-6,51(s a, 1H), 4,15-3,90(m, 2H), 3,11-2,76(m, 3H), 2,71-2,53(m, 8H), 2,48-2,29(m, 1H), 2,02-2,72(m, 2H), 1,49-1,29(m, 1H)
81	(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-pirrolidin-3-ilmetilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ : $\delta$ 8,10-7,89(m, 1H), 7,49-7,30(m, 1H), 7,22-7,04(m, 2H), 6,98-6,75(m, 3H), 6,68-6,50(s a, 1H), 4,19-3,85(m, 2H), 3,12-2,75(m, 3H) 2,72-2,52 (s a, 1H), 2,52-2,27(m, 1H), 2,07-1,72(m, 2H), 1,50-1,31(m, 1H)
82	(5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-pirrolidin-3-ilmetilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ : $\delta$ 7,81(s, 1H), 7,45-7,36(m, 3H), 7,33-7,26(m, 2H), 7,06-7,01(m, 1H), 6,97-6,94(m, 1H), 4,12-4,06(m, 2H), 3,35-3,27(m, 1H), 3,23-3,16(m, 1H), 3,05-3,02(m, 1H), 2,69-2,65(m, 1H), 2,17-2,12(m, 1H), 1,82-1,78(m, 2H)
83	(5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-pirrolidin-3-ilmetilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ : $\delta$ 7,82(s, 1H), 7,35-7,31(m, 1H), 7,20-7,18(m, 1H), 7,18-7,14(m, 1H), 7,13-7,11(m, 1H), 7,07-6,98(m, 1H), 6,95-6,92(m, 1H), 4,13-4,07(m, 2H), 3,38-3,33(m, 2H), 3,25-3,22(m, 1H), 3,09-3,05(m, 1H), 2,69-2,65(m, 1H), 2,38(s, 3H), 2,15-2,13(m, 1H), 1,80-1,76(m, 1H)

84	<p>(3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (<i>R</i>)-pirrolidin-3-ilmetilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,98-7,79(s a, 1H), 7,14-7,00(m, 1H), 7,00-6,78(m, 4H), 6,61-6,45(s a, 1H), 4,18-3,90(m, 2H), 3,13-2,80(m, 3H), 2,70-2,57(m, 1H), 2,51-2,21(m, 2H), 1,94-1,80(m, 1H), 1,49-1,35(m, 1H)</p>
85	<p>(3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (<i>S</i>)-pirrolidin-3-ilmetilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,96-7,77(s a, 1H), 7,13-6,99(m, 1H), 6,99-6,76(m, 4H), 6,68-6,50(s a, 1H), 4,15-3,92(m, 2H), 3,16-2,90(s a, 3H), 2,90-2,30(m, 3H), 1,99-1,81(m, 1H), 1,53-1,35(m, 1H)</p>
86	<p>(5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (<i>R</i>)-pirrolidin-3-ilmetilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,77 (s, 1H), 7,44-7,40(m, 2H), 7,37-7,31(m, 2H), 7,20-7,13(m, 2H), 7,04(s, 1H), 6,85(s, 1H), 4,13-4,04(m, 2H), 2,78-2,62(m, 3H), 2,32(s, 3H), 2,16-2,09(m, 2H), 2,03(s, 1H), 1,79-1,70(m, 2H)</p>
87	<p>(3'-fluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (<i>R</i>)-pirrolidin-3-ilmetilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84 (s, 1H), 7,43-7,38(m, 1H), 7,17-7,08(m, 2H), 7,04-7,02(m, 2H), 7,01(s, 1H), 6,55(s, 1H), 4,08-3,97(m, 2H), 2,47-2,33(m, 3H), 2,32(s, 3H), 1,94-1,80(m, 2H), 1,51-1,40(m, 2H)</p>
88	<p>(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (<i>S</i>)-pirrolidin-2-ilmetilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,13-7,94(m, 1H), 7,41-7,23(m, 3H), 7,20-7,02(m, 4H), 6,75-6,57(s a, 1H), 4,23-4,04(m, 1H), 4,02-3,85(m, 1H), 3,47-3,30(m, 1H), 3,02-2,81(m, 2H), 2,57-2,25(s a, 1H), 1,95-1,59(m, 3H), 1,50-1,32(m, 1H)</p>

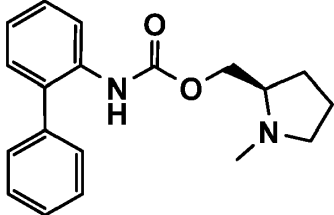
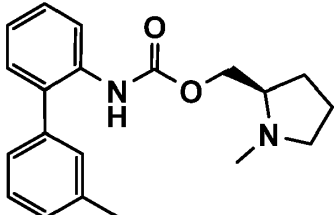
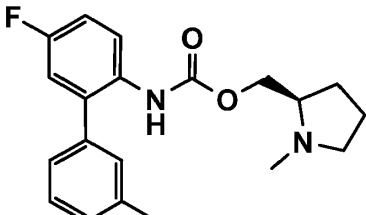
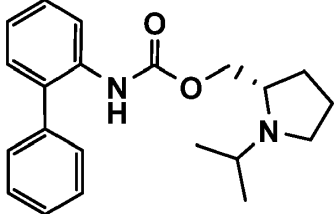
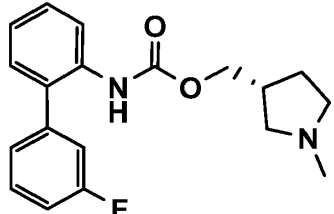
89	<p>[1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (<i>R</i>)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,13-7,94(s a, 1H), 7,55-7,27(m, 6H), 7, 26-7,03(m, 2H), 6,77-6,59(s a, 1H), 4,18-3,94(m, 2H), 3,00-2,57(m, 4H), 2,54-2,49(m, 1H), 2,47(s, 3H), 2,10-1,98(m, 1H) 1,67-1,55(m, 1H)</p>
90	<p>[1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (<i>S</i>)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,09-7,94 (s a, 1H), 7,56-7,31(m, 6H), 7,30-7,12(m, 2H), 6,86-6,72 (s a, 1H), 4,19-4,02(m, 1H), 3,41-3,05(m, 3H), 2,97-2,77(m, 2H) 2,74(s, 3H), 2,29-2,15(m, 1H), 1,89-1,74(m, 1H)</p>
91	<p>(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (<i>R</i>)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,08-7,95(s a, 1H), 7,42-7,33(m, 1H), 7,21-7,08(m, 2H), 6,98-6,79(m, 3H), 6,59-6,48(s a, 1H), 4,13-3,95(m, 2H), 2,69-2,43(m, 3H), 2,40-2,14(m, 5H), 2,05-1,90(m, 1H), 1,57-1,42(m, 1H)</p>
92	<p>(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (<i>S</i>)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,08-7,95(s a, 1H), 7,42-7,33(m, 1H), 7,21-7,08(m, 2H), 6,98-6,79(m, 3H), 6,59-6,48(s a, 1H), 4,13-3,95(m, 2H), 2,69-2,43(m, 3H), 2,40-2,14(m, 5H), 2,05-1,90(m, 1H), 1,57-1,42(m, 1H)</p>
93	<p>(5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (<i>S</i>)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,98(s, 1H), 7,49-7,39(m, 3H), 7,34-7,32(m, 2H), 7,06-7,01(m, 1H), 6,94-6,91(m, 1H), 6,49(s, 1H), 4,08-3,96(m, 2H), 2,61-2,57(m, 1H), 2,53-2,44(m, 3H), 2,30(s, 3H), 2,27-2,22(m, 1H), 1,98-1,89(m, 1H), 1,49-1,41(m, 1H)</p>

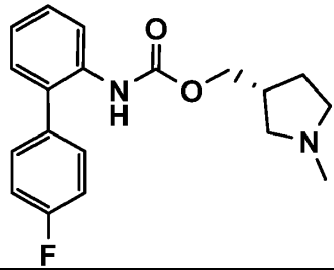
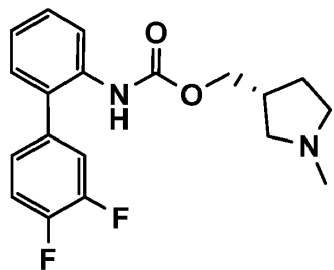
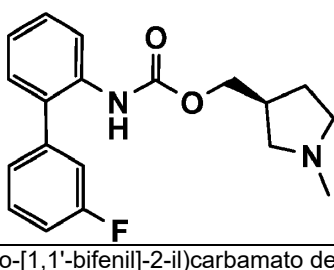
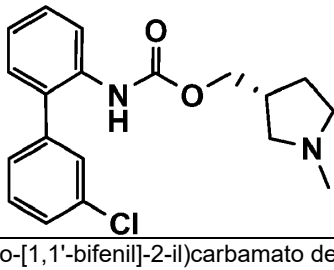
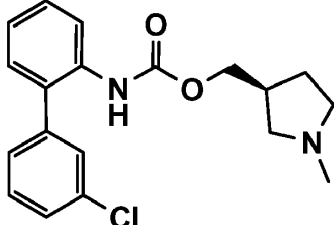
94	(5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} : \delta 7,97(\text{s}, 1\text{H}), 7,37-7,33(\text{m}, 1\text{H}), 7,30-7,21(\text{m}, 2\text{H}), 7,13-7,11(\text{m}, 1\text{H}), 7,04-7,00(\text{m}, 1\text{H}), 6,95-6,91(\text{m}, 1\text{H}), 6,58(\text{s}, 1\text{H}), 4,08-3,98(\text{m}, 2\text{H}), 2,71-2,66(\text{m}, 1\text{H}), 2,59-2,46(\text{m}, 3\text{H}), 2,46-2,33(\text{m}, 7\text{H}), 2,01-1,97(\text{m}, 1\text{H}), 1,55-1,48(\text{m}, 1\text{H})$
95	(3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} : \delta 7,97-7,81(\text{s a}, 1\text{H}), 7,13-7,01(\text{m}, 1\text{H}), 6,99-6,78(\text{m}, 4\text{H}), 6,57-6,41(\text{s a}, 1\text{H}), 4,13-3,94(\text{m}, 2\text{H}), 2,70-2,42(\text{m}, 4\text{H}), 2,05-2,88(\text{m}, 1\text{H}), 1,58-1,41(\text{m}, 4\text{H})$
96	(3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} : \delta 7,97-7,78(\text{s a}, 1\text{H}), 7,14-7,00(\text{m}, 1\text{H}), 6,99-6,78(\text{m}, 4\text{H}), 6,63-6,45(\text{s a}, 1\text{H}), 4,14-3,93(\text{m}, 2\text{H}), 2,71-2,42(\text{m}, 4\text{H}), 2,40-2,23(\text{s a}, 4\text{H}), 2,05-1,88(\text{m}, 1\text{H}), 1,59-1,41(\text{m}, 1\text{H})$
97	(5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} : \delta 7,89(\text{s}, 1\text{H}), 7,47-7,43(\text{m}, 2\text{H}), 7,39-7,31(\text{m}, 2\text{H}), 7,22-7,13(\text{m}, 2\text{H}), 7,02(\text{s}, 1\text{H}), 6,63(\text{s}, 1\text{H}), 4,09-4,01(\text{m}, 2\text{H}), 2,67-2,58(\text{m}, 3\text{H}), 2,52(\text{s}, 3\text{H}), 2,32(\text{s}, 3\text{H}), 2,11-2,01(\text{m}, 2\text{H}), 1,65-1,58(\text{m}, 2\text{H})$
98	(3'-fluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} : \delta 7,88(\text{s}, 1\text{H}), 7,44-7,38(\text{m}, 1\text{H}), 7,17-7,10(\text{m}, 2\text{H}), 7,09-7,05(\text{m}, 2\text{H}), 7,01(\text{s}, 1\text{H}), 6,55(\text{s}, 1\text{H}), 4,09-3,98(\text{m}, 2\text{H}), 2,38(\text{s}, 3\text{H}), 2,32(\text{s}, 3\text{H}), 2,61-2,40(\text{m}, 3\text{H}), 2,15-1,97(\text{m}, 2\text{H}), 1,56-1,51(\text{m}, 2\text{H})$

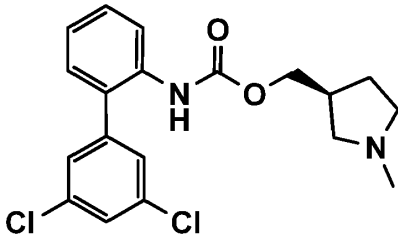
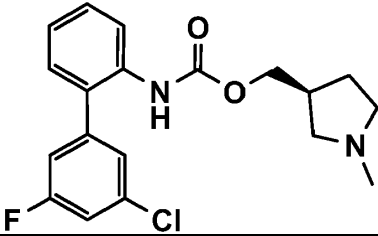
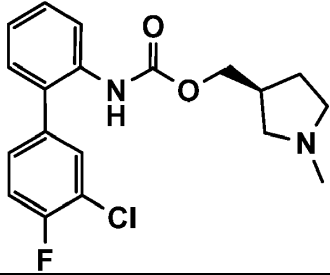
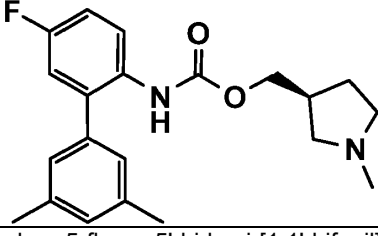
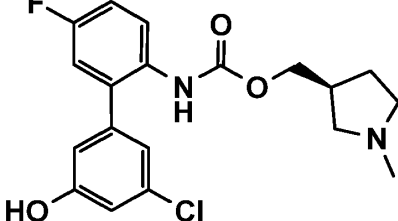
99	(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 8,13-7,96(m, 1H), 7,41-7,23(m, 3H), 7,20-7,02(m, 4H), 6,62-6,45(s a, 1H), 4,24-3,97(m, 2H), 3,10-2,96(m, 1H), 2,50-2,27(m, 4H), 2,27-2,13(m, 1H) 1,96-1,80(m, 1H), 1,80-1,51(m, 3H)
100	(3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 8,13-7,96(s a, 1H), 7,41-7,30(m, 2H), 7,30-7,03(m, 5H), 6,71-6,59(s a, 1H), 4,13-3,95(m, 2H), 2,72-2,59(m, 1H), 2,59-2,43(m, 3H), 2,40(s, 3H), 2,14-2,22(m, 4H) 2,06-1,87(m, 1H), 1,55-1,42(m, 1H)
101	(3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 8,15-7,99(s a, 1H), 7,46-7,29(m, 2H), 7,28-7,02(m, 5H), 6,74-6,58(s a, 1H), 4,15-3,93(m, 2H), 2,70-2,43(m, 4H), 2,40(s, 3H), 2,31(s, 3H), 2,15-2,17(m, 1H) 2,03-1,86(m, 1H), 1,57-1,40(m, 1H)
102	[1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (R)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 8,13-7,96(s a, 1H), 7,54-7,26(m, 6H), 7,25-7,02(m, 2H), 6,72-6,55(s a, 1H), 4,15-3,92(m, 2H), 2,91-2,69(m, 1H), 2,69-2,35(m, 5H), 2,33-2,17(m, 1H), 2,04-1,87(m, 1H) 1,60-1,42(m, 1H), 1,00(t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$ )
103	[1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (S)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 8,15-7,97 (s a, 1H), 7,55-7,27(m, 6H), 7,24-7,05(m, 2H), 6,72-6,59 (s a, 1H), 4,14-3,94 (m, 2H), 2,92-2,71(s a, 1H), 2,71-2,39(m, 5H), 2,38-2,22(m, 1H), 2,04-1,86(m, 1H), 1,59-1,44(m, 1H), 1,11(t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$ )

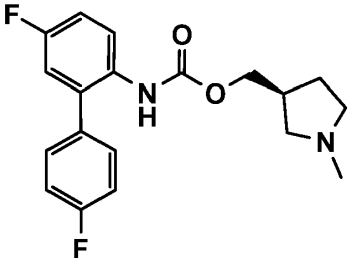
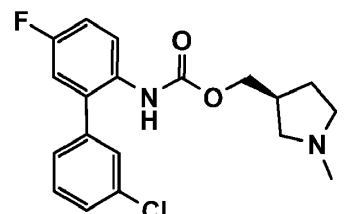
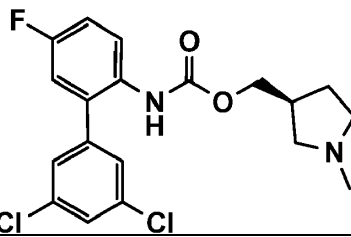
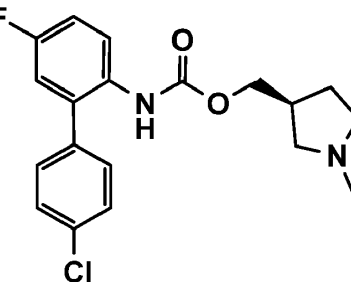
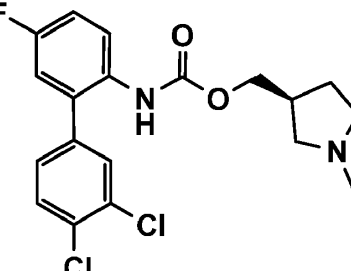
104	(3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,13-8,00(s a, 1H), 7,42-7,27(m, 2H), 7,25-7,03(m, 5H), 6,69-6,59(s a, 1H), 4,13-3,95(m, 2H), 2,80-2,68(m, 1H), 2,68-2,32(m, 9H) 2,30-2,17(m, 1H), 2,03-1,89(m, 1H), 1,58-1,41(m, 1H), 1,18-1,04(t, 3H, $J=7,6\text{Hz}$ )
105	(3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,13-7,99(m, 1H), 7,43-7,27(m, 2H), 7,27-7,02(m, 5H), 6,72-6,58(s a, 1H), 4,13-3,94(m, 2H), 2,89-2,66(m, 1H), 2,66-3,15(m, 9H), 2,06-1,87(m, 1H), 1,57-1,40(m, 1H), 1,09(t, 3H, $J=7,6\text{Hz}$ )
106	[1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (S)-(1-etilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,15-8,01(m, 1H), 7,54-7,26(m, 6H), 7,22-7,05(m, 2H), 6,72-6,58(s a, 1H), 4,22-4,07(m, 1H), 4,07-3,93(m, 1H), 3,21-3,02(m, 1H), 2,92-2,59(m, 2H), 2,41-2,12(m, 2H) 1,95-1,50(m, 5H), 1,08(t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$ )
107	[1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (S)-(1-isobutilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,18-8,02(m, 1H), 7,53-7,27(m, 6H), 7,22-7,03(m, 2H), 6,69-6,54(s a, 1H), 4,18-3,83(m, 2H), 3,15-2,95(s a, 1H), 2,71-2,53(s a, 1H), 2,48-2,30(m, 1H), 2,23-2,02 (m, 2H), 1,92-1,45(m, 5H), 0,84(t, 6H, $J=6,8\text{Hz}$ )
108	(3',5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,85(s, 1H), 7,46-7,41(m, 1H), 7,15-7,03(m, 4H), 6,96-6,93(m, 1H), 4,11-4,03(m, 2H), 2,92-2,90(m, 1H), 2,82-2,68(m, 2H), 2,42(s, 3H), 2,12-2,10(m, 2H), 1,71-1,69(m, 2H)

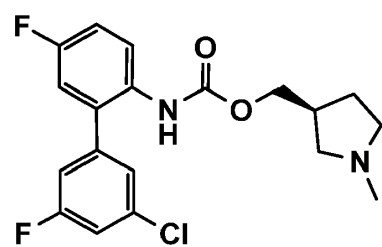
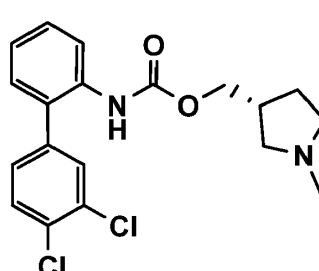
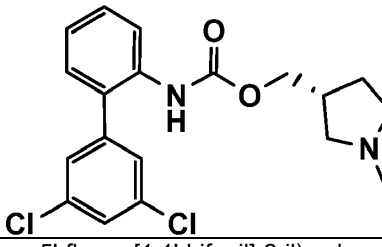
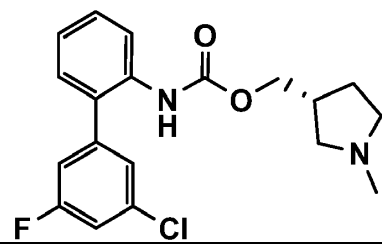
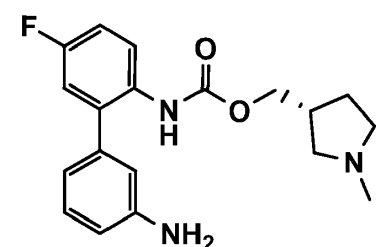


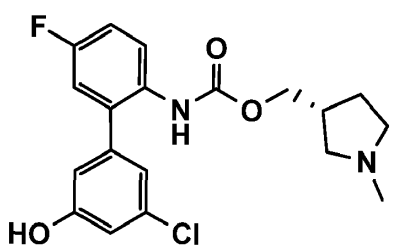
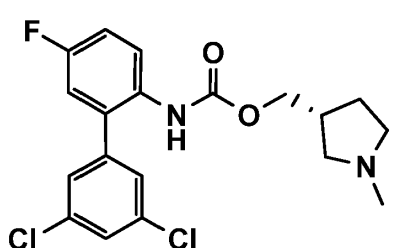
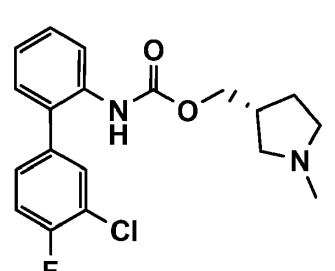
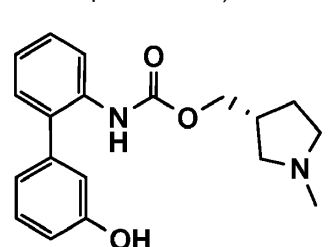
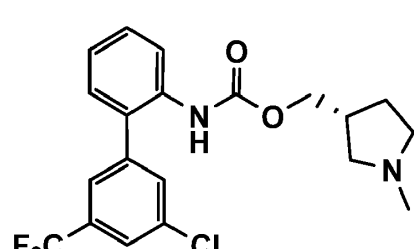
109	<p>[1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (<i>R</i>)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,18-7,99(m, 1H), 7,49-7,27(m, 6H), 7,22-7,15(m, 1H), 7,15-7,06(m, 1H), 6,72-6,60(s a, 1H), 4,24-3,98(m, 2H), 3,10-2,95(m, 1H), 2,52-2,40(m, 1H), 2,35(s, 3H) 2,26-2,12(m, 1H), 1,97-1,50(m, 4H)</p>
110	<p>(3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (<i>R</i>)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,18-7,97(s a, 1H), 7,41-7,28(m, 2H), 7,23-7,01(m, 5H), 6,78-6,62(s a, 1H), 4,12-3,97(m, 2H), 3,05-2,90(m, 1H), 2,52-2,11(m, 8H), 1,95-1,47(m, 4H)</p>
111	<p>(5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (<i>R</i>)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00(s, 1H), 7,34-7,31(m, 1H), 7,21-7,19(m, 1H), 7,12-7,06(m, 2H), 7,04-6,99(m, 1H), 6,92-6,89(m, 1H), 6,59(s, 1H), 4,18-4,04(m, 2H), 3,06-3,02(m, 1H), 2,38(s, 3H), 2,35(s, 3H), 2,22-2,15(m, 2H), 1,92-1,76(m, 2H), 1,68-1,54(m, 2H)</p>
112	<p>[1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (<i>S</i>)-(1-isopropilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,15-8,01(m, 1H), 7,51-7,27(m, 6H), 7,21-7,06(m, 2H), 6,69-6,56(s a, 1H), 4,12-4,00(m, 1H), 3,87-3,76(m, 1H), 3,04-2,78(m, 3H) 2,53-2,40(m, 1H), 1,80-1,62(m, 4H), 1,08(d, 3H, <i>J</i>=6,4Hz), 0,99(d, 3H, <i>J</i>=6,4Hz)</p>
113	<p>(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (<i>R</i>)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,13-7,98(m, 1H), 7,50-7,31(m, 2H), 7,21-7,00(m, 5H), 6,62-6,49(s a, 1H), 4,14-3,95(m, 2H), 2,75-2,42(m, 4H) 2,42-2,22(m, 4H), 2,03-1,87(m, 1H), 1,58-1,42(m, 1H)</p>

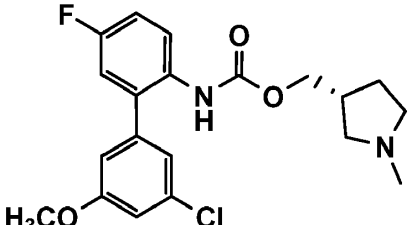
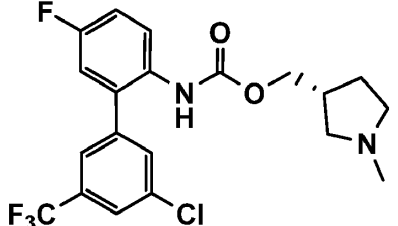
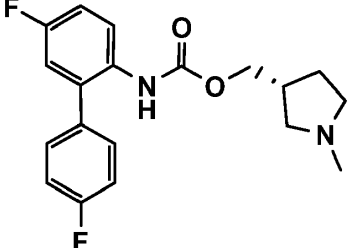
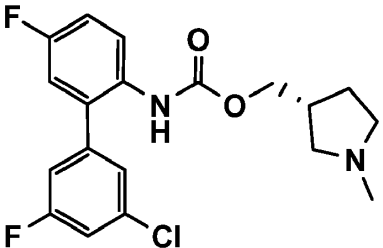
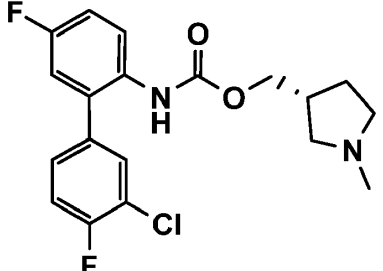
114	(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,11-7,97(s a, 1H), 7,42-7,27(m, 3H), 7,01-7,03(m, 4H), 6,57-6,42(s a, 1H), 4,13-3,92(m, 2H), 2,70-2,41(m, 4H), 2,41-2,20(m, 4H), 2,06-1,94(m, 1H), 1,56-1,41(m, 1H)
115	(3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$ 8,02-8,01(m, 1H), 7,38-7,06(m, 5H), 6,47(s, 1H), 4,09-3,98(m, 2H), 2,62-2,58(t, 1H, $J=17,2\text{Hz}$ ), 2,55-2,46(m, 3H), 2,37-2,25(m, 4H), 2,04-1,91(m, 2H), 1,51-1,43(m, 1H)
116	(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} : \delta$ 8,12-7,98(s a, 1H), 7,50-7,31(m, 2H), 7,24-7,02(m, 5H), 6,70-6,54(s a, 1H), 4,16-3,97(m, 2H), 2,77-2,65(m, 1H) 2,64-2,47(m, 3H), 2,45-2,28(m, 4H), 2,06-1,93(m, 1H), 1,60-1,9,3(m, 1H),
117	(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,08-7,93(s a, 1H), 7,47-7,27(m, 4H), 7,21-7,05(m, 3H), 6,67-6,53(s a, 1H), 4,15-3,93(m, 2H), 2,80-2,50(m, 4H), 2,50-2,24(s a, 4H), 2,09-1,92(m, 1H), 1,62-1,46(m, 1H)
118	(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,07-7,92(s a, 1H), 7,42-7,31(m, 4H), 7,27-7,21(m, 1H), 7,20-7,09(m, 2H), 6,66-6,56(s a, 1H), 4,13-3,97(m, 2H), 2,85-2,53(m, 4H), 2,52-2,35(m, 4H), 2,08-1,97(m, 1H), 1,63-1,52(m, 1H)

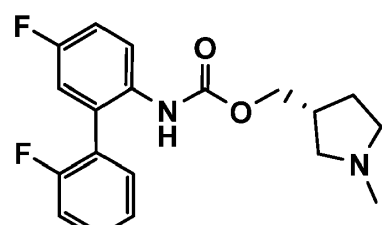
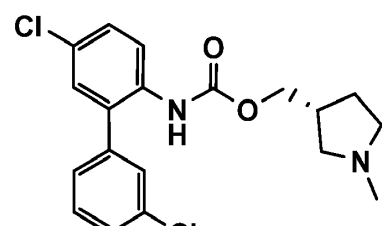
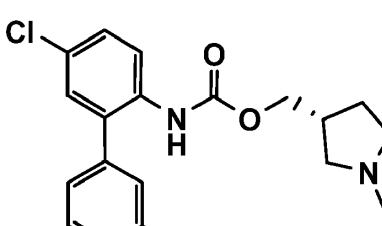
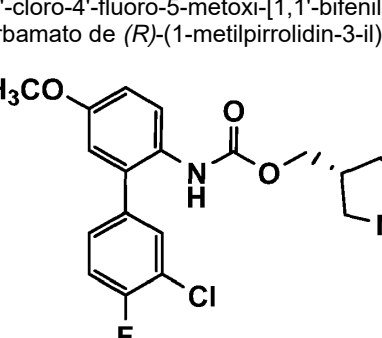
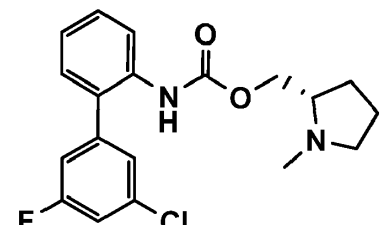
119	(3',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,02-7,83(s a, 1H), 7,48-7,32(m, 2H), 7,33-7,21(m, 2H), 7,20-7,08(m, 2H), 6,77-6,56(s a, 1H), 4,15-3,95(m, 2H), 2,80-2,54(m, 4H) 2,54-2,30(m, 4H), 2,12-1,92(m, 1H), 1,67-1,49(m, 1H)
120	(3'-cloro-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,03-7,89(s a, 1H), 7,45-7,33(m, 1H), 7,23-7,07(m, 4H), 7,05-6,95(m, 1H), 6,72-6,56(s a, 1H), 4,16-3,96(m, 2H), 2,78-2,50(m, 4H) 2,50-2,29(m, 4H), 2,10-1,92(m, 1H), 1,65-1,47(m, 1H)
121	(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,06-7,96(s a, 1H), 7,49-7,32(m, 2H), 7,25-7,19(m, 2H), 7,18-7,10(m, 2H), 6,65-6,47(s a, 1H), 4,17-3,95(m, 2H), 2,78-2,50(m, 4H) 2,50-2,25(m, 4H), 2,08-1,91(m, 1H), 1,62-1,47(m, 1H)
122	(5-fluoro-3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,03-7,88(s a, 1H), 7,05-6,96(m, 2H), 6,95-6,87(m, 3H), 6,64-6,58(s a, 1H), 4,12-3,92(m, 2H), 2,68-2,57(m, 1H) 2,57-2,43(m, 3H), 2,34(s, 6H), 2,33-2,15(m, 4H), 2,00-1,77(m, 1H), 1,55-1,45(m, 1H)
123	(3'-cloro-5'-fluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,77-7,60(s a, 1H), 7,13-6,86(m, 3H), 6,79(s, 1H), 6,70(s, 1H), 6,53(s, 1H), 5,03-4,50(s a, 1H), 4,33-4,18(m, 1H), 4,18-3,98(m, 1H), 3,08-2,95(s a, 1H), 2,95-2,78(s a, 1H) 2,70-2,31(m, 5H), 2,08-1,90(s a, 1H), 1,90-1,70(s a, 1H)

124	(4',5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,00-7,85(s a, 1H), 7,38-7,25(m, 2H), 7,20-7,19(m, 2H), 7,03(td, 1H, $J=8,4\text{Hz, } 2,8\text{Hz}$ ), 6,90(dd, 1H, $J=8,8\text{Hz, } 2,8\text{Hz}$ ), 6,51-6,39(s a, 1H), 4,12-3,90(m, 2H), 2,63-2,55(m, 1H) 2,55-2,39(m, 3H), 2,37-2,18(m, 4H), 1,99-1,85(m, 1H), 1,54-1,38(m, 1H)
125	(3'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,02-7,81(s a, 1H), 7,53-7,30(m, 3H), 7,26-7,19(m, 1H), 7,05(td, 1H, $J=8,0\text{Hz, } 2,8\text{Hz}$ ), 6,91(dd, 1H, $J=8,8\text{Hz, } 2,8\text{Hz}$ ), 6,54-6,45(s a, 1H), 4,13-3,86(m, 2H), 2,65-2,54(m, 1H) 2,54-2,42(m, 3H), 2,37-2,19(m, 4H), 2,00-1,86(m, 1H), 1,55-1,37(m, 1H)
126	(3',5'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,92-7,76(s a, 1H), 7,42-7,36(m, 1H), 7,28-7,17(m, 2H), 7,06(td, 1H, $J=8,8\text{Hz, } 2,8\text{Hz}$ ), 6,90(dd, 1H, $J=8,8\text{Hz, } 2,8\text{Hz}$ ), 6,51-6,39(s a, 1H), 4,12-3,90(m, 2H), 2,63-2,55(m, 1H) 2,55-2,39(m, 3H), 2,37-2,18(m, 4H), 2,00-1,85(m, 1H), 1,54-1,38(m, 1H)
127	(4'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,98-7,82(s a, 1H), 7,49-7,38(m, 2H), 7,34-7,20(m, 2H), 7,03(td, 1H, $J=8,4\text{Hz, } 2,8\text{Hz}$ ), 6,90(dd, 1H, $J=8,8\text{Hz, } 2,8\text{Hz}$ ), 6,60-6,49(s a, 1H), 4,14-3,87(m, 2H), 2,66-2,59(m, 1H) 2,59-2,45(m, 3H), 2,42-2,15(m, 4H), 2,04-1,89(m, 1H), 1,57-1,42(m, 1H)
128	(3',4'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,86-7,65(s a, 1H), 7,58-7,39(m, 2H), 7,26-7,16(m, 1H), 7,04(td, 1H, $J=8,4\text{Hz, } 3,2\text{Hz}$ ), 6,89(dd, 1H, $J=8,8\text{Hz, } 3,2\text{Hz}$ ), 6,89-6,79(s a, 1H), 4,15-3,94(m, 2H), 2,90-2,73(m, 2H) 2,73-2,54(m, 3H), 2,52-2,19(m, 3H), 2,14-1,96(m, 1H), 1,70-1,54(m, 1H)

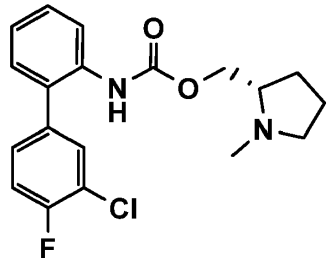
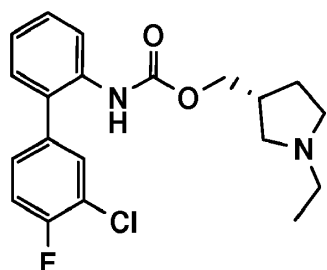
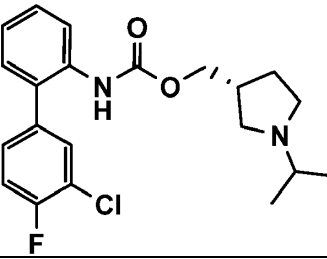
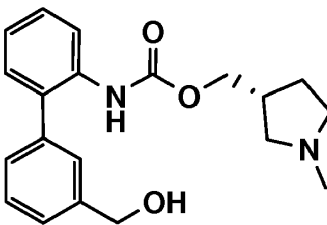
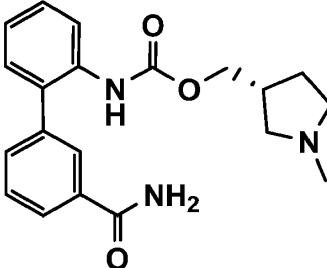
129	(3'-cloro-5,5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,97-7,76(s a, 1H), 7,18-7,02(m, 3H), 7,03-6,86(m, 2H), 6,54-6,42(s a, 1H), 4,03-3,85(m, 2H), 2,65-2,57(m, 1H) 2,57-2,41(m, 3H), 2,37-2,18(m, 4H), 2,02-1,87(m, 1H), 1,55-1,41(m, 1H)
130	(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$ 8,01-7,99(m, 1H), 7,54-7,51(d, 1H, $J=8\text{Hz}$ ), 7,46(m, 1H), 7,38-7,34(m, 1H), 7,21-7,11(m, 2H), 6,46(s, 1H), 4,09-3,98(m, 2H), 2,63-2,59(t, 1H, $J=17,2\text{Hz}$ ), 2,54-2,47(m, 3H), 2,36-2,26(m, 4H), 2,00-1,93(m, 1H), 1,50-1,45(m, 1H)
131	(3',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$ 8,01-7,97(m, 1H), 7,43-7,35(m, 2H), 7,26-7,25(m, 2H), 7,18-7,11(m, 2H), 6,46(s, 1H), 4,10-3,99(m, 2H), 2,67-2,61(t, 1H, $J=17,2\text{Hz}$ ), 2,57-2,50(m, 3H), 2,38-2,28(m, 4H), 2,01-1,93(m, 1H), 1,52-1,48(m, 1H)
132	(3'-cloro-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$ 8,01-7,99(m, 1H), 7,39-7,35(m, 1H), 7,18-7,11(m, 3H), 6,99-6,97(m, 1H), 6,48(s, 1H), 4,10-3,99(m, 2H), 2,63-2,59(t, 1H, $J=17,2\text{Hz}$ ), 2,53-2,48(m, 3H), 2,36-2,27(m, 4H), 2,00-1,92(m, 1H), 1,51-1,46(m, 1H)
133	(5-fluoro-3'-amino-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$ 8,03(m, 1H), 7,25-7,21(m, 1H), 7,03-6,98(m, 1H), 6,92-6,90(m, 1H), 6,72-6,61(m, 3H), 4,08-3,97(m, 2H), 3,80(s, 1H), 2,66-2,62(t, 1H, $J=17,2\text{Hz}$ ), 2,53-2,46 (m, 3H), 2,33-2,28(m, 4H), 2,01-1,93(m, 1H), 1,51-1,48(m, 1H)

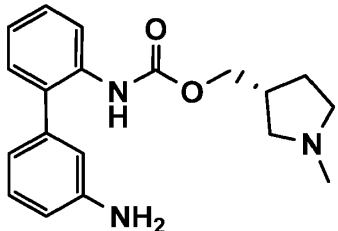
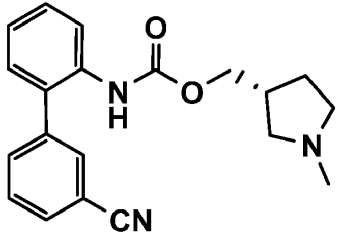
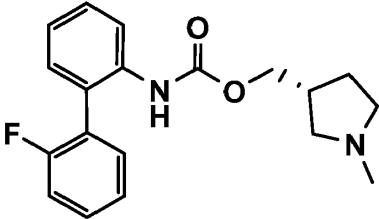
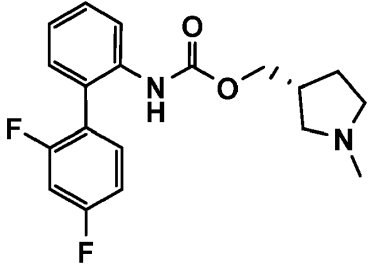
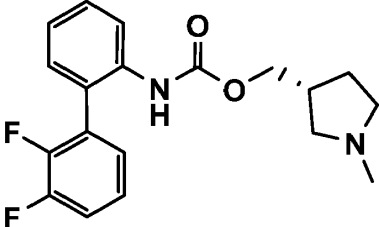
134	(3'-cloro-5-fluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ $\delta$ 7,67(m, 1H), 7,06-7,01(m, 1H), 6,97-6,94(m, 3H), 6,73-6,72(m, 1H), 6,54(s, 1H), 4,35-4,05(m, 2H), 3,01-3,00(m, 1H), 2,89-2,88(m, 1H), 2,59-2,57(m, 2H), 2,47-2,41(m, 4H), 1,97-1,96(m, 1H), 1,80(m, 1H)
135	(3',5'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ $\delta$ 7,85(s, 1H), 7,41-7,40(t, 1H, $J=4,0\text{Hz}$ ), 7,23(s, 2H), 7,10-7,05(m, 2H), 6,93-6,90(m, 2H), 6,36(s, 1H), 4,09-3,99(m, 2H), 2,63-2,59(t, 1H, $J=17,2\text{Hz}$ ), 2,56-2,45(m, 3H), 2,32-2,28(m, 4H), 2,01-1,93(m, 1H), 1,50-1,46(m, 1H)
136	(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ $\delta$ 8,03-7,98(m, 1H), 7,41-7,34(m, 2H), 7,26-7,21(m, 2H), 7,17-7,10(m, 2H), 6,49(s, 1H), 4,09-3,98(m, 2H), 2,63-2,59(t, 1H, $J=17,2\text{Hz}$ ), 2,51-2,46(m, 3H), 2,36-2,26(m, 4H), 2,00-1,91(m, 1H), 1,51-1,46(m, 1H)
137	(3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ $\delta$ 7,95-7,81(m, 1H), 7,40-7,19(m, 3H), 7,18-7,06(m, 1H), 6,89-6,65(m, 4H), 4,34-4,18(m, 1H), 4,09-3,94(m, 1H), 2,89-2,51(m, 5H), 2,42(s, 3H), 2,07-1,95(m, 1H), 1,78-1,60(m, 1H)
138	(3'-cloro-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ $\delta$ 7,96-7,94(m, 1H), 7,63(s, 1H), 7,55-7,52(m, 2H), 7,42-7,37(m, 2H), 7,21-7,17(m, 2H), 6,40(s, 1H), 4,09-3,99(m, 2H), 2,64-2,60(t, 1H, $J=17,2\text{Hz}$ ), 2,55-2,47(m, 3H), 2,36-2,31(m, 4H), 2,00-1,91(m, 1H), 1,51-1,46(m, 1H)

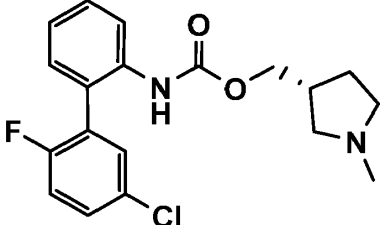
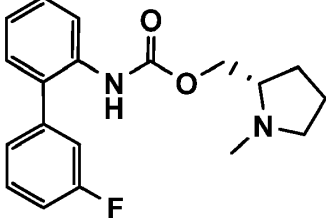
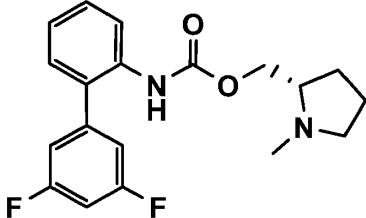
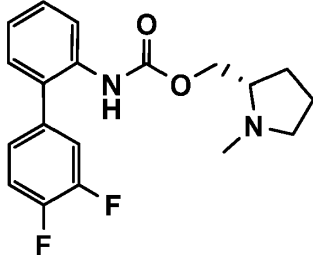
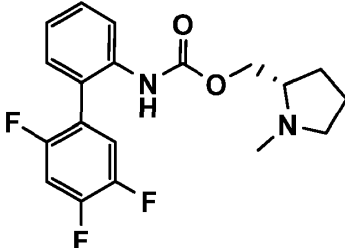
139	<p>(3'-cloro-5-fluoro-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta</math> 7,97(m, 1H), 7,07-7,03(m, 1H), 6,94-6,89(m, 2H), 6,74-6,73(m, 1H), 6,45(s, 1H), 4,08-3,99(m, 2H), 3,83-3,79(m, 3H), 2,63-2,59(t, 1H, <math>J=17,2\text{Hz}</math>), 2,54-2,47(m, 3H), 2,36-2,27(m, 4H), 2,00-1,91(m, 1H), 1,49-1,45(m, 1H)</p>
140	<p>(3'-cloro-5-fluoro-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta</math> 7,82(m, 1H), 7,65(s, 1H), 7,54-7,51(m, 2H), 7,13-7,08(m, 1H), 6,96-6,93(m, 2H), 6,34(s, 1H), 4,07-3,97(m, 2H), 2,60-2,56(t, 1H, <math>J=17,2\text{Hz}</math>), 2,53-2,43(m, 3H), 2,34-2,35(m, 4H), 1,98-1,90(m, 1H), 1,49-1,44(m, 1H)</p>
141	<p>(4',5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta</math> 7,93(m, 1H), 7,31-7,29(m, 2H), 7,23-7,13(m, 2H), 7,06-7,01(m, 1H), 6,91-6,89(m, 1H), 6,42(s, 1H), 4,07-3,96(m, 2H), 2,61-2,56(t, 1H, <math>J=17,2\text{Hz}</math>), 2,53-2,43(m, 3H), 2,35-2,25(m, 4H), 2,00-1,89(m, 1H), 1,51-1,41(m, 1H)</p>
142	<p>(3'-cloro-5,5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta</math> 7,85(m, 1H), 7,14-7,13(m, 2H), 7,10-7,05(m, 1H), 6,98-6,96(m, 1H), 6,93-6,90(m, 1H), 6,43(s, 1H), 4,09-3,99(m, 2H), 2,65-2,60(t, 1H, <math>J=17,2\text{Hz}</math>), 2,55-2,47(m, 3H), 2,36-2,31(m, 4H), 2,02-1,95(m, 1H), 1,52-1,47(m, 1H)</p>
143	<p>(3'-cloro-4',5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)} \delta</math> 7,85(m, 1H), 7,40-7,38(m, 1H), 7,26-7,19(m, 2H), 7,08-7,03(m, 1H), 6,91-6,88(m, 1H), 6,34(s, 1H), 4,08-3,97(m, 2H), 2,61-2,57(t, 1H, <math>J=17,2\text{Hz}</math>), 2,55-2,47(m, 3H), 2,36-2,25(m, 4H), 2,00-1,90(m, 1H), 1,51-1,44(m, 1H)</p>

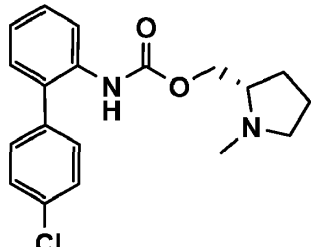
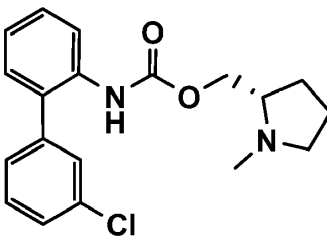
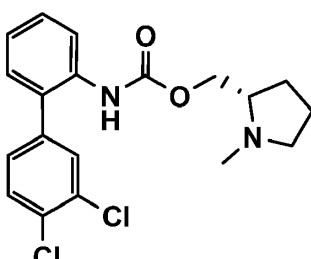
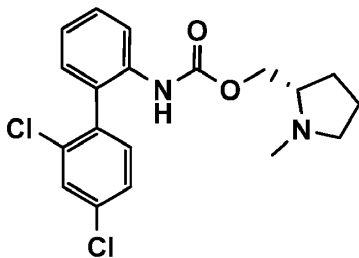
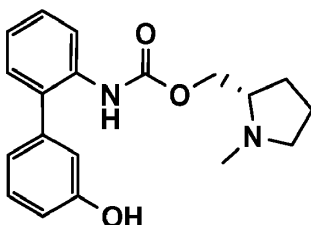
144	(2',5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,05(m, 1H), 7,44-7,40(m, 1H), 7,31-7,23(m, 2H), 7,21-7,17(m, 2H), 6,98-6,96(m, 1H), 4,13-4,07(m, 2H), 3,10-3,08(m, 1H), 2,49-2,45(m, 1H), 2,39(s, 3H), 2,29-2,21(m, 1H), 1,95-1,59(m, 4H)
145	(3',5-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,87-7,85(m, 1H), 7,55-7,17(m, 5H), 6,99(m, 1H), 6,55(s, 1H), 4,11-4,02(m, 2H), 3,06-3,02(m, 2H), 2,95-2,89(m, 1H), 2,85-2,81(m, 1H), 2,76-2,66(m, 1H), 2,62(s, 3H), 2,18-2,09(m, 1H), 1,78-1,69(m, 1H)
146	(3',5-dicloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,86-7,83(m, 1H), 7,53-7,15(m, 4H), 6,99(m, 1H), 6,50(s, 1H), 4,10-4,02(m, 2H), 3,05-3,02(m, 2H), 2,97-2,90(m, 1H), 2,84-2,82(m, 1H), 2,77-2,67(m, 1H), 2,60(s, 3H), 2,18-2,10(m, 1H), 1,79-1,69(m, 1H)
147	(3'-cloro-4'-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,70(s, 1H), 7,44-7,42(d, 1H, J=7,2Hz), 7,26-7,20(m, 2H), 6,93-6,90(m, 1H), 6,75(m, 1H), 6,66(s, 1H), 4,15-4,00(m, 2H), 3,81(s, 3H), 3,42-3,40(m, 1H), 2,81-2,47(m, 2H), 2,34(s, 3H), 2,06-1,60(m, 4H)
148	(3'-cloro-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,92(s, 1H), 7,43-7,27(m, 2H), 7,23-7,08(m, 3H), 7,03-6,95(m, 1H), 6,79(s, 1H), 4,33-4,19(m, 2H), 3,28-3,26(m, 1H), 2,75(m, 1H), 2,49-2,28(m, 4H), 1,98-1,59(m, 4H)

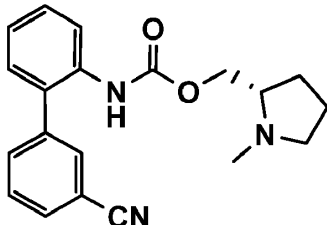
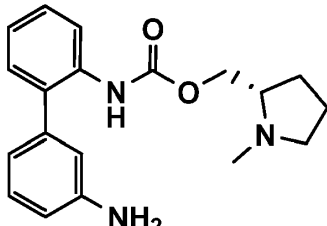
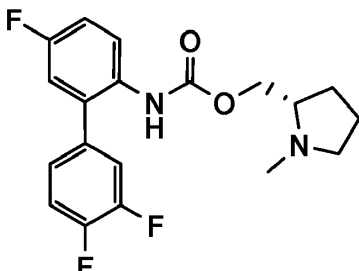
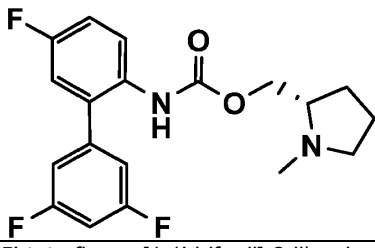
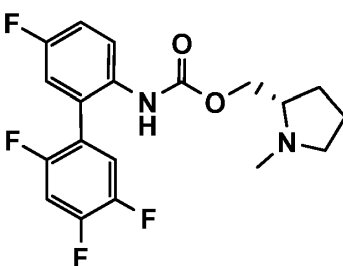


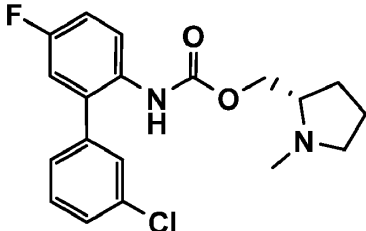
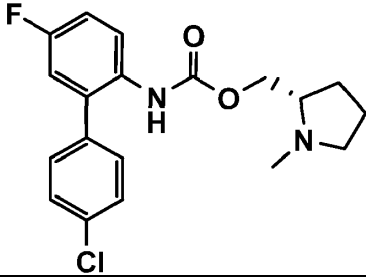
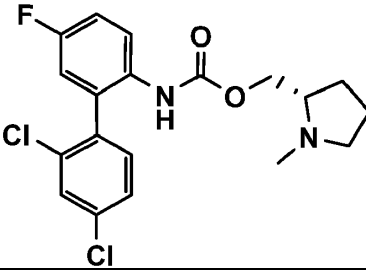
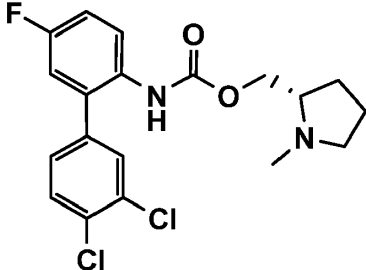
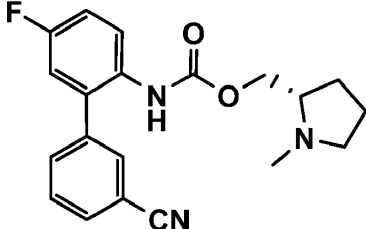
149	(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$ $\delta$ 7,90(s, 1H), 7,39-7,31(m, 2H), 7,22-7,05(m, 3H), 7,03-6,97(m, 1H), 6,72(s, 1H), 4,26-4,11(m, 2H), 3,19-3,14(m, 1H), 2,70-2,64(m, 1H), 2,42-2,30(m, 4H), 1,99-1,58(m, 4H)
150	(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$ : $\delta$ 7,97(s, 1H), 7,41-7,33(m, 2H), 7,23-7,21(m, 2H), 7,16-7,10(m, 2H), 6,60(s, 1H), 4,10-4,01(m, 2H), 2,74-2,72(m, 1H), 2,65-2,45 (m, 5H), 2,37-2,34(m, 1H), 2,02-1,93(m, 1H), 1,57-1,49(m, 1H), 1,11(t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$ )
151	(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-isopropilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$ : $\delta$ 7,95(s, 1H), 7,41-7,34(m, 2H), 7,23-7,21(m, 2H), 7,18-7,12(m, 2H), 6,68(s, 1H), 4,14-4,04(m, 2H), 3,07-3,05(m, 1H), 2,93-2,90(m, 1H), 2,76-2,74(m, 1H), 2,67-2,64(m, 2H), 2,09-2,02(m, 1H), 1,70-1,65(m, 2H), 1,23(s, 6H)
152	(3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3)$ : $\delta$ 8,10-7,92(s a, 1H), 7,57-6,90(m, 7H), 4,71(s, 1H), 4,21-3,91(m, 3H), 2,73-2,16(m, 9H) 2,08-1,84(m, 1H), 1,64-1,39(m, 1H)
153	(3'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (DMSO)}$ : $\delta$ 8,78(s, 1H), 8,20-7,78(m, 3H), 7,78-7,20(m, 7H), 3,99-3,65(s a, 2H), 3,55-3,26(s a, 1H), 2,60-1,97(m, 7H), 1,88-1,63(s a, 1H), 1,41-1,14(s a, 1H)

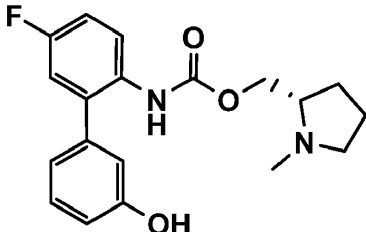
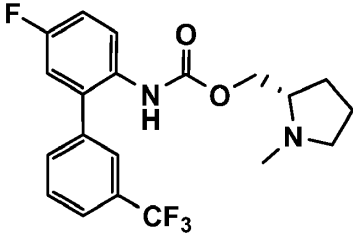
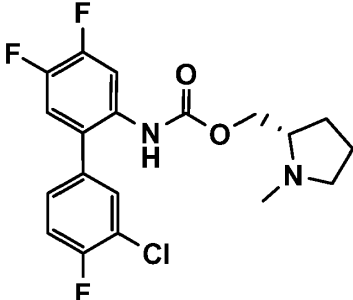
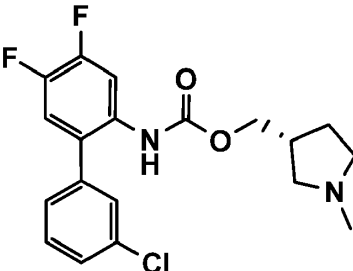
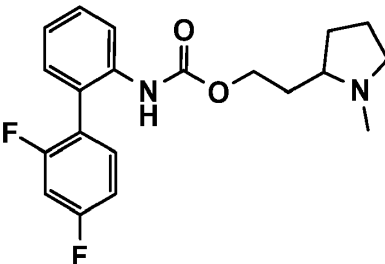
154	(3'-amino-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de ( <i>R</i> )-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,15-8,00(s a, 1H), 7,43-7,13(m, 3H), 7,12-6,99(m, 1H), 6,82-6,55(m, 4H), 4,18-3,93(m, 2H), 3,87-3,67(s a, 2H), 2,72-2,41(m, 4H) 2,41-2,19(m, 4H), 2,03-1,83(m, 1H), 1,55-1,40(m, 1H)
155	(3'-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de ( <i>R</i> )-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,03-7,85(m, 1H), 7,74-7,50(m, 4H), 7,47-7,32(m, 1H), 7,26-7,08(m, 2H), 6,71-6,47(s a, 1H), 4,15-3,90(m, 2H), 2,77-2,48(m, 4H), 2,48-2,25(s a, 4H), 2,09-1,88(m, 1H), 1,63-1,44(m, 1H)
156	(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de ( <i>R</i> )-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,98(m, 1H), 7,43-7,38(m, 3H), 7,31-7,29(m, 1H), 7,26-7,25(m, 1H), 7,23-7,16(m, 2H), 6,48(s, 1H), 4,11-4,02(m, 2H), 2,94-2,80(m, 1H), 2,51-2,48(m, 1H), 2,44(s, 3H), 2,14-2,01(m, 1H), 1,89-1,55(m, 4H)
157	(2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de ( <i>R</i> )-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,91(m, 1H), 7,39-7,36(m, 1H), 7,30-7,26(m, 1H), 7,19-7,17(m, 2H), 7,00-6,97(m, 2H), 6,95-6,92(m, 1H), 6,70(s, 1H), 4,12-4,06(m, 2H), 3,00-2,97(m, 1H), 2,75-2,70(m, 1H), 2,60(s, 3H), 2,18-2,14(m, 1H), 1,90-1,52(m, 4H)
158	(2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de ( <i>R</i> )-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,84(m, 1H), 7,41-7,39(m, 1H), 7,23-7,17(m, 4H), 7,09-7,07(m, 1H), 4,18-4,11(m, 2H), 3,27-3,14(m, 1H), 2,89-2,85(m, 1H), 2,74(s, 3H), 2,28-2,23(m, 1H), 1,93-1,48(m, 4H)

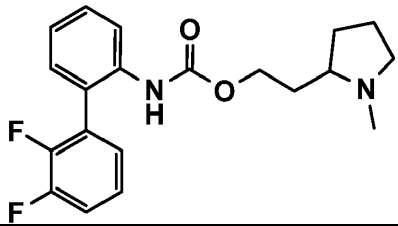
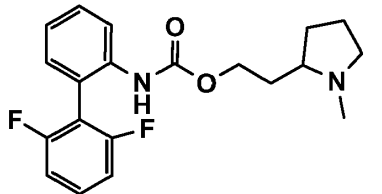
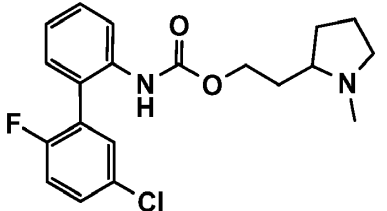
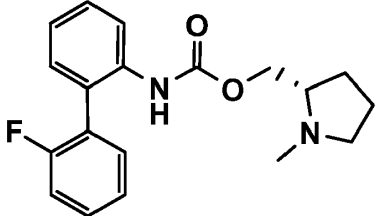
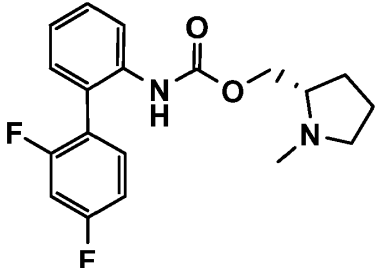
159	(3'-cloro-6'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,94(m, 1H), 7,55-7,42(m, 1H), 7,30-7,22(m, 2H), 7,19-7,15(m, 2H), 7,04-7,00(m, 1H), 4,20-4,08(m, 2H), 3,29-3,17(m, 1H), 2,88-2,85(m, 1H), 2,54(s, 3H), 2,33-2,28(m, 1H), 2,01-1,66(m, 4H)
160	(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,10-8,03(m, 1H), 7,36-7,02(m, 6H), 6,89-6,85(m, 1H), 6,63(s, 1H), 4,22-4,02(m, 2H), 3,07-2,98(m, 1H), 2,51-2,41(m, 1H), 2,39(s, 3H), 2,49-2,14(m, 1H), 1,96-1,52(m, 4H)
161	(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,02-8,00(m, 1H), 7,37-7,25(m, 2H), 7,17-7,08(m, 2H), 6,90-6,78(m, 2H), 6,60(s, 1H), 4,23-4,03(m, 2H), 3,08-2,99(m, 1H), 2,51-2,36(m, 1H), 2,34(s, 3H), 2,29-2,15(m, 1H), 1,99-1,54(m, 4H)
162	(3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,10-8,08(d, 1H, $J=8,0\text{Hz}$ ), 7,39-7,10(m, 3H), 6,92-6,83(m, 1H), 6,66-6,61(m, 1H), 6,59(s, 1H), 6,52-6,48(m, 1H), 4,28-4,08(m, 2H), 3,14-3,07(m, 1H), 2,59-2,47(m, 1H), 2,38(s, 3H), 2,33-2,21(m, 1H), 2,02-1,58(m, 4H)
163	(2',4',5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,11-8,09(d, 1H, $J=8,0\text{Hz}$ ), 7,33-7,23(m, 2H), 7,18-7,14(m, 1H), 7,13-7,10(m, 1H), 6,91-6,87(m, 1H), 6,48(s, 1H), 4,26-4,06(m, 2H), 3,12-3,08(m, 1H), 2,53-2,43(m, 1H), 2,37(s, 3H), 2,30-2,20(m, 1H), 1,98-1,63(m, 4H)

164	(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,02-8,00(d, 1H, $J=7,6\text{Hz}$ ), 7,30-7,23(m, 2H), 7,21-7,09(m, 1H), 7,06-7,04(d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$ ), 6,77-6,75(d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$ ), 6,60(s, 1H), 4,28-4,08(m, 2H), 3,13-3,06(m, 1H), 2,57-2,45(m, 1H), 2,38(s, 3H), 2,33-2,22(m, 1H), 1,99-1,59(m, 4H)
165	(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,12-7,99(m, 1H), 7,49-7,28(m, 4H), 7,28-7,02(m, 3H), 6,62-6,49 (s a, 1H), 4,26-3,99(m, 2H), 3,12-2,98(m, 1H), 2,53-2,40(m, 1H), 2,36(s, 3H), 2,27-2,14(m, 1H), 1,98-1,81(m, 1H) 1,80-1,55(m, 2H)
166	(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,10-8,08(d, 1H, $J=8,0\text{Hz}$ ), 7,65-7,61(dd, 2H, $J=12,0\text{Hz}$ ), 7,55-7,42(m, 3H), 7,19-7,10(m, 1H), 6,57(s, 1H), 4,27-4,07(m, 2H), 3,13-3,05(m, 1H), 2,57-2,47(m, 1H), 2,38(s, 3H), 2,33-2,21(m, 1H), 2,01-1,60(m, 4H)
167	(2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,11-8,09(d, 1H, $J=8,0\text{Hz}$ ), 7,39-7,08(m, 5H), 6,92-6,88(m, 1H), 6,32(s, 1H), 4,27-4,12(m, 2H), 3,14-3,08(m, 1H), 2,57-2,53(m, 1H), 2,44(s, 3H), 2,31-2,21(m, 1H), 2,01-1,58(m, 4H)
168	(3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,98-7,96(d, 1H, $J=7,6\text{Hz}$ ), 7,30-7,26(m, 1H), 7,22-7,14(m, 2H), 7,11-7,05(m, 1H), 6,81-6,77(t, 2H, $J=16,8\text{Hz}$ ), 6,73-6,71(t, 1H, $J=4,4\text{Hz}$ ), 4,23-4,08(m, 2H), 3,09-3,05(m, 1H), 2,57-2,50(m, 1H), 2,38(s, 3H), 2,36-2,22(m, 1H), 1,99-1,59(m, 4H)

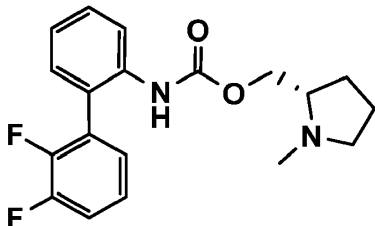
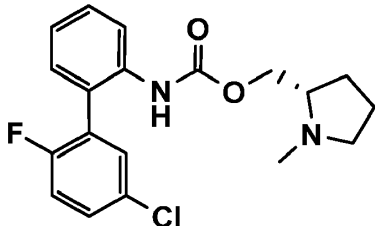
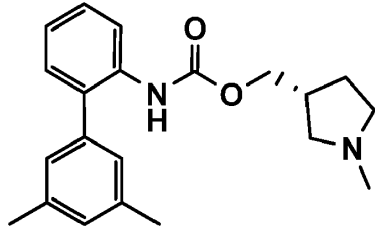
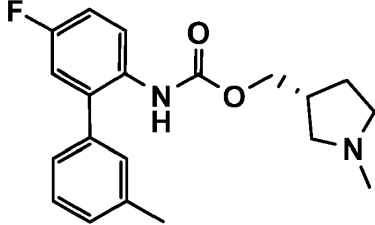
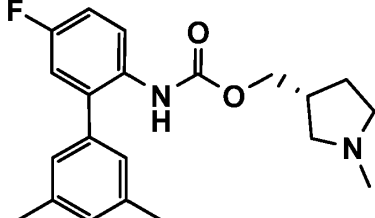
169	<p>(3'-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 8,02-8,00(d, 1H, <math>J=7,2\text{Hz}</math>), 7,68-7,65(m, 2H), 7,60-7,54(m, 2H), 7,41-7,37(m, 1H), 7,17-7,16(d, 2H, <math>J=4,4\text{Hz}</math>), 6,42(s, 1H), 4,22-4,04(m, 2H), 3,06-3,02(m, 1H), 2,35(s, 3H), 2,30-2,24(c, 1H, <math>J=16,0\text{Hz}</math>), 2,02-1,55(m, 4H)</p>
170	<p>(3'-amino-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 8,09-8,07(d, 1H, <math>J=7,6\text{Hz}</math>), 7,41-7,15(m, 4H), 7,08-7,00(m, 1H), 6,94(s, 2H), 6,82(s, 1H), 6,42(s, 1H), 6,69-6,66(t, 1H, <math>J=14,8\text{Hz}</math>), 6,61(s, 1H), 4,24-4,03(m, 2H), 3,11-3,02(m, 1H), 2,56-2,44(m, 1H), 2,40(s, 3H), 2,30-2,17(m, 1H), 1,96-1,58(m, 4H)</p>
171	<p>(3',4',5-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 7,75(s, 1H), 7,23-6,97(m, 4H), 6,90-6,85(m, 1H), 6,83(s, 1H), 4,31-4,15(m, 2H), 3,26(m, 1H), 2,81(m, 1H), 2,54(m, 1H), 2,47(s, 3H), 2,03-1,64(m, 4H)</p>
172	<p>(3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 7,88(s, 1H), 7,06-7,01(m, 2H), 6,90-6,78(m, 3H), 6,61(s, 1H), 4,18-3,94(m, 2H), 3,05-3,00(m, 1H), 2,45-2,36(m, 1H), 2,33(s, 3H), 2,28-2,12(m, 1H), 1,90-1,52(m, 4H)</p>
173	<p>(2',4',5,5'-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 7,82(s, 1H), 7,16-6,98(m, 3H), 6,93-6,90(m, 1H), 6,60(s, 1H), 4,29-4,07(m, 2H), 3,24(m, 1H), 2,51-2,32(m, 2H), 2,15(s, 3H), 2,07-1,69(m, 4H)</p>

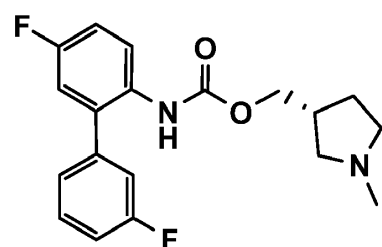
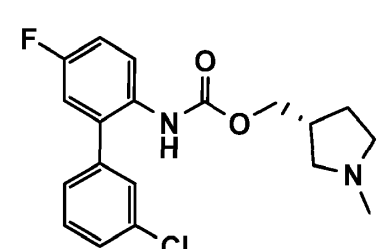
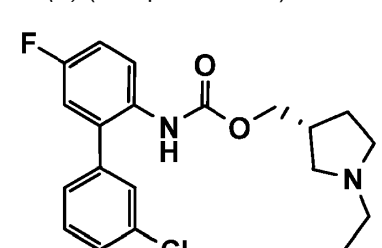
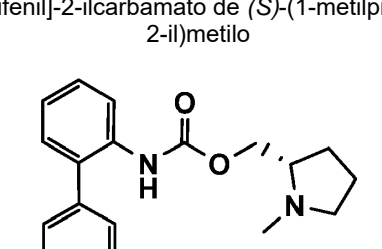
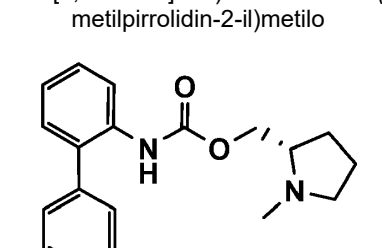
174	(3'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,94(s, 1H), 7,23-7,16(m, 2H), 7,07-7,02(m, 2H), 6,92-6,89(m, 2H), 6,56(s, 1H), 4,20-4,04(m, 2H), 3,07-3,03(m, 1H), 2,48-2,39(m, 1H), 2,36(s, 3H), 2,31-2,19(m, 1H), 1,93-1,55(m, 4H)
175	(4'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,89(s, 1H), 7,24(s, 1H), 7,22(s, 1H), 7,03-6,98(m, 2H), 6,88-6,85(m, 2H), 6,55(s, 1H), 4,16-4,00(m, 2H), 3,04-3,00(m, 1H), 2,47-2,35(m, 1H), 2,32(s, 3H), 2,27-2,16(m, 1H), 1,90-1,51(m, 4H)
176	(2',4'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,89(s, 1H), 7,31-7,28(m, 1H), 7,18(s, 1H), 7,16(s, 1H), 7,13-7,04(m, 1H), 6,83-6,81(m, 1H), 6,30(s, 1H), 4,16-4,00(m, 2H), 3,04-3,00(m, 1H), 2,47-2,35(m, 1H), 2,32(s, 3H), 2,27-2,16(m, 1H), 1,90-1,51(m, 4H)
177	(3',4'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,88(s, 1H), 7,41-7,37(m, 1H), 7,21-7,16(m, 1H), 7,08-7,01(m, 2H), 6,91-6,88(m, 1H), 6,52(s, 1H), 4,24-4,05(m, 2H), 3,12-3,07(m, 1H), 2,53-2,44(m, 1H), 2,38(s, 3H), 2,36-2,22(m, 1H), 1,94-1,56(m, 4H)
178	(3'-ciano-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,86(s, 1H), 7,53-7,49(m, 1H), 7,45-7,40(m, 2H), 7,11-7,05(m, 2H), 6,91-6,88(m, 1H), 6,42(s, 1H), 4,18-4,02(m, 2H), 3,06-3,02(m, 1H), 2,45-2,39(m, 1H), 2,34(s, 3H), 2,28-2,13(m, 1H), 1,91-1,53(m, 4H)

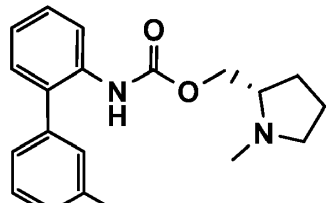
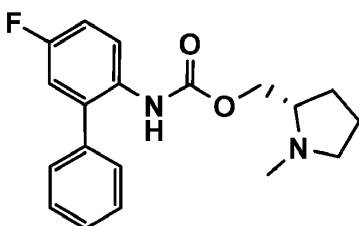
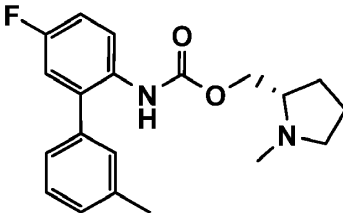
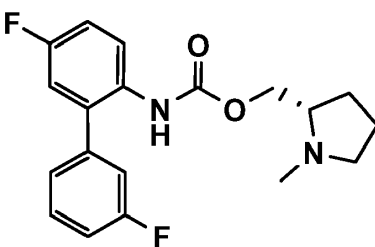
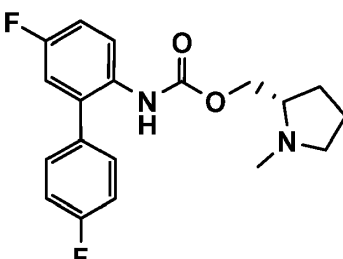
179	(3'-hidroxi-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,85(s, 1H), 7,26-7,19(m, 1H), 7,02-6,96(m, 1H), 6,93-6,90(m, 1H), 6,78-6,74(m, 3H), 6,71(s, 1H), 4,21-4,18(m, 2H), 3,15-3,11(m, 1H), 2,62-2,56(m, 1H), 2,41(s, 3H), 2,34-2,27(m, 1H), 1,98-1,62(m, 4H)
180	(5-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,81(s, 1H), 7,25-7,22(m, 1H), 7,11(s, 1H), 7,07-6,91(m, 4H), 6,67(s, 1H), 4,30-4,09(m, 2H), 3,21-3,13(m, 1H), 2,71-2,58(m, 1H), 2,39(s, 3H), 2,03-1,56(m, 4H)
181	(3'-cloro-4,4',5-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,02(m, 1H), 7,39-7,38(dd, 1H, $J=4,4\text{Hz}$ ), 7,27-7,25(m, 1H), 7,21-7,18(m, 1H), 7,01-6,98(dd, 1H, $J=7,2\text{Hz}$ ), 6,50(s, 1H), 4,23-4,10(m, 2H), 3,10-3,07(m, 1H), 2,50-2,46(m, 1H), 2,39(s, 3H), 2,28-2,23(m, 1H), 1,95-1,60(m, 4H)
182	(3'-cloro-4,5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,00(m, 1H), 7,41-7,39(m, 1H), 7,28-7,23(m, 1H), 7,20-7,19(m, 1H), 7,00-6,96(dd, 1H, $J=7,2\text{Hz}$ ), 6,61(s, 1H), 4,22-4,10(m, 2H), 3,11-3,09(m, 1H), 2,50-2,46(m, 1H), 2,38(s, 3H), 2,29-2,21(m, 1H), 1,95-1,59(m, 4H)
183	(2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,96(m, 1H), 7,41-7,38(m, 1H), 7,30-7,26(m, 2H), 7,19-7,15(m, 2H), 7,01-6,93(m, 2H), 6,38(s, 1H), 4,21-4,14(m, 2H), 3,35(m, 1H), 3,00-2,64(m, 1H), 2,48(s, 3H), 2,26-2,03(m, 3H), 1,94-1,67(m, 4H)

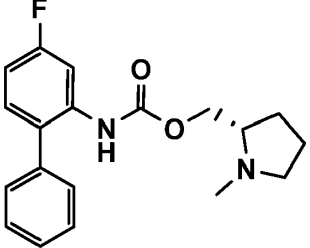
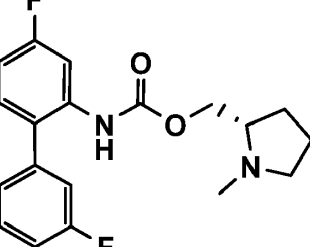
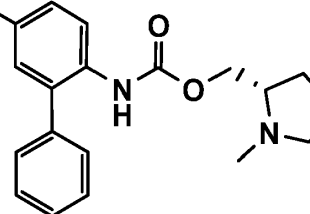
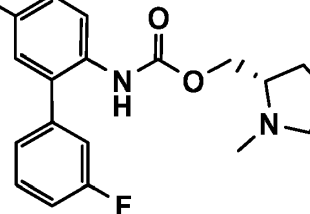
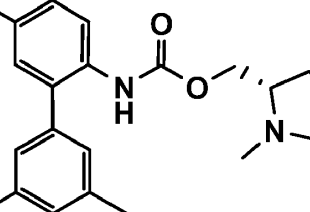
184	(2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,90(m, 1H), 7,44-7,41(m, 1H), 7,26-7,19(m, 4H), 7,09-7,06(m, 1H), 6,46(s, 1H), 4,25(m, 2H), 3,80(m, 1H), 2,98(m, 1H), 2,73(s, 3H), 2,29-2,15(m, 3H), 2,02-1,57(m, 4H)
185	(2',6'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,94(m, 1H), 7,60-7,37(m, 2H), 7,26-7,21(m, 2H), 7,06-6,99(m, 2H), 6,40(s, 1H), 4,22-4,20(m, 2H), 3,83(m, 1H), 2,99(m, 1H), 2,73(s, 3H), 2,31-2,15(m, 3H), 2,02-1,59(m, 4H)
186	(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,92(m, 1H), 7,42-7,39(m, 1H), 7,37-7,34(m, 1H), 7,29-7,28(m, 1H), 7,22-7,17(m, 2H), 7,14-7,11(m, 1H), 6,45(s, 1H), 4,22-4,14(m, 2H), 3,80(m, 1H), 3,47-3,45(m, 1H), 2,53(s, 3H), 2,16-2,11(m, 3H), 1,98-1,72(m, 4H)
187	(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,00(m, 1H), 7,41-7,37(m, 3H), 7,33-7,27(m, 1H), 7,25-7,20(m, 1H), 7,19-7,14(m, 2H), 6,61(s, 1H), 4,08-4,01(m, 2H), 2,88-2,79(m, 1H), 2,49-2,45(m, 1H), 2,40(s, 3H), 2,28-2,14(m, 1H), 1,94-1,61(m, 4H)
188	(2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,98(m, 1H), 7,41-7,37(m, 1H), 7,29-7,23(m, 1H), 7,17-7,14(m, 2H), 6,99-6,89(m, 2H), 6,44(s, 1H), 4,23-4,05(m, 2H), 3,10-3,07(m, 1H), 2,49(m, 1H), 2,38(s, 3H), 2,28-2,22(m, 3H), 1,93-1,60(m, 4H)

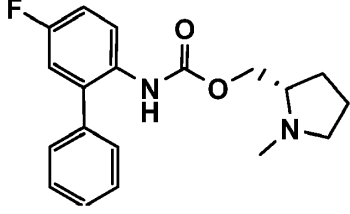
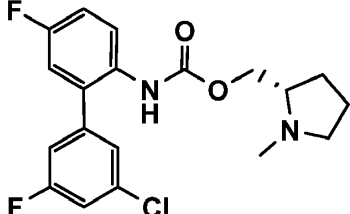
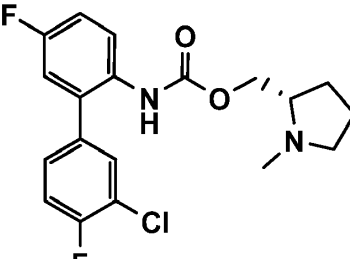
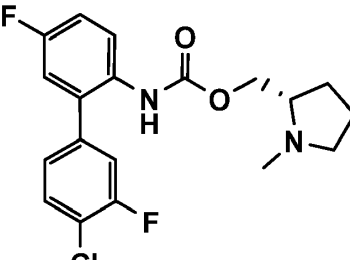
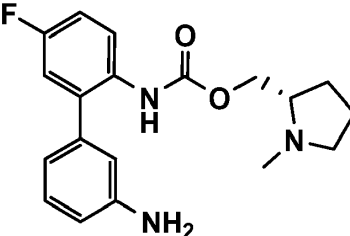


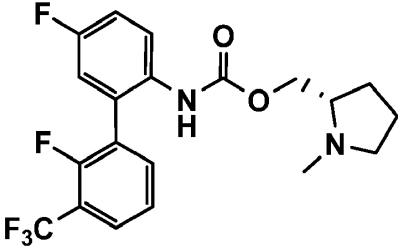
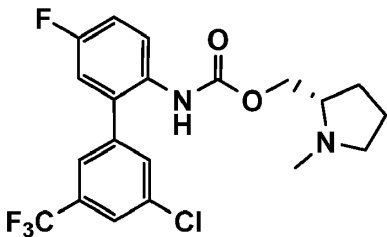
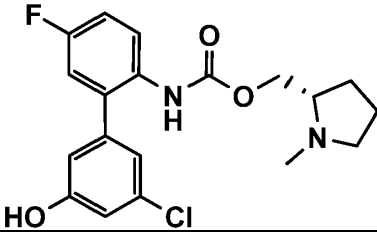
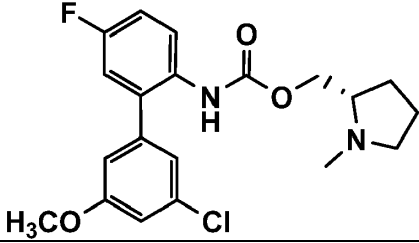
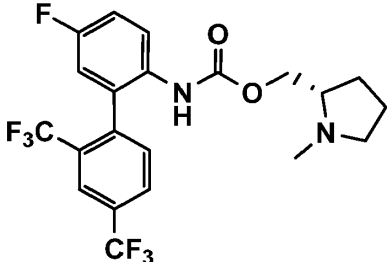
189	(2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,00(m, 1H), 7,38-7,34(m, 1H), 7,29-7,23(m, 2H), 7,20-7,14(m, 2H), 7,02-6,89(m, 1H), 6,51(s, 1H), 4,20-4,05(m, 2H), 3,08-3,05(m, 1H), 2,58-2,44(m, 1H), 2,39(s, 3H), 2,30-2,24(m, 3H), 1,99-1,64(m, 4H)
190	(3'-cloro-6'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,97(m, 1H), 7,43-7,39(m, 1H), 7,23-7,08(m, 4H), 7,04-6,98(m, 1H), 6,52(s, 1H), 4,27-4,15(m, 2H), 3,17-3,07(m, 1H), 2,62(m, 1H), 2,44(s, 3H), 2,34-2,30(m, 3H), 1,95-1,58(m, 4H)
191	(3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,07-8,05(m, 1H), 7,33-7,30(m, 1H), 7,18-7,16(m, 1H), 7,10-7,06(m, 1H), 7,03(s, 1H), 6,95(s, 2H), 6,69(s, 1H), 4,09-3,99(m, 2H), 2,69-2,65(t, 1H, $J=17,2\text{Hz}$ ), 2,59-2,40(m, 3H), 2,35-2,27(m, 4H), 2,01-1,95(m, 1H), 1,54-1,48(m, 1H)
192	(5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,07-7,89(s a, 1H), 7,40-7,29(m, 1H), 7,29-7,19(m, 1H), 7,19-7,07(m, 2H), 7,07-6,97(m, 1H), 6,97-6,86(m, 1H), 6,61-6,45(s a, 1H), 4,13-3,92(m, 2H), 2,68-2,43(m, 4H), 2,39(s, 3H), 2,36-2,20(m, 4H), 2,04-1,88(m, 1H), 1,53-1,39(m, 1H)
193	(5-fluoro-3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,98(m, 1H), 7,89-7,04(m, 6H), 6,55(s, 1H), 4,08-3,97(m, 2H), 2,63-2,59(t, 1H, $J=17,2\text{Hz}$ ), 2,53-2,40(m, 2H), 2,35-2,31(m, 3H), 2,31(s, 1H), 2,27-2,23(m, 1H), 1,99-1,92(m, 1H), 1,51-1,44(m, 1H)

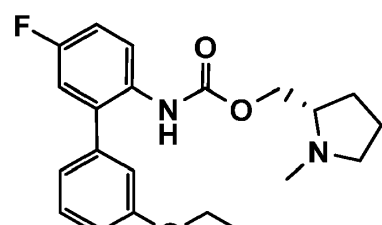
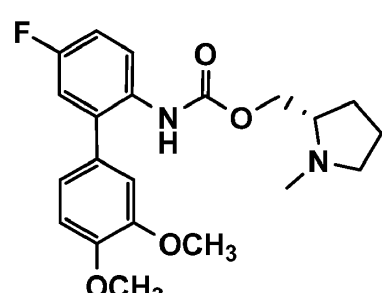
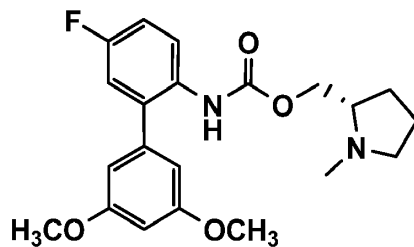
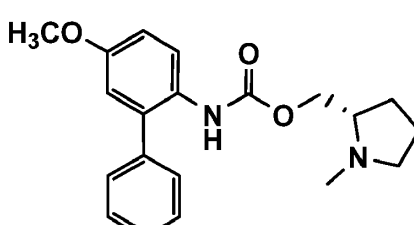
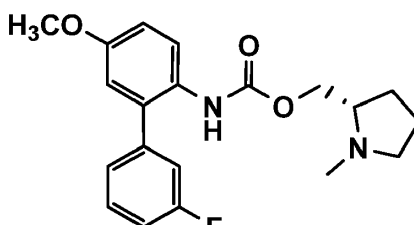
194	(3',5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,95(m, 1H), 7,47-7,41(m, 2H), 7,12-7,04(m, 4H), 6,93-6,91(m, 1H), 6,48(s, 1H), 4,08-3,97(m, 2H), 2,63-2,59(t, 1H, $J=17,2\text{Hz}$ ), 2,52-2,49(m, 3H), 2,34-2,27(m, 4H), 2,00-1,93(m, 1H), 1,50-1,46(m, 1H)
195	(3'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,92(m, 1H), 7,42-7,33(m, 2H), 7,23-7,21(m, 2H), 7,07-7,03(m, 1H), 6,93-6,90(m, 1H), 6,27(s, 1H), 4,08-3,97 (m, 2H), 2,65-2,60(t, 1H, $J=17,2\text{Hz}$ ), 2,53-2,45(m, 3H), 2,35-2,29(m, 4H), 2,01-1,93(m, 1H), 1,53-1,46(m, 1H)
196	(3'-cloro-4',5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,87(s, 1H), 7,40-7,38(m, 1H), 7,25-7,21(m, 2H), 7,08-7,03(m, 1H), 6,90(dd, 1H, $J=8,8\text{Hz}$ , $J=2,8\text{Hz}$ ), 6,50(s, 1H), 4,09-3,98(m, 2H), 2,72(t, 1H, $J=8,8\text{Hz}$ ), 2,64-2,44(m, 5H), 2,36-2,33(m, 1H), 2,02-1,92(m, 1H), 1,55-1,47(m, 1H), 1,09(t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$ )
197	[1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,14-8,01(m, 1H), 7,51-7,29(m, 6H), 7,23-7,05(m, 2H), 6,75-6,60(s a, 1H), 4,24-4,00(m, 2H), 3,10-2,98(m, 1H) 2,53-2,29(m, 4H), 2,28-2,15(m, 1H), 1,97-1,52(m, 4H)
198	(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,14-8,01(m, 1H), 7,51-7,29(m, 5H), 7,23-7,05(m, 2H), 6,75-6,60(s a, 1H), 4,24-4,00(m, 2H), 3,10-2,98(m, 1H) 2,53-2,29(m, 4H), 2,28-2,15(m, 1H), 1,97-1,52(m, 4H)

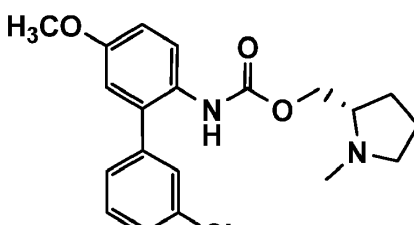
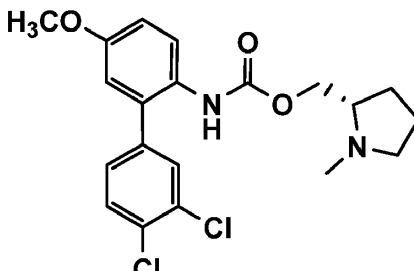
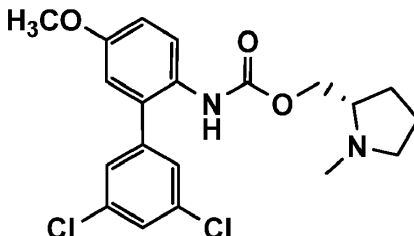
199	(3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 8,17-8,01(m, 1H), 7,41-7,27(m, 2H), 7,22-7,02(m, 5H), 6,76-6,63(s a, 1H), 4,22-4,00(m, 2H), 3,09-2,98(m, 1H) 2,52-2,30(m, 7H), 2,29-2,12(m, 1H), 1,97-1,80(m, 1H), 1,80-1,50(m, 3H)
200	(5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,97(s, 1H), 7,45-7,37(m, 3H), 7,32-7,25(m, 3H), 7,05-7,00(m, 1H), 6,94-6,91(m, 1H), 6,59(s, 1H), 4,19-4,04(m, 2H), 3,06-3,04(m, 1H), 2,35(s, 3H), 2,28-2,18(m, 2H), 1,90-1,76(m, 2H), 1,61-1,57(m, 2H)
201	(5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,82(s, 1H), 7,30-7,11(m, 3H), 7,01-6,85(m, 3H), 4,30-4,07(m, 2H), 3,24-3,21(m, 1H), 2,43(s, 3H), 2,35(s, 3H), 1,96-1,84(m, 2H), 1,79-1,72(m, 2H), 1,67-1,51(m, 2H)
202	(3',5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,97(s, 1H), 7,43-7,39(m, 1H), 7,11-7,03(m, 4H), 6,91(d, 1H, $J=8,4\text{Hz}$ ), 6,48(s, 1H), 4,19-4,04(m, 2H), 3,05-3,02(m, 1H), 2,35(s, 3H), 2,26-2,17(m, 2H), 1,88-1,83(m, 2H), 1,71-1,69(m, 2H)
203	(4',5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,97(s, 1H), 7,31-7,26(m, 1H), 7,22-7,12(m, 2H), 7,06-7,00(m, 2H), 6,91-6,88(m, 1H), 6,43(s, 1H), 4,21-4,03(m, 2H), 3,06-3,02(m, 1H), 2,35(s, 3H), 2,28-2,15(m, 2H), 1,95-1,83(m, 2H), 1,70-1,67(m, 2H)

204	<p>(4-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 7,96(s, 1H), 7,47-7,43(m, 2H), 7,40-7,36(m, 1H), 7,33-7,25(m, 2H), 7,18-7,10(m, 1H), 6,81-6,75(m, 2H), 4,18-4,05(m, 2H), 3,03-3,01(m, 1H), 2,35(s, 3H), 2,22-2,17(m, 2H), 1,93-1,86(m, 2H), 1,61-1,57(m, 2H)</p>
205	<p>(3',4-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 7,96(s, 1H), 7,45-7,39(m, 2H), 7,25-7,23(m, 1H), 7,16-7,07(m, 2H), 7,03-7,01(m, 1H), 6,83-6,78(m, 1H), 6,65(s, 1H), 4,19-4,06(m, 2H), 3,05-3,02(m, 1H), 2,36(s, 3H), 2,26-2,18(m, 2H), 1,93-1,84(m, 2H), 1,59-1,50(m, 2H)</p>
206	<p>(5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 7,92(s, 1H), 7,45-7,41(m, 2H), 7,33-7,25(m, 2H), 7,16-7,13(m, 1H), 7,02(s, 1H), 6,59(s, 1H), 4,21-4,05(m, 2H), 3,09-3,07(m, 1H), 2,38(s, 3H), 2,32(s, 3H), 2,27-2,23(m, 2H), 1,90-1,87(m, 2H), 1,78-1,72(m, 2H)</p>
207	<p>(3'-fluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 7,88(s, 1H), 7,42-7,36(m, 1H), 7,21-7,20(m, 1H), 7,17-7,15(m, 1H), 7,10-7,03(m, 2H), 7,00(m, 1H), 6,55(s, 1H), 4,22-4,06(m, 2H), 3,10-3,06(m, 1H), 2,38(s, 3H), 2,31(s, 3H), 2,27-2,21(m, 2H), 1,94-1,85(m, 2H), 1,78-1,69(m, 2H)</p>
208	<p>(5-fluoro-3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><math>^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta</math> 7,95(s, 1H), 7,15(m, 2H), 7,04-6,98(m, 2H), 6,93-6,90(m, 2H), 6,72(s, 1H), 4,31-4,17(m, 2H), 3,14(m, 1H), 2,82(m, 1H), 2,61-2,03(m, 10H), 1,99-1,62(m, 4H)</p>

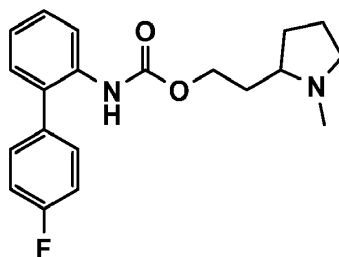
209	<p>(4'-(<i>tert</i>-butil)-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83(s, 1H), 7,72-7,70(m, 2H), 7,67-7,62(m, 2H), 7,03-6,91(m, 2H), 6,76(s, 1H), 4,35-4,22(m, 2H), 3,20(m, 1H), 2,96(m, 1H), 2,68-2,65(m, 1H), 2,48(s, 3H), 1,99-1,63(m, 4H), 1,51-1,29(m, 9H)</p>
210	<p>(3'-cloro-5,5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84(s, 1H), 7,24-7,15(m, 1H), 7,12-6,89(m, 4H), 6,64(s, 1H), 4,26-4,10(m, 2H), 3,16-3,15(m, 1H), 2,62(m, 1H), 2,42(s, 3H), 2,38-2,32(m, 1H), 1,99-1,60(m, 4H)</p>
211	<p>(3'-cloro-4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,05(m, 1H), 7,57-7,48(m, 1H), 7,22-7,14(m, 2H), 7,12-7,00(m, 2H), 6,61(s, 1H), 4,23-4,16(m, 2H), 3,22-3,10(m, 1H), 2,58-2,47(m, 1H), 2,38(s, 3H), 2,35-2,30(m, 3H), 1,98-1,60(m, 4H)</p>
212	<p>(4'-cloro-3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,39-7,31(m, 3H), 7,20-7,00(m, 2H), 6,98-6,88(d, 1H, J=2,8Hz), 4,34-4,23(m, 2H), 3,45(m, 1H), 3,16(m, 1H), 2,57-2,54(m, 4H), 2,11-1,70(m, 4H).</p>
213	<p>(3'-amino-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,99(s, 1H), 7,23-7,19(m, 1H), 7,03-6,98(m, 1H), 6,93-6,90(m, 1H), 6,74(m, 1H), 6,70-6,66(m, 1H), 6,63(s, 1H), 4,24-4,07(m, 2H), 3,46(s, 1H), 3,14(m, 1H), 2,59(m, 1H), 2,42(s, 3H), 2,33-2,29(m, 1H), 1,98-1,63(m, 4H)</p>

214	<p>(2',5-difluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,84(s, 1H), 7,69-7,66(m, 1H), 7,53-7,50(m, 1H), 7,37-7,33(m, 1H), 7,15-7,10(m, 1H), 6,98-6,95(m, 1H), 6,61(s, 1H), 4,29-4,15(m, 2H), 3,27(s, 1H), 2,78-2,70(m, 1H), 2,48-2,35(m, 4H), 1,98-1,70(m, 4H)</p>
215	<p>(3'-cloro-5-fluoro-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,96(s, 1H), 7,79(s, 1H), 7,61(s, 1H), 7,50-7,47(d, 1H, J=11,6Hz), 7,11-7,06(m, 1H), 6,94-6,91(m, 1H), 6,58(s, 1H), 4,27-4,11(m, 2H), 3,22-3,17(m, 1H), 2,67-2,66(m, 1H), 2,42-2,32(m, 4H), 2,02-1,60(m, 4H)</p>
216	<p>(3'-cloro-5-fluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,82(s, 1H), 7,02-6,64(m, 5H), 4,17-4,09(m, 2H), 3,10-3,06(m, 1H), 2,53(m, 1H), 2,37(s, 3H), 2,34-2,21(m, 1H), 1,96-1,62(m, 4H)</p>
217	<p>(3'-cloro-5-fluoro-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,94(s, 1H), 7,66-7,44(m, 4H), 6,91-6,89(d, 1H, J=8,4Hz), 6,62(s, 1H), 4,23-4,08(m, 2H), 3,86-3,85(m, 3H), 3,11(m, 1H), 2,53(m, 1H), 2,34(s, 3H), 2,29-2,28(m, 1H), 1,93-1,63(m, 4H)</p>
218	<p>(5-fluoro-2',4'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,11(m, 1H), 7,44-7,36(m, 1H), 7,20-7,17(m, 2H), 7,10-6,99(m, 2H), 6,54(s, 1H), 4,27-4,21(m, 2H), 3,31-3,15(m, 1H), 2,44-2,40(m, 1H), 2,39(s, 3H), 2,30-2,25(m, 3H), 2,01-1,55(m, 4H)</p>

219	(3'-etoxi-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,58-7,53(m, 1H), 7,48-7,44(m, 2H), 7,29-7,15(m, 2H), 6,95-6,92(m, 1H), 6,84-6,79(m, 1H), 4,27-4,23(m, 2H), 4,14-4,07(c, 2H, $J=6,8\text{Hz}$ ), 3,28(m, 1H), 2,89(m, 1H), 2,50(m, 4H), 1,98-1,59(m, 4H), 1,46-1,40(t, 3H, $J=14,0\text{Hz}$ )
220	(5-fluoro-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,65-7,61 (m, 1H), 7,54-7,52(m, 1H), 7,47-7,43(m, 2H), 7,33(m, 1H), 6,68-6,65(m, 1H), 4,29-4,15(m, 2H), 3,87(s, 6H), 3,28-3,25(m, 1H), 2,78-2,70(m, 1H), 2,48-2,35(m, 4H), 1,98-1,63(m, 4H)
221	(5-fluoro-3',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,93(s, 1H), 7,03-6,91(m, 4H), 6,46-6,42(m, 1H), 6,38(s, 1H), 4,22-4,08(m, 2H), 3,77(s, 6H), 3,15(m, 1H), 2,61(m, 1H), 2,41(s, 3H), 2,36-2,24(m, 1H), 1,93-1,58(m, 4H)
222	(5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,81(s, 1H), 7,43-7,28(m, 4H), 7,20-7,19(d, 1H, $J=4,4\text{Hz}$ ), 6,87-6,86(dd, 1H, $J=9,2\text{Hz}$ ), 6,76-6,75(d, 1H, $J=2,8\text{Hz}$ ), 6,61(s, 1H), 4,20-4,06(m, 2H), 3,77(s, 3H), 3,13-3,10(m, 1H), 2,58-2,43(m, 1H), 2,38(s, 3H), 2,32-2,25(m, 1H), 1,92-1,56(m, 4H)
223	(3'-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo 	$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 7,74(s, 1H), 7,39-7,33(m, 1H), 7,10-7,01(m, 2H), 6,88-6,85(m, 1H), 6,73-6,72(m, 1H), 6,59(s, 1H), 4,17-4,03(m, 2H), 3,76(s, 3H), 3,76(m, 1H), 2,49(m, 1H), 2,36(s, 3H), 2,28-2,21(m, 1H), 1,99-1,56(m, 4H)

224	<p>(3'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,79(s, 1H), 7,37-7,33(m, 2H), 7,26-7,20(m, 2H), 6,91-6,88(m, 1H), 6,73-6,72(m, 1H), 6,38(s, 1H), 4,22-4,05(m, 2H), 3,79(s, 3H), 3,11-3,07(m, 1H), 2,50-2,38(m, 1H), 2,33(s, 3H), 2,29-2,22(m, 1H), 1,94-1,57(m, 4H)</p>
225	<p>(3',4'-dicloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,69(s, 1H), 7,48-7,43(m, 2H), 7,21-7,17(m, 1H), 6,90-6,87(m, 1H), 6,71-6,70(m, 1H), 6,51(s, 1H), 4,21-4,05(m, 2H), 3,78(s, 3H), 3,13(m, 1H), 2,52-2,45(m, 1H), 2,32(s, 3H), 2,30-2,22(m, 1H), 1,97-1,59(m, 4H)</p>
226	<p>(3',5'-dicloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo</p> 	<p><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,79(s, 1H), 7,64(m, 1H), 7,35-7,34(m, 1H), 7,23-7,22(m, 1H), 7,07-7,02(m, 1H), 6,90-6,87(m, 1H), 6,63(s, 1H), 4,26-4,05(m, 2H), 3,20-3,15(m, 1H), 2,66(m, 1H), 2,42-2,32(m, 4H), 1,99-1,61(m, 4H)</p>

**[Ejemplo 1] Síntesis de (4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo**



5 Se disolvió ácido 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (747 mg, 3,46 mmol) (Ejemplo de síntesis 1) en tolueno (20 ml), y después se añadieron al mismo bifenilfosforil azida (958 ul, 4,15 mmol) y trietilamina (486 ul, 3,46 mmol). Lo mismo se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se agitó de nuevo a reflujo durante 1 hora. El reactante se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió al mismo 2-(2-hidroxi-etil)-1-metilpirrolidina (558 ul, 4,15 mmol) y se agitó a reflujo durante 12 horas. El reactante se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó concentrando a presión reducida, y después el mismo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (280 mg, 24%).

15 **[Ejemplos 2-16]**

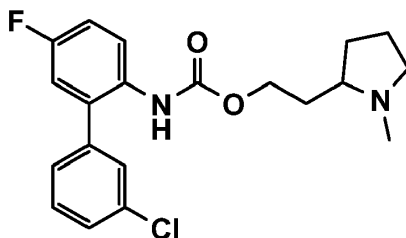
Se usaron los materiales de partida de la Tabla 7 en lugar de ácido 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (747 mg, 3,46 mmol) (Ejemplo de síntesis 1) para preparar los compuestos de los Ejemplos 2-16 de la misma manera que en el Ejemplo 1.

20



[Tabla 7] Ejemplos 2-16

Ejemplo	Nombre químico	Material de partida
2	(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (290 mg, 23%)	ácido 3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (820 mg) (Ejemplo de síntesis 2)
3	(3',4',5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (300 mg, 41%)	Ácido 3',4',5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (492 mg) (Ejemplo de síntesis 3)
4	(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (326 mg, 41%)	Ácido 3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (500 mg) (Ejemplo de síntesis 4)
5	(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (350 mg, 36%)	ácido 4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (630 mg) (Ejemplo de síntesis 5)
6	[1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (400 mg, 50%)	Ácido [1,1'-Bifenil]-2-carboxílico (500 mg)
7	(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (230 mg, 30%)	ácido 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (500 mg) (Ejemplo de síntesis 6)
8	(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (170 mg, 22%)	ácido 3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (500 mg) (Ejemplo de síntesis 7)
9	(3',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (125 mg, 28%)	Ácido 3',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (300 mg) (Ejemplo de síntesis 8)
10	(4'-trifluorometoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (370 mg, 57%)	ácido 4'-trifluorometoxi-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (450 mg) (Ejemplo de síntesis 9)
11	(4'-nitro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (410 mg, 82%)	ácido 4'-nitro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (330 mg) (Ejemplo de síntesis 10)
12	(3'-trifluorometil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (476 mg, 65%)	Ácido 3'-trifluorometil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (500 mg) (Ejemplo de síntesis 11)
13	(4'-trifluorometil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (45 mg, 6%)	Ácido 4'-trifluorometil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (500 mg) (Ejemplo de síntesis 12)
14	((3'-fluoro-4'-metil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (306 mg, 46%)	Ácido 3'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (430 mg) (Ejemplo de síntesis 13)
15	(3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (105 mg, 16%)	ácido 3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (400 mg) (Ejemplo de síntesis 14)
16	(3'-etoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (250 mg, 52%)	Ácido 3'-etoxi-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (315 mg) (Ejemplo de síntesis 15)

**[Ejemplo 17] Síntesis de (3'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo**

5 Se disolvió ácido 3'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (300 mg, 1,20 mmol) (Ejemplo de síntesis 16) en tolueno (20 ml), y después se añadieron al mismo bifenilfosforil azida (310 ul, 1,44 mmol) y trietilamina (202 ul, 1,44 mmol).  
 10 Lo mismo se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se agitó de nuevo a reflujo durante 1 hora. El reactante se enfrió a temperatura ambiente. Al mismo se le añadió 2-(2-hidroxietil)-1-metilpirrolidina (194 ul, 1,44 mmol) y después se agitó a reflujo durante 12 horas. El reactante se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó concentrando a presión reducida, y después el mismo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (93 mg, 21%).

**[Ejemplos 18-27]**

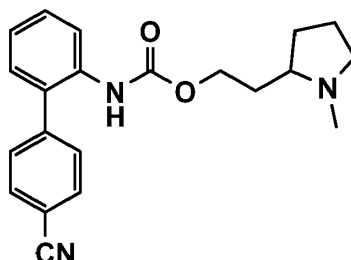
20 Se usaron los materiales de partida de la Tabla 8 en lugar de ácido 3'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (300 mg, 1,20 mmol) (Ejemplo de síntesis 16) para preparar los compuestos de los Ejemplos 18-27 de la misma manera que en el Ejemplo 17.

[Tabla 8] Ejemplos 18-27

Ejemplo	Nombre químico	Material de partida
18	(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (465 mg, 76%)	Ácido 3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (400 mg, 1,71 mmol) (Ejemplo de síntesis 17)
19	(4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-	Ácido 4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (400

	(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (184 mg, 30%)	mg, 1,71 mmol) (Ejemplo de síntesis 18)
20	(3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (362 mg, 48%)	Ácido 3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (500 mg, 1,98 mmol) (Ejemplo de síntesis 19)
21	(5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (297 mg, 19%)	Ácido 5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (1 g, 4,63 mmol) (Ejemplo de síntesis 20)
22	(5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (152 mg, 26%)	Ácido 5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (380 mg, 1,65 mmol) (Ejemplo de síntesis 21)
23	(4-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (400 mg, 51%)	Ácido 4-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (500 mg, 2,31 mmol) (Ejemplo de síntesis 22)
24	(3',4-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (84 mg, 14%)	Ácido 3',4-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (400 mg, 1,71 mmol) (Ejemplo de síntesis 23)
25	(4-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (170 mg, 34%)	Ácido 4-Metoxi-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (320 mg, 1,40 mmol) (Ejemplo de síntesis 24)
26	(5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (123 mg, 26%)	Ácido 5-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (300 mg, 1,41 mmol) (Ejemplo de síntesis 25)
27	(3'-fluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (279 mg, 90%)	Ácido 3'-fluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (200 mg, 0,87 mmol) (Ejemplo de síntesis 26)

**[Ejemplo 28] Síntesis de (4'-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo**



5 Se disolvió (2-yodofenil)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (600 mg, 1,6 mmol) (Ejemplo de síntesis A) en una solución mixta de tolueno (20 ml) y etanol (4 ml). Se añadieron a la misma ácido 4-cianofenil borónico (259 mg, 1,76 mmol), carbonato potásico (442 mg, 3,2 mmol) y tetraquis trifenilfosfina paladio (370 mg, 0,32 mmol). El reactante se agitó a 110°C durante 12 horas y se enfrió a temperatura ambiente. El mismo se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó concentrando a presión reducida. El mismo se extrajo con agua y acetato de etilo, y después la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (193 mg, 35%).

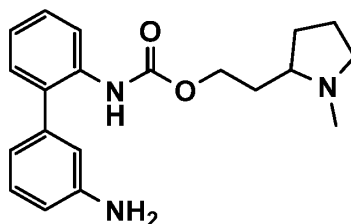
**[Ejemplos 29-32]**

15 Se usaron (2-yodofenil)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo del Ejemplo de síntesis A como material de partida y los materiales de reacción de la Tabla 9 para preparar los compuestos de los Ejemplos 29-32 de la misma manera que en el Ejemplo 28.

[Tabla 9] Ejemplos 29-32

Ejemplo	Nombre químico	Material de partida (Ejemplo de síntesis A)	Material de reacción
29	(3'-(3-hidroxiopropil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (52 mg, 5%)	1 g, 2,67 mmol	Ácido 3-(3-hidroxiopropil)fenil borónico (530 mg, 2,94 mmol)
30	(4'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (71 mg, 36%)	200 mg, 0,53 mmol	Ácido 4-(dimetilamino)fenil borónico (131 mg, 0,80 mmol)
31	(4'-( <i>terc</i> -butil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (33 mg, 22%)	150 mg, 0,40 mmol	Ácido 4- <i>terc</i> -butilfenil borónico (110 mg, 0,60 mmol)
32	(2'-amino-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (37 mg, 10%)	400 mg, 1,07 mmol	Pinacol éster del ácido 2-aminofenil borónico (353 mg, 1,61 mmol)

20

**[Ejemplo 33] Síntesis de (3'-amino-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo**

- 5 Se disolvió (2-yodofenil)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (1,36 g, 3,63 mmol) (Ejemplo de síntesis A) en una solución mixta de acetonitrilo (15 ml) y agua (15 ml). Se añadieron a la misma ácido 3-aminofenil borónico (995 mg, 7,26 mmol), carbonato sódico (772 mg, 7,26 mmol) y diclorobis trifenilfosfina paladio (127 mg, 0,18 mmol). El reactante se agitó a 110 °C en un horno microondas durante 10 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. El mismo se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó concentrando a presión reducida. El mismo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (192 mg, 16%).

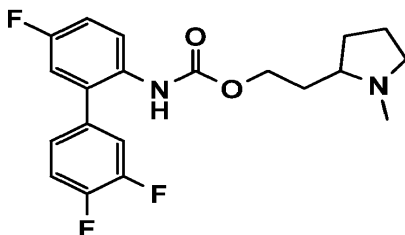
**[Ejemplos 34-41]**

- 15 Se usaron (2-yodofenil)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo del Ejemplo de síntesis A como material de partida y los materiales de reacción de la Tabla 10 para preparar los compuestos de los Ejemplos 34-41 de la misma manera que en el Ejemplo 33.

[Tabla 10] Ejemplos 34-41

Ejemplo	Nombre químico	Material de partida (Ejemplo de síntesis A)	Material de reacción
34	(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (126 mg, 30%)	400 mg, 1,07 mmol	Ácido 2-fluorofenilborónico (300 mg, 2,14 mmol)
35	(2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (80 mg, 18%)	400 mg, 1,07 mmol	Ácido 2-clorofenilborónico (335 mg, 2,14 mmol)
36	(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (65 mg, 16%)	400 mg, 1,07 mmol	Pinacol éster del ácido 2-hidroxifenil borónico (471 mg, 2,14 mmol)
37	(3'- <i>tert</i> -butil-5'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (155 mg, 49%)	300 mg, 0,80 mmol	Ácido (3- <i>tert</i> -butil-5-metil)fenilborónico (307 mg, 1,60 mmol)
38	(4'-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (66 mg, 20%)	297 mg, 0,79 mmol	Ácido (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico (330 mg, 1,58 mmol)
39	(4'-amino-3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (81 mg, 27%)	300 mg, 0,80 mmol	Pinacol éster del ácido (4-amino-3-clorofenil)borónico (406 mg, 1,6 mmol)
40	(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 3-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (48 mg, 9%)	300 mg, 0,80 mmol	Ácido 3-hidroxifenilborónico (221 mg, 1,6 mmol)
41	(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (150 mg, 43%)	300 mg, 0,80 mmol	Ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico (240 mg, 1,38 mmol)

20

**[Ejemplo 42] Síntesis de (3',4',5-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo**

5 Se disolvió (2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (400 mg, 1,16 mmol) (Ejemplo de síntesis B) en tolueno (20 ml). Se añadieron al mismo ácido 3,4-fluorofenil diborónico (280 mg, 1,74 mmol), carbonato potásico (321 mg, 2,32 mmol) y tetraquis trifenilfosfina paladio (140 mg, 0,12 mmol). El reactante se agitó a 120 °C durante 12 horas y se enfrió a temperatura ambiente. El mismo se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó concentrando a presión reducida. El mismo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (15 mg, 3%).

10 **[Ejemplos 43-46]**

Se usaron (2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo del Ejemplo de síntesis B como material de partida y los materiales de reacción de la Tabla 11 para preparar los compuestos de los Ejemplos 43-46 de la misma manera que en el Ejemplo 42.

15 [Tabla 11] Ejemplos 43-46

Ejemplo	Nombre químico	Material de partida (Ejemplo de síntesis B)	Material de reacción
43	(3',4'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (24 mg, 5%)	400 mg, 1,16 mmol	Ácido 3,4-diclorofenil borónico (332 mg, 1,74 mmol)
44	(3'-etil-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (40 mg, 12%)	300 mg, 0,87 mmol	Ácido 3-etilfenil borónico (200 mg, 1,31 mmol)
45	(5-fluoro-3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (18 mg, 4 %)	400 mg, 1,16 mmol	Ácido 3,5-dimetilfenil borónico (261 mg, 1,74 mmol)
46	(3'-amino-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (50 mg, 5%)	1 g, 2,90 mmol	Ácido 3-aminofenil borónico (600 mg, 4,35 mmol)

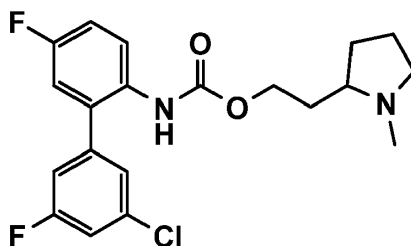
20 **[Ejemplos 47-51]**

Se usaron (2-bromo-4-(trifluorometil)fenil)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo del Ejemplo de síntesis C como material de partida de (2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo del Ejemplo de síntesis B y los materiales de reacción de la Tabla 12 para preparar los compuestos de los Ejemplos 47-51 de la misma manera que en el Ejemplo 42.

[Tabla 12] Ejemplos 47-51

Ejemplo	Nombre químico	Material de partida (Ejemplo de síntesis C)	Material de reacción
47	(5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (26 mg, 9%)	300 mg, 0,76 mmol	Ácido fenilborónico (102 mg, 0,84 mmol)
48	(4'-fluoro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (14 mg, 4%)	300 mg, 0,76 mmol	Ácido 4-fluorofenilborónico (118 mg, 0,84 mmol)
49	(3'-fluoro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (19 mg, 6%)	300 mg, 0,76 mmol	Ácido 3-fluorofenilborónico (118 mg, 0,84 mmol)
50	(3',5'-difluoro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (12 mg, 4%)	260 mg, 0,66 mmol	Ácido 3,5-difluorofenilborónico (115 mg, 0,73 mmol)
51	(3'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (14 mg, 4%)	300 mg, 0,76 mmol	Ácido 3-clorofenilborónico (131 mg, 0,84 mmol)

25

**[Ejemplo 52] Síntesis de (3'-cloro-5,5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo**

5 Se disolvió (2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (300 mg, 0,87 mmol) (Ejemplo de síntesis B) en una solución mixta de acetonitrilo (10 ml) y agua (10 ml). Se añadieron a la misma ácido (3-cloro-5-fluorofenil)borónico (303 mg, 1,74 mmol), carbonato sódico (184 mg, 1,74 mmol) y diclorobis trifenilfosfina paladio (31 mg, 0,04 mmol). El reactante se agitó a 110 °C en un horno microondas durante 10 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. El mismo se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó concentrando a presión reducida. El mismo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (51 mg, 15%).

**[Ejemplos 53-59]**

15 Se añadieron (2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo del Ejemplo de síntesis B como material de partida y los materiales de reacción de la Tabla 13 para preparar los compuestos de los Ejemplos 53-59 de la misma manera que en el Ejemplo 52.

20

[Tabla 13] Ejemplos 53-59

Ejemplo	Nombre químico	Material de partida (Ejemplo de síntesis B)	Material de reacción
53	(3'-cloro-4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (81 mg, 24%)	300 mg, 0,87 mmol	Ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (303 mg, 1,74 mmol)
54	(4'-cloro-3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (173 mg, 38%)	400 mg, 1,16 mmol	Ácido (3-fluoro-4-clorofenil)borónico (405 mg, 2,32 mmol)
55	(3',5'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (71 mg, 15%)	400 mg, 1,16 mmol	Ácido 3,5-diclorofenil borónico (443 mg, 2,32 mmol)
56	(3',5'-dicloro-4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (99 mg, 20%)	400 mg, 1,16 mmol	Ácido 3,5-dicloro-4-fluorofenil borónico (484 mg, 2,32 mmol)
57	(3'-cloro-5-fluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (97 mg, 28%)	300 mg, 0,87 mmol	Ácido (3-cloro-5-hidroxifenil)borónico (300 mg, 1,74 mmol)
58	(3'-cloro-5-fluoro-4'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (176 mg, 39%)	400 mg, 1,16 mmol	Ácido (3-cloro-4-hidroxifenil)borónico (400 mg, 2,32 mmol)
59	(5-fluoro-3',4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (129 mg, 30%)	400 mg, 1,16 mmol	Ácido (3,4-dimetilfenil)borónico (348 mg, 2,32 mmol)

**[Ejemplos 60-65]**

25 Se usaron (2-bromo-4-metoxifenil)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo del Ejemplo de síntesis D en lugar de (2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo del Ejemplo de síntesis B como material de partida y los materiales de reacción de la Tabla 14 para preparar los compuestos de los Ejemplos 60-65 de la misma manera que en el Ejemplo 52.

[Tabla 14] Ejemplos 60-65

Ejemplo	Nombre químico	Material de partida (Ejemplo de síntesis D)	Material de reacción
60	(5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de	300 mg, 0,84 mmol	Ácido fenilborónico (154 mg,

	2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (25 mg, 8%)		1,26 mmol)
61	(3'-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (112 mg, 36%)	300 mg, 0,84 mmol	Ácido 3-fluorofenilborónico (176 mg, 1,26 mmol)
62	(3',5'-difluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (161 mg, 37%)	400 mg, 1,12 mmol	Ácido 3,5-difluorofenilborónico (354 mg, 2,24 mmol)
63	(3'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (112 mg, 31%)	330 mg, 0,92 mmol	Ácido 3-clorofenilborónico (289 mg, 1,85 mmol)
64	(3',5'-dicloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (92 mg, 19%)	400 mg, 1,12 mmol	Ácido 3,5-diclorofenilborónico (427 mg, 2,24 mmol)
65	(3'-cloro-4'-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (155 mg, 34%)	400 mg, 1,12 mmol	Ácido (3-cloro-4-fluoro)fenilborónico (390 mg, 2,24 mmol)

**[Ejemplos 66-73]**

- 5 Se usaron (2-bromo-4-clorofenil)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo del Ejemplo de síntesis E en lugar de (2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo del Ejemplo de síntesis B como material de partida y los materiales de reacción de la Tabla 15 para preparar los compuestos de los Ejemplos 66-73 de la misma manera que en el Ejemplo 52.

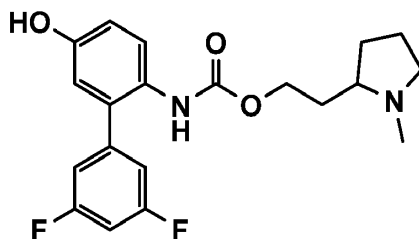
[Tabla 15] Ejemplos 66-73

Ejemplo	Nombre químico	Material de partida (Ejemplo de síntesis E)	Material de reacción
66	(5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (94 mg, 24%)	400 mg, 1,11 mmol	Ácido fenilborónico (271 mg, 2,22 mmol)
67	(5-cloro-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (187 mg, 45%)	400 mg, 1,11 mmol	Ácido 3-fluorofenilborónico (311 mg, 2,22 mmol)
68	(5-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (38 mg, 9%)	400 mg, 1,11 mmol	Ácido 4-fluorofenilborónico (311 mg, 2,22 mmol)
69	(5-cloro-3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (162 mg, 37%)	400 mg, 1,11 mmol	Ácido 3,5-difluorofenil borónico (351 mg, 2,22 mmol)
70	(3',5-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (111 mg, 25%)	400 mg, 1,11 mmol	Ácido 3-clorofenilborónico (347 mg, 2,22 mmol)
71	(3',5,5'-tricloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (58 mg, 12%)	400 mg, 1,11 mmol	Ácido 3,5-diclorofenil borónico (424 mg, 2,22 mmol)
72	(3',5-dicloro-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (119 mg, 26%)	400 mg, 1,11 mmol	Ácido (3-cloro-5-fluorofenil)borónico (387 mg, 2,22 mmol)
73	(3',5-dicloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (88 mg, 19%)	400 mg, 1,11 mmol	Ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (387 mg, 2,22 mmol)

10

**[Ejemplo 74] Síntesis de (3'-fluoro-4'-formil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo**

- 15 Se usaron (2-bromofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (220 mg, 0,70 mmol) (Ejemplo de síntesis F) y ácido 3-fluoro-4-formilfenilborónico (237 mg, 1,41 mmol) como materiales de partida para preparar el compuesto del título (124 mg, 50%) de la misma manera que en el Ejemplo 52.

**[Ejemplo 75] Síntesis de (3',5'-difluoro-5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo**

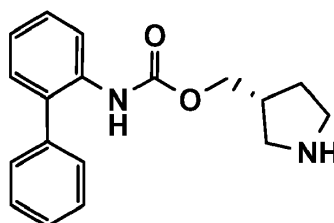
5 Se disolvió (3',5'-difluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (130 mg, 0,33 mmol) (Ejemplo 62) en diclorometano (10 ml). Se añadió al mismo una solución de tricloruro de boro (diclorometano 1,0 M, 0,99 ml, 0,99 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, el reactante se extrajo con agua y diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (68 mg, 55%).

**[Ejemplo 76] Síntesis de (3',5'-dicloro-5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo**

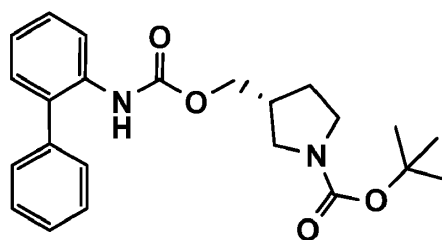
15 Se usó (3',5'-dicloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (90 mg, 0,21 mmol) (Ejemplo 64) en lugar del Ejemplo 62 para preparar el compuesto del título (10 mg, 12%) de la misma manera que en el Ejemplo 75.

**[Ejemplo 77] Síntesis de (3'-cloro-4'-fluoro-5-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo**

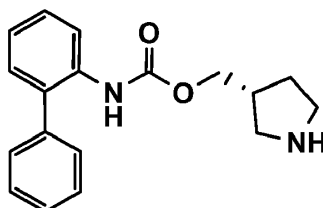
20 Se usó (3'-cloro-4'-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (140 mg, 0,34 mmol) (Ejemplo 65) en lugar del Ejemplo 62 para preparar el compuesto del título (130 mg, 96%) de la misma manera que en el Ejemplo 75.

**[Ejemplo 78] Síntesis de [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (R)-pirrolidin-3-ilmetilo****[Etapa 1] 3-(((1,1'-bifenil]-2-ilcarbamoi)oxi) metil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo**

30 Se disolvió ácido [1,1'-Bifenil]-2-carboxílico (2 g, 10,09 mmol) en tolueno (50 ml), y después se le añadieron bifenilfosforil azida (2,61 ml, 12,11 mmol) y trietilamina (1,42 ml, 10,09 mmol). Lo mismo se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se agitó de nuevo a reflujo durante 1 hora. El reactante se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió al mismo 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (2,44 g, 12,11 mmol) y se agitó a reflujo durante 12 horas. El reactante se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó concentrando a presión reducida, y después el mismo se extrajo con agua y diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (3 g, 75%).



<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,15-7,97 (s a, 1H), 7,55-7,26 (m, 6H), 7,26-7,05(m, 2H), 6,67-6,52(s a, 1H), 4,19-3,90(m, 2H), 3,57-3,18(m, 2H), 3,13-2,73(s a, 1H), 2,57-2,38(m, 1H), 2,00-1,83(m, 1H), 1,70-1,53(m, 2H) 1,43(s, 9H)

**[Etapla 2] Síntesis de [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (R)-pirrolidin-3-ilmetilo**

- 5 Se disolvió 3-(((1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (3 g, 7,57 mmol) en diclorometano (80 ml). Al mismo se le añadió ácido trifluoroacético (40 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó concentrando el reactante a presión reducida y el mismo se extrajo con una solución 2 N de hidróxido sódico y diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (1,73 g, 77%).

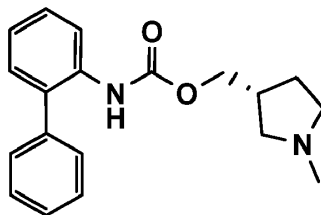
**[Ejemplos 79-88]**

- 15 Se usaron materiales de partida y los materiales de reacción de la Tabla 16 para preparar los compuestos de los Ejemplos 79-88 de la misma manera que en el Ejemplo 78.

[Tabla 16] Ejemplos 79-88

Ejemplo	Nombre químico	Material de partida	Material de reacción
79	[1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de ( <i>S</i> )-pirrolidin-3-ilmetilo (1,53 g, 51%)	Ácido [1,1'-Bifenil]-2-carboxílico (2 g, 10,09 mmol)	3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de ( <i>S</i> )- <i>terc</i> -butilo (2,44 g, 12,11 mmol)
80	(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de ( <i>R</i> )-pirrolidin-3-ilmetilo (435 mg, 63%)	Ácido 3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (500 mg, 2,13 mmol) (Ejemplo de síntesis 2)	3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de ( <i>R</i> )- <i>terc</i> -butilo (516 mg, 2,56 mmol)
81	(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de ( <i>S</i> )-pirrolidin-3-ilmetilo (416 mg, 59%)	Ácido 3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (500 mg, 2,13 mmol) (Ejemplo de síntesis 2)	3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de ( <i>S</i> )- <i>terc</i> -butilo (516 mg, 2,56 mmol)
82	(5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de ( <i>S</i> )-pirrolidin-3-ilmetilo (712 mg, 51%)	Ácido 5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (1 g, 4,63 mmol) (Ejemplo de síntesis 20)	3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de ( <i>S</i> )- <i>terc</i> -butilo (1,12 g, 5,56 mmol)
83	(5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de ( <i>S</i> )-pirrolidin-3-ilmetilo (260 mg, 18%)	Ácido 5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (1 g, 4,34 mmol) (Ejemplo de síntesis 21)	3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de ( <i>S</i> )- <i>terc</i> -butilo (1,05 g, 5,21 mmol)
84	(3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de ( <i>R</i> )-pirrolidin-3-ilmetilo (470 mg, 67%)	Ácido 3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (500 mg, 1,98 mmol) (Ejemplo de síntesis 19)	3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de ( <i>R</i> )- <i>terc</i> -butilo (479 mg, 2,38 mmol)
85	(3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de ( <i>S</i> )-pirrolidin-3-ilmetilo (400 mg, 58%)	Ácido 3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (500 mg, 1,98 mmol) (Ejemplo de síntesis 19)	3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de ( <i>S</i> )- <i>terc</i> -butilo (479 mg, 2,38 mmol)
86	(5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de ( <i>R</i> )-pirrolidin-3-ilmetilo (222 mg, 25%)	Ácido 5-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (600 mg, 2,83 mmol) (Ejemplo de síntesis 25)	3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de ( <i>R</i> )- <i>terc</i> -butilo (684 mg, 3,40 mmol)
87	(3'-fluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de ( <i>R</i> )-pirrolidin-3-ilmetilo (346 mg, 61%)	Ácido 3'-fluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (400 mg, 1,74 mmol) (Ejemplo de síntesis 26)	3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de ( <i>R</i> )- <i>terc</i> -butilo (420 mg, 2,09 mmol)
88	(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de ( <i>S</i> )-pirrolidin-2-ilmetilo (915 mg, 84%)	Ácido 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (750 mg, 3,47 mmol) (Ejemplo de síntesis 1)	2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de ( <i>S</i> )- <i>terc</i> -butilo (837 mg, 4,16 mmol)



**[Ejemplo 89] Síntesis de [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo**

- 5 Se disolvió [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (R)-pirrolidin-3-ilmetilo (727 mg, 2,45 mmol) (Ejemplo 78) en agua (50 ml). Al mismo se le añadieron secuencialmente ácido acético (1 ml), una solución de formaldehído (3 ml) y polvo de cinc (300 mg) y se agitaron a temperatura ambiente durante 12 horas. El reactante se filtró, se neutralizó con hidróxido sódico 2 N y se extrajo con agua y diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (209 mg, 28%).

**[Ejemplos 90-99]**

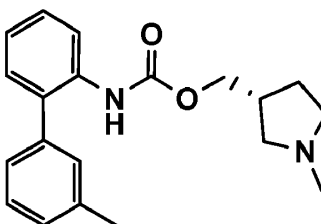
- 15 Se usaron los materiales de partida de la Tabla 17 en lugar de [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (R)-pirrolidin-3-ilmetilo para preparar los compuestos de los Ejemplos 90-99 de la misma manera que en el Ejemplo 89.

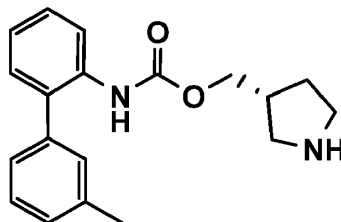
[Tabla 17] Ejemplos 90-99

Ejemplo	Nombre químico	Material de partida
90	[1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (285 mg, 52%)	[1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (S)-pirrolidin-3-ilmetilo (523 mg, 1,76 mmol) (Ejemplo 79)
91	(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (138 mg, 33%)	(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-pirrolidin-3-ilmetilo (400 mg, 1,2 mmol) (Ejemplo 80)
92	(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (78 mg, 19%)	(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-pirrolidin-3-ilmetilo (377 mg, 1,13 mmol) (Ejemplo 81)
93	(5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (230 mg, 67%)	(5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-pirrolidin-3-ilmetilo (330 mg, 1,05 mmol) (Ejemplo 82)
94	(5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (24 mg, 9%)	(5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-pirrolidin-3-ilmetilo (260 mg, 0,79 mmol) (Ejemplo 83)
95	(3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (58 mg, 14%)	(3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-pirrolidin-3-ilmetilo (400 mg, 1,14 mmol) (Ejemplo 84)
96	(3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (144 mg, 35%)	(3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-pirrolidin-3-ilmetilo (400 mg, 1,14 mmol) (Ejemplo 85)
97	(5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (24 mg, 16%)	(5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-pirrolidin-3-ilmetilo (145 mg, 0,47 mmol) (Ejemplo 86)
98	(3'-fluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (15 mg, 5%)	(3'-fluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-pirrolidin-3-ilmetilo (320 mg, 0,97 mmol) (Ejemplo 87)
99	(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (87 mg, 10%)	(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-pirrolidin-2-ilmetilo (850 mg, 2,70 mmol) (Ejemplo 88)

**[Ejemplo 100] Síntesis de (3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo**

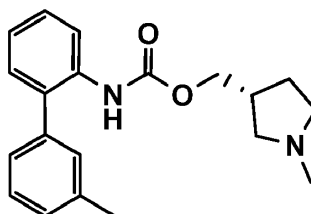
20



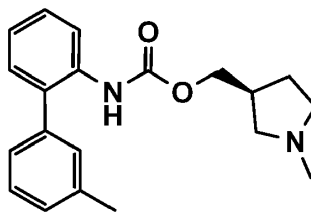
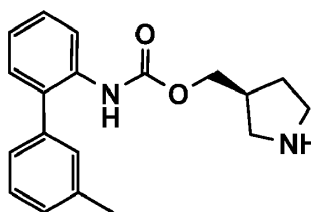
**[Etapa 1] Síntesis de (3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-pirrolidin-3-ilmetilo**

5 Se usaron ácido 3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (Ejemplo de síntesis 14) y 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo como materiales de partida para preparar el compuesto del título de la misma manera que en el Ejemplo 78.

10  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,13-7,97(s a, 1H), 7,41-7,28(m, 2H), 7,26-7,02(m, 5H), 6,77-6,62(s a, 1H), 4,13-3,92(m, 2H), 3,09-2,82(m, 3H), 2,72-2,49(m, 2H), 2,47-2,30(m, 4H), 1,97-1,81(m, 1H), 1,50-1,36(m, 1H)

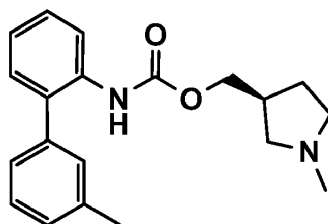
**[Etapa 2] Síntesis de (3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo**

15 Se usó (3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-pirrolidin-3-ilmetilo (600 mg, 1,93 mmol) preparado en la Etapa 1 para preparar el compuesto del título (30 mg, 5%) de la misma manera que en el Ejemplo 89.

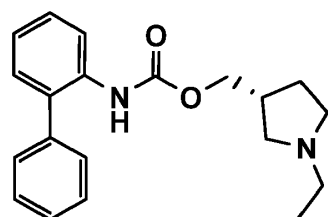
**[Ejemplo 101] Síntesis de (3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo****[Etapa 1] Síntesis de (3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-pirrolidin-3-ilmetilo**

25 Se usaron ácido 3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (Ejemplo de síntesis 14) y 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo como materiales de partida para preparar el compuesto del título de la misma manera que en el Ejemplo 78.

30  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,15-7,99(s a, 1H), 7,45-7,29(m, 2H), 7,27-7,06(m, 5H), 6,74-6,59(s a, 1H), 4,15-3,92(m, 2H), 3,07-2,79(m, 4H), 2,69-2,57(m, 1H), 2,39(s, 3H), 2,07-1,92(s a, 1H) 1,92-1,79(m, 1H), 1,48-1,33(m, 1H)

**[Etapa 2] Síntesis de (3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo**

- 5 Se usó (3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-pirrolidin-3-ilmetilo (900 mg, 2,90 mmol) preparado en la Etapa 1 para preparar el compuesto del título (208 mg, 22%) de la misma manera que en el Ejemplo 89.

**[Ejemplo 102] Síntesis de [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (R)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo**

- 10 Se disolvió [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (R)-pirrolidin-3-ilmetilo (1 g, 3,37 mmol) (Ejemplo 78) en dimetilformamida (20 ml). Se añadieron al mismo secuencialmente carbamato potásico (652 mg, 4,72 mmol), yoduro potásico (112 mg, 0,67 mmol), trietilamina (1,42 ml, 10,11 mmol) y yodoetano (323 ul, 4,04 mmol) y se agitaron a 120 °C durante 12 horas. El reactante se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (142 mg, 13%).

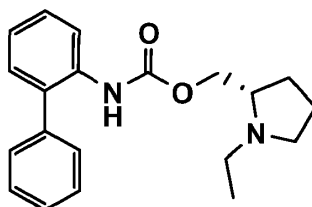
**[Ejemplos 103-105]**

- 20 Se usaron los materiales de partida de la Tabla 18 en lugar de [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (R)-pirrolidin-3-ilmetilo para preparar los compuestos de los Ejemplos 103-105 de la misma manera que en el Ejemplo 102.

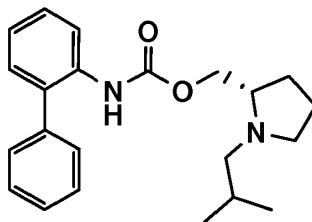
[Tabla 18] Ejemplos 103-105

Ejemplo	Nombre químico	Material de partida
103	[1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (S)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo (89 mg, 8%)	[1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (S)-pirrolidin-3-ilmetilo (1 g, 3,37 mmol) (Ejemplo 79)
104	(3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo (109 mg, 16%)	(3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-pirrolidin-3-ilmetilo (623 mg, 2,01 mmol) (Ejemplo 100, Etapa 1)
105	(3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo (40 mg, 6%)	(3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-pirrolidin-3-ilmetilo (600 mg, 1,93 mmol) (Ejemplo 101, Etapa 1)

- 25 **[Ejemplo 106] Síntesis de [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (S)-(1-etilpirrolidin-2-il)metilo**



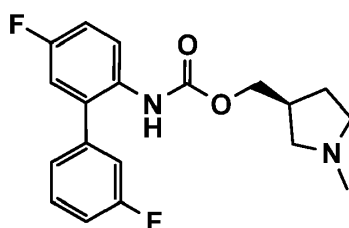
- 30 Se usaron [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (S)-pirrolidin-2-ilmetilo (1 g, 3,37 mmol) y 2-yodoetano (323 ul, 4,04 mmol) como materiales de partida para preparar el compuesto del título (385 mg, 35%) de la misma manera que en el Ejemplo 102.

**[Ejemplo 107] Síntesis de [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (S)-(1-isobutilpirrolidin-2-il)metilo**

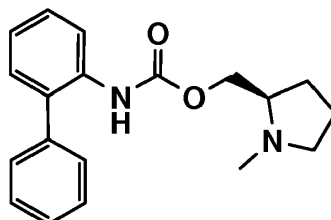
5 Se usaron [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (S)-pirrolidin-2-ilmetilo (940 mg, 3,17 mmol) y 1-yodo-2-metilpropano (438 ul, 3,08 mmol) como materiales de partida para preparar el compuesto del título (47 mg, 4%) de la misma manera que en el Ejemplo 102.

**[Ejemplo 108] Síntesis de (3',5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo**

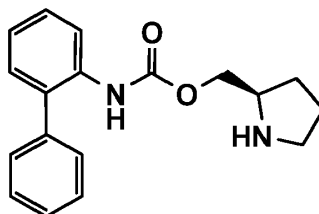
10



15 Se usaron ácido 3',5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (800 mg, 3,42 mmol) (Ejemplo de síntesis 17) y 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (825 mg, 4,10 mmol) como materiales de partida para preparar el compuesto del título (50 mg, 5%) de la misma manera que en el Ejemplo 78 y el Ejemplo 89.

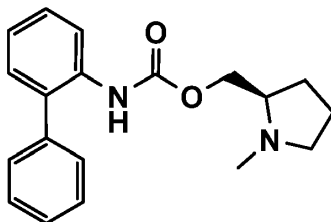
**[Ejemplo 109] Síntesis de [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo**

20

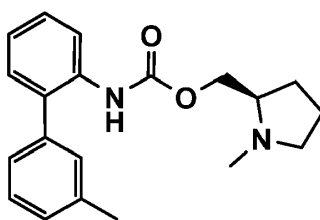
**[Etapa 1] Síntesis de [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (R)-pirrolidin-2-ilmetilo**

25 Se usaron ácido [1,1'-bifenil]-2-carboxílico (821 mg, 4,14 mmol) y 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (1 g, 4,97 mmol) como materiales de partida para preparar el compuesto del título (730 mg, 60%) de la misma manera que en el Ejemplo 78.

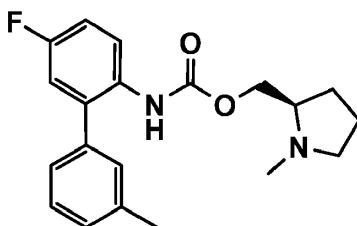
30  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,09-8,08 (m, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,29-7,26(m, 1H), 7,17(m, 1H), 6,92-6,89(m, 1H), 4,15-4,04(m, 2H), 3,12-3,08(m, 1H), 2,99-2,94(m, 2H), 2,74-2,72(m, 1H), 2,51-2,44(m, 1H), 1,98-1,89(m, 1H), 1,51-1,44(m, 1H)

**[Etapla 2] Síntesis de [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo**

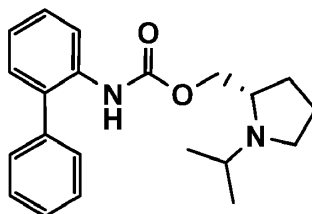
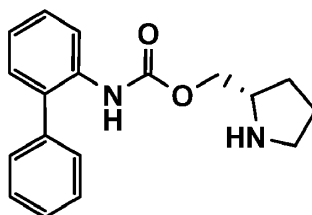
- 5 Se usó [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (R)-pirrolidin-2-ilmetilo (730 mg, 2,46 mmol) como material de partida para preparar el compuesto del título (183 mg, 24%) de la misma manera que en el Ejemplo 89.

**[Ejemplo 110] Síntesis de (3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo**

- 10 Se usaron ácido 3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (700 mg, 3,3 mmol) (Ejemplo de síntesis 14) y 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (797 mg, 3,96 mmol) como materiales de partida para preparar el compuesto del título (258 mg, 24%) de la misma manera que en el Ejemplo 78 y el Ejemplo 89.

**[Ejemplo 111] Síntesis de (5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo**

- 20 Se usaron ácido 5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (1 g, 4,34 mmol) (Ejemplo de síntesis 21) y 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (1,05 g, 5,21 mmol) como materiales de partida para preparar el compuesto del título (52 mg, 4%) de la misma manera que en el Ejemplo 78 y el Ejemplo 89.

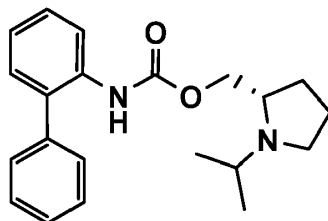
**[Ejemplo 112] Síntesis de [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (S)-(1-isopropilpirrolidin-2-il)metilo****[Etapla 1] Síntesis de [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (S)-pirrolidin-2-ilmetilo**

30

Se usaron ácido [1,1'-bifenil]-2-carboxílico (2,5 g, 12,61 mmol) y 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (3,05 g, 15,14 mmol) como materiales de partida para preparar el compuesto del título (3,06 g, 82%) de la misma manera que en el Ejemplo 78.

5 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88(m, 1H), 7,48-7,42(m, 1H), 7,15-7,05(m, 4H), 7,04-6,92(m, 1H), 6,40(s, 1H), 4,78-4,76(m, 1H), 3,23-3,21(m, 1H), 2,87-2,73(m, 4H), 2,06-2,05(m, 3H), 2,04-1,67(m, 1H), 1,66-1,54(m, 1H), 1,53-1,35(m, 1H)

**[Etapas 2] Síntesis de [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (*S*)-(1-isopropilpirrolidin-2-il)metilo**

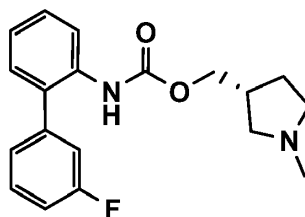


10

Se usaron [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (*S*)-pirrolidin-2-ilmetilo (1 g, 3,37 mmol) y 2-yodopropilo (404 ul, 4,04 mmol) como materiales de partida para preparar el compuesto del título (78 mg, 7%) de la misma manera que en el Ejemplo 102.

15

**[Ejemplo 113] Síntesis de (3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo**



20 Se disolvió (2-bromofenil)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (230 mg, 0,73 mmol) (Ejemplo de síntesis F) en una solución mixta de etanol (5 ml) y agua (5 ml). Se añadieron a la misma ácido 3-fluorofenilborónico (123 mg, 0,88 mmol), carbonato potásico (203 mg, 1,47 mmol), di(acetato)diclohexilfenilfosfina paladio (II) y FibreCat™ unido a polímero (30 mg). El reactante se agitó a 110 °C durante 12 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. El mismo se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó concentrando a presión reducida. El mismo se extrajo con agua y diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (60 mg, 25%).

25

**[Ejemplos 114-115]**

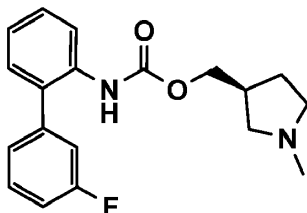
30

Se usaron los materiales de reacción de la Tabla 19 en lugar de ácido 3-fluorofenilborónico para preparar los compuestos de los Ejemplos 114-115.

[Tabla 19] Ejemplo 114-115

Ejemplo	Nombre químico	Material de partida (Ejemplo de síntesis F)	Material de reacción
114	(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de ( <i>R</i> )-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (58 mg, 24%)	230 mg, 0,73 mmol	Ácido 4-fluorofenilborónico (123 mg, 0,88 mmol)
115	(3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de ( <i>R</i> )-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (132 mg, 55%)	220 mg, 0,70 mmol	Ácido 3,4-difluorofenilborónico (222 mg, 1,40 mmol)

35

**[Ejemplo 116] Síntesis de (3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo**

- 5 Se disolvió (2-bromofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (200 mg, 0,64 mmol) (Ejemplo de síntesis G) en tolueno (10 ml). Se añadieron al mismo ácido 3-fluorofenilborónico (179 mg, 1,28 mmol), carbonato potásico (177 mg, 1,28 mmol) y tetraquis trifenilfosfina paladio (74 mg, 0,064 mmol). El reactante se agitó a 110°C durante 12 horas y se enfrió a temperatura ambiente. El mismo se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó concentrando a presión reducida. El mismo se extrajo con agua y diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (102 mg, 49%).

**[Ejemplos 117-129]**

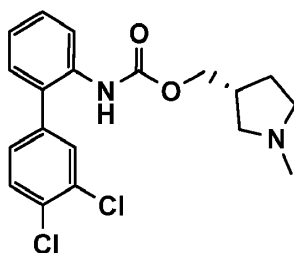
- 15 Se usaron los materiales de partida y los materiales de reacción de la Tabla 20 para preparar los compuestos de los Ejemplos 117-129 de la misma manera que en el Ejemplo 116.

[Tabla 20] Ejemplos 117-129

Ejemplo	Nombre químico	Material de partida	Material de reacción
117	(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (160 mg, 63%)	(2-bromofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (230 mg, 0,73 mmol) (Ejemplo de síntesis F)	Ácido 3-clorofenilborónico (138 mg, 0,88 mmol)
118	(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (130 mg, 39%)	(2-bromofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (305 mg, 0,97 mmol) (Ejemplo de síntesis G)	Ácido 3-clorofenilborónico (305 mg, 1,95 mmol)
119	(3',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (170 mg, 51%)	(2-bromofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (274 mg, 0,88 mmol) (Ejemplo de síntesis G)	Ácido 3,5-diclorofenilborónico (334 mg, 1,75 mmol)
120	(3'-cloro-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (66 mg, 18%)	(2-bromofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (312 mg, 1,00 mmol) (Ejemplo de síntesis G)	Ácido 3-cloro-5-fluorofenilborónico (348 mg, 1,99 mmol)
121	(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (107 mg, 47%)	(2-bromofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (200 mg, 0,63 mmol) (Ejemplo de síntesis G)	Ácido (3-cloro-4-fluoro)fenilborónico (223 mg, 1,28 mmol)
122	(5-fluoro-3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (160 mg, 73%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (190 mg, 0,57 mmol) (Ejemplo de síntesis I)	Ácido 3,5-dimetilfenilborónico (172 mg, 1,15 mmol)
123	(3'-cloro-5-fluoro-5'-hidroxil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (150 mg, 64%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (205 mg, 0,62 mmol) (Ejemplo de síntesis I)	Ácido (3-cloro-5-hidroxifenil)borónico (213 mg, 1,24 mmol)
124	(4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (78 mg, 33%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (225 mg, 0,68 mmol) (Ejemplo de síntesis I)	Ácido 4-fluorofenilborónico (114 mg, 0,82 mmol)
125	(3'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (153 mg, 64%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (220 mg, 0,66 mmol) (Ejemplo de síntesis I)	Ácido 3-clorofenilborónico (125 mg, 0,80 mmol)
126	(3',5'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (280 mg, 0,85 mmol) (Ejemplo de síntesis	Ácido 3,5-diclorofenilborónico (460 mg, 1,69 mmol)

	(74 mg, 22%)	l)	
127	(4'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (37 mg, 17%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (195 mg, 0,59 mmol) (Ejemplo de síntesis l)	Ácido 4-clorofenilborónico (111 mg, 0,71 mmol)
128	(3',4'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (50 mg, 19%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (220 mg, 0,66 mmol) (Ejemplo de síntesis l)	Ácido 3,4-diclorofenilborónico (152 mg, 0,80 mmol)
129	(3'-cloro-5,5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (130 mg, 54%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (210 mg, 0,63 mmol) (Ejemplo de síntesis l)	Ácido (3-cloro-5-fluorofenil)borónico (221 mg, 1,27 mmol)

**[Ejemplo 130] Síntesis de (3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo**



5 Se disolvió (2-bromofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (225 mg, 0,72 mmol) (Ejemplo de síntesis F) en una solución mixta de etanol (5 ml) y agua (5 ml). Se añadieron a la misma ácido 3,4-diclorofenilborónico (274 mg, 1,44 mmol), carbonato potásico (199 mg, 1,44 mmol) y tetraquis trifenilfosfina paladio (83 mg, 0,072 mmol). El reactante se agitó a 110°C durante 6 horas y se enfrió a temperatura ambiente. El mismo se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó concentrando a presión reducida. El mismo se extrajo con agua y diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (151 mg, 56%).

**[Ejemplos 131-135]**

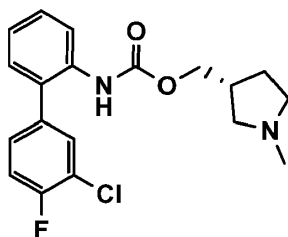
15 Se usaron los materiales de partida y los materiales de reacción de la Tabla 21 para preparar los compuestos de los Ejemplos 131-135 de la misma manera que en el Ejemplo 130.

[Tabla 21] Ejemplos 131-135

Ejemplo	Nombre químico	Material de partida	Material de reacción
131	(3',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (101 mg, 40%)	(2-bromofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (206 mg, 0,66 mmol) (Ejemplo de síntesis F)	Ácido 3,5-diclorofenilborónico (251 mg, 1,32 mmol)
132	(3'-cloro-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo	(2-bromofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (206 mg, 0,66 mmol) (Ejemplo de síntesis F)	Ácido 3-cloro-5-fluorofenilborónico (251 mg, 1,32 mmol)
133	(5-fluoro-3'-amino-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (63 mg, 28%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (215 mg, 0,65 mmol) (Ejemplo de síntesis H)	Ácido 3-aminofenilborónico (178 mg, 1,30 mmol)
134	(3'-cloro-5-fluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (143 mg, 53%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (236 mg, 0,71 mmol) (Ejemplo de síntesis H)	Ácido (3-cloro-5-hidroxifenil)borónico (246 mg, 1,43 mmol)
135	(3',5'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (65 mg, 25%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (220 mg, 0,66 mmol) (Ejemplo de síntesis H)	Ácido 3,5-diclorofenilborónico (254 mg, 1,33 mmol)

20



**[Ejemplo 136] Síntesis de (3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo**

- 5 Se disolvió (2-bromofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (250 mg, 0,80 mmol) (Ejemplo de síntesis F) en una solución mixta de acetonitrilo (6 ml) y agua (6 ml). Se añadieron a la misma ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (279 mg, 1,60 mmol), carbonato sódico (170 mg, 1,60 mmol) y diclorobistrifenilfosfina paladio (28 mg, 0,04 mmol). El reactante se agitó en un horno microondas a 110 °C durante 30 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. El mismo se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó concentrando a presión reducida. El mismo se extrajo con agua y diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (23 mg, 70%).

**[Ejemplos 137-149]**

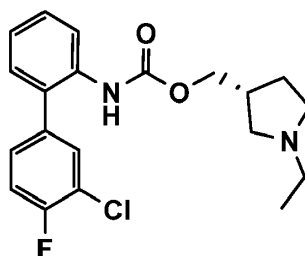
- 15 Se usaron los materiales de partida y los materiales de reacción de la Tabla 22 para preparar los compuestos de los Ejemplos 137-149 de la misma manera que en el Ejemplo 136.

[Tabla 22] Ejemplos 137-149

Ejemplo	Nombre químico	Material de partida	Material de reacción
137	(3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (156 mg, 65%)	(2-bromofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (230 mg, 0,73 mmol) (Ejemplo de síntesis F)	Ácido 3-hidroxifenilborónico (111 mg, 0,81 mmol)
138	(3'-cloro-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (208 mg, 43%)	(2-bromofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (365 mg, 0,17 mmol) (Ejemplo de síntesis F)	Ácido (3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)borónico (523 mg, 2,33 mmol)
139	(3'-cloro-5-fluoro-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (184 mg, 73%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (213 mg, 0,64 mmol) (Ejemplo de síntesis H)	Ácido (3-cloro-5-metoxifenil)borónico (240 mg, 1,29 mmol)
140	(3'-cloro-5-fluoro-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (135 mg, 47%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (227 mg, 0,69 mmol) (Ejemplo de síntesis H)	Ácido (3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)borónico (307 mg, 1,37 mmol)
141	(4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (208 mg, 62%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (320 mg, 0,97 mmol) (Ejemplo de síntesis H)	Ácido 4-fluorofenilborónico (270 mg, 1,93 mmol)
142	(3'-cloro-5,5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (108 mg, 42%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (226 mg, 0,68 mmol) (Ejemplo de síntesis H)	Ácido (3-cloro-5-fluorofenil)borónico (238 mg, 1,37 mmol)
143	(3'-cloro-4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (150 mg, 54%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (240 mg, 0,73 mmol) (Ejemplo de síntesis H)	Ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (253 mg, 1,45 mmol)
144	(2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (134 mg, 43%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (300 mg, 0,91 mmol) (Ejemplo de síntesis H)	Ácido 2-fluorofenilborónico (254 mg, 1,812 mmol)
145	(3',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (69 mg, 22%)	(2-bromo-4-clorofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (290 mg, 0,84 mmol) (Ejemplo de síntesis J)	Ácido 3-clorofenilborónico (197 mg, 1,26 mmol)
146	(3',5'-dicloro-4'-fluoro-[1,1'-	(2-bromo-4-clorofenil)carbamato de	Ácido (3-cloro-4-

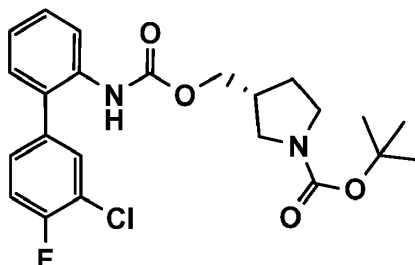
	bifenil]-2-il)carbamato de ( <i>R</i> )-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo	( <i>R</i> )-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (300 mg, 0,84 mmol) (Ejemplo de síntesis J)	fluorofenil)borónico (300 mg, 1,72 mmol)
147	(3'-cloro-4'-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de ( <i>R</i> )-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo	(2-bromo-4-metoxifenil)carbamato de ( <i>R</i> )-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (270 mg, 0,78 mmol) (Ejemplo de síntesis K)	Ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (274 mg, 1,57 mmol)
148	(3'-cloro-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de ( <i>S</i> )-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (150 mg, 65%)	(2-bromofenil)carbamato de ( <i>S</i> )-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (200 mg, 0,64 mmol) (Ejemplo de síntesis M)	Ácido (3-cloro-5-fluorofenil)borónico (223 mg, 1,28)
149	(3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de ( <i>S</i> )-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (151 mg, 26%)	(2-bromofenil)carbamato de ( <i>S</i> )-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (500 mg, 1,59 mmol) (Ejemplo de síntesis M)	Ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (555 mg, 3,18 mmol)

**[Ejemplo 150] Síntesis de (3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo**



5

**[Etapa 1] Síntesis de 3-(((3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il) carbamoil)oxi) metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo**

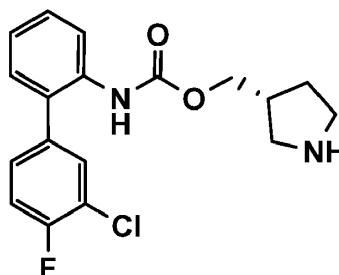


10

Se usaron 3-(((2-bromofenil)carbamoyl)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (4 g, 10,02 mmol) (Ejemplo de síntesis F, Etapa 1) y ácido (3-cloro-4-fluoro)fenilborónico (3,5 g, 20,04 mmol) como materiales de partida para preparar el compuesto del título (3,4 g, 76%) de la misma manera que en el Ejemplo 42.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,01(s, 1H), 7,41-7,35(m, 2H), 7,31-7,22(m, 2H), 7,20-7,13(m, 2H), 6,34(s, 1H), 4,15-4,07(m, 2H), 3,48-3,29(m, 3H), 3,15-2,99(s, 1H), 2,51-2,48(m, 1H), 1,98-1,94(m, 1H), 1,44-1,38(m, 10H)

**[Etapa 2] Síntesis de (3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-pirrolidin-3-ilmetilo**



20

Se usó ácido 3-(((3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamoyl)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (3,4 g, 7,57 mmol) preparado en la Etapa 1 como un material de partida para preparar el compuesto del título (2,3 g, 87%) de la misma manera que en el Ejemplo 78.

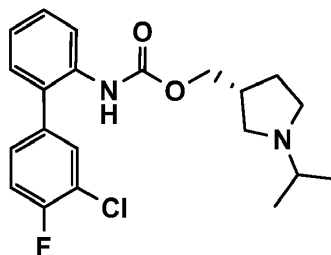
25

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,98(s, 1H), 7,41-7,34(m, 2H), 7,23-7,17(m, 2H), 7,16-7,11(m, 2H), 6,55(s, 1H), 4,10-4,01(m, 2H), 3,99-2,86(m, 3H), 2,70-2,66(s, 1H), 2,45-2,39(m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,47-1,41(m, 1H)

**[Etapa 3] Síntesis de (3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-pirrolidin-3-ilmetilo**

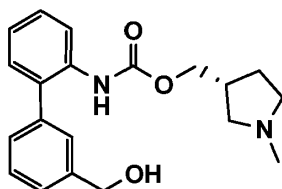
Se disolvió (3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-pirrolidin-3-ilmetilo (345 mg, 0,99 mmol) preparado en la Etapa 2 en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron secuencialmente al mismo trietilamina (150  $\mu\text{l}$ , 1,09 mmol) y bromoetano (118  $\mu\text{l}$ , 1,58 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 días. El reactante se concentró a presión reducida y se extrajo con agua y diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (74 mg, 20%).

**[Ejemplo 151] Síntesis de (3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-isopropilpirrolidin-3-il)metilo**



Se disolvió (3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-pirrolidin-3-ilmetilo (347 mg, 1,00 mmol) (Ejemplo 150, Etapa 2) en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron secuencialmente al mismo trietilamina (150  $\mu\text{l}$ , 1,10 mmol) y 2-bromopropano (100  $\mu\text{l}$ , 1,10 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 3 días. El reactante se concentró a presión reducida y se extrajo con agua y diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (17 mg, 4%).

**[Ejemplo 152] Síntesis de (3'-(hidroximetil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo**



Se disolvió (2-bromofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (395 mg, 1,26 mmol) (Ejemplo de síntesis F) en una solución mixta de tolueno (15 ml) y etanol (2 ml). Se añadieron a la misma ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico (211 mg, 1,39 mmol), carbonato potásico (348 mg, 2,52 mmol) y tetraquis trifenilfosfina paladio (146 mg, 0,13 mmol). El reactante se agitó a 110°C durante 12 horas y se enfrió a temperatura ambiente. El mismo se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó concentrando a presión reducida. El mismo se extrajo con agua y diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (126 mg, 29%).

**[Ejemplos 153-190]**

Se usaron los materiales de partida y los materiales de reacción de la Tabla 23 para preparar los compuestos de los Ejemplos 153-190 de la misma manera que en el Ejemplo 152.

[Tabla 23] Ejemplos 153-190

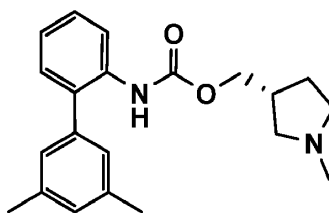
Ejemplo	Nombre químico	Material de partida	Material de reacción
153	(3'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (125 mg, 28%)	(2-bromofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (395 mg, 1,26 mmol) (Ejemplo de síntesis F)	Ácido (3-carbamoilfenil)borónico (229 mg, 1,39 mmol)
154	(3'-amino-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (102 mg, 45%)	(2-bromofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (220 mg, 0,70 mmol) (Ejemplo de síntesis F)	Ácido 3-aminofenilborónico (115 mg, 0,84 mmol)
155	(3'-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-	(2-bromofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (210 mg,	Ácido 3-cianofenilborónico (118 mg, 0,80 mmol)

	metilpirrolidin-3-il)metilo (77 mg, 34%)	0,67 mmol) (Ejemplo de síntesis F)	
156	(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (210 mg, 67%)	(2-bromofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (300 mg, 0,958 mmol) (Ejemplo de síntesis F)	Ácido 2-fluorofenilborónico (201 mg, 1,437 mmol)
157	(2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (115 mg, 52%)	(2-bromofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (200 mg, 0,639 mmol) (Ejemplo de síntesis F)	Ácido 2,4-difluorofenilborónico (202 mg, 1,277 mmol)
158	(2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (145 mg, 66%)	(2-bromofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (200 mg, 0,639 mmol) (Ejemplo de síntesis F)	Ácido 2,3-difluorofenilborónico (202 mg, 1,277 mmol)
159	(3'-cloro-6'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (130 mg, 56%)	(2-bromofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (200 mg, 0,639 mmol) (Ejemplo de síntesis F)	Ácido 3-cloro-6-fluorofenilborónico (223 mg, 1,277 mmol)
160	(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (183 mg, 87%)	(2-bromofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (200 mg, 0,64 mmol) (Ejemplo de síntesis M)	Ácido 3-fluorofenilborónico (107 mg, 0,77 mmol)
161	(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (163 mg, 74%)	(2-bromofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (200 mg, 0,64 mmol) (Ejemplo de síntesis M)	Ácido 3,5-difluorofenilborónico (121 mg, 0,77 mmol)
162	(3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (105 mg, 95%)	(2-bromofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (100 mg, 0,32 mmol) (Ejemplo de síntesis M)	Ácido 3,4-difluorofenilborónico (101 mg, 0,64 mmol),
163	(2',4',5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (79 mg, 68%)	(2-bromofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (100 mg, 0,32 mmol) (Ejemplo de síntesis M)	Ácido 2,4,5-trifluorofenilborónico (113 mg, 0,64 mmol)
164	(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (103 mg, 94%)	(2-bromofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (100 mg, 0,32 mmol) (Ejemplo de síntesis M)	Ácido 4-clorofenilborónico (100 mg, 0,64 mmol)
165	(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (70 mg, 64%)	(2-bromofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (100 mg, 0,32 mmol) (Ejemplo de síntesis M)	Ácido 3-clorofenilborónico (100 mg, 0,64 mmol)
166	(3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (96 mg, 79%)	(2-bromofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (100 mg, 0,32 mmol) (Ejemplo de síntesis M)	Ácido 3,4-diclorofenilborónico (122 mg, 0,64 mmol)
167	(2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (83 mg, 69%)	(2-bromofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (100 mg, 0,32 mmol) (Ejemplo de síntesis M)	Ácido 2,4-diclorofenilborónico (122 mg, 0,64 mmol)
168	(3'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (160 mg, 77%)	(2-bromofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (200 mg, 0,64 mmol) (Ejemplo de síntesis M)	Ácido 3-hidroxifenilborónico (106 mg, 0,77 mmol)
169	(3'-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (17 mg, 13%)	(2-bromofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (200 mg, 0,64 mmol) (Ejemplo de síntesis M)	Ácido 3-cianofenilborónico (113 mg, 0,77 mmol)
170	(3'-amino-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (78 mg, 38%)	(2-bromofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (200 mg, 0,64 mmol) (Ejemplo de síntesis M)	Ácido 3-aminofenilborónico (105 mg, 0,77 mmol)
171	(3',4',5-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (88 mg,	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (100 mg, 0,30 mmol) (Ejemplo de	Ácido 3,4-difluorofenilborónico (95 mg, 0,60 mmol)

	81%)	síntesis N)	
172	(3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (180 mg, 83%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (200 mg, 0,60 mmol) (Ejemplo de síntesis N)	Ácido 3,5-difluorofenilborónico (190 mg, 1,20 mmol)
173	(2',4',5,5'-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (188 mg, 82%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (200 mg, 0,60 mmol) (Ejemplo de síntesis N)	Ácido 2,4,5-trifluorofenilborónico (211 mg, 1,20 mmol)
174	(3'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (171 mg, 79%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (200 mg, 0,60 mmol) (Ejemplo de síntesis N)	Ácido 3-clorofenilborónico (188 mg, 1,20 mmol)
175	(4'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (198 mg, 91%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (200 mg, 0,60 mmol) (Ejemplo de síntesis N)	Ácido 4-clorofenilborónico (188 mg, 1,20 mmol)
176	(2',4'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (146 mg, 61%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (200 mg, 0,60 mmol) (Ejemplo de síntesis N)	Ácido 2,4-diclorofenilborónico (230 mg, 1,20 mmol)
177	(3',4'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (76 mg, 64%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (100 mg, 0,30 mmol) (Ejemplo de síntesis N)	Ácido 3,4-diclorofenilborónico (115 mg, 0,60 mmol)
178	(3'-ciano-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (117 mg, 55%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (200 mg, 0,60 mmol) (Ejemplo de síntesis N)	Ácido 3-cianofenilborónico (176 mg, 1,20 mmol)
179	(3'-hidroxi-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (66 mg, 64%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (100 mg, 0,30 mmol) (Ejemplo de síntesis N)	Ácido 3-hidroxifenilborónico (83 mg, 0,60 mmol)
180	(5-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (43 mg, 36%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (100 mg, 0,30 mmol) (Ejemplo de síntesis N)	Ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (115 mg, 0,60 mmol)
181	(3'-cloro-4,4',5-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (57 mg, 25%)	(2-bromo-4,5-difluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (200 mg, 0,57 mmol) (Ejemplo de síntesis P)	Ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico (200 mg, 1,15 mmol)
182	(3'-cloro-4,5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (50 mg, 25%)	(2-bromo-4,5-difluorofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (180 mg, 1,52 mmol) (Ejemplo de síntesis L)	Ácido 3-clorofenilborónico (161 mg, 1,03 mmol)
183	(2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (50 mg, 15%)	(2-yodofenil)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (300 mg, 0,917 mmol) (Ejemplo de síntesis A)	Ácido 2,4-difluorofenilborónico (290 mg, 1,834 mmol)
184	(2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (50 mg, 15%)	(2-yodofenil)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (300 mg, 0,917 mmol) (Ejemplo de síntesis A)	Ácido 2,3-difluorofenilborónico (290 mg, 1,834 mmol)
185	(2',6'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (50 mg, 15%)	(2-yodofenil)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (300 mg, 0,917 mmol) (Ejemplo de síntesis A)	Ácido 2,6-difluorofenilborónico (290 mg, 1,834 mmol)
186	(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (160 mg, 46%)	(2-yodofenil)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo (300 mg, 0,917 mmol) (Ejemplo de síntesis A)	Ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico (320 mg, 1,834 mmol)
187	(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (205 mg, 65%)	(2-bromofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (300 mg, 0,958 mmol) (Ejemplo de síntesis M)	Ácido 2-fluorofenilborónico (268 mg, 1,916 mmol)

188	(2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (250 mg, 75%)	(2-bromofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (300 mg, 0,958 mmol) (Ejemplo de síntesis M)	Ácido 2,4-difluorofenilborónico (303 mg, 1,916 mmol)
189	(2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (100 mg, 30%)	(2-bromofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (300 mg, 0,958 mmol) (Ejemplo de síntesis M)	Ácido 2,3-difluorofenilborónico (303 mg, 1,916 mmol)
190	(3'-cloro-6'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (150 mg, 43%)	(2-bromofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (300 mg, 0,958 mmol) (Ejemplo de síntesis M)	Ácido 3-cloro-6-fluorofenilborónico (334 mg, 1,916 mmol)

**[Ejemplo 191] Síntesis de (3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo**



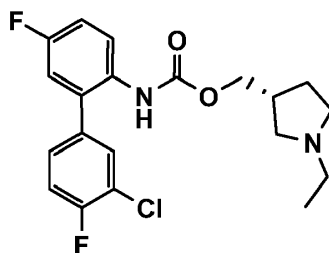
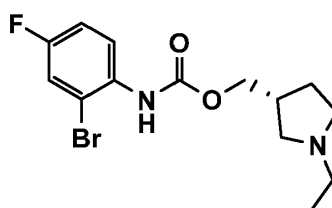
5 Se disolvió (2-bromofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (220 mg, 0,70 mmol) (Ejemplo de síntesis F) en una solución mixta de etanol (5 ml) y agua (5 ml). Se añadieron a la misma ácido 3,5-dimetilborónico (211 mg, 1,41 mmol), carbonato potásico (194 mg, 1,41 mmol), di(acetato)diclohexilfenilfosfina paladio (II) y FibreCat™ unido a polímero (28 mg). El reactante se agitó en un horno microondas a 110 °C durante 30 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. El mismo se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó concentrando a presión reducida. El mismo se extrajo con agua y diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (134 mg, 56%).

15 **[Ejemplos 192-195]**

Se usaron los materiales de partida y los materiales de reacción de la Tabla 24 para preparar los compuestos de los Ejemplos 192-195 de la misma manera que en el Ejemplo 191.

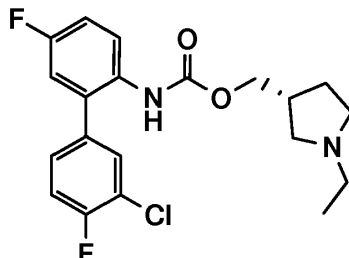
20 [Tabla 24] Ejemplos 192-195

Ejemplo	Nombre químico	Material de partida	Material de reacción
192	(5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (158 mg, 73%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (210 mg, 0,63 mmol) (Ejemplo de síntesis H)	Ácido 3-metilfenilborónico (172 mg, 1,27 mmol)
193	(5-fluoro-3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (82 mg, 39%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (206 mg, 0,62 mmol) (Ejemplo de síntesis H)	Ácido 3,5-dimetilfenilborónico (187 mg, 1,24 mmol)
194	(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (124 mg, 55%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (215 mg, 0,65 mmol) (Ejemplo de síntesis H)	Ácido 3-fluorofenilborónico (182 mg, 1,30 mmol)
195	(3'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (151 mg, 66%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo (210 mg, 0,63 mmol) (Ejemplo de síntesis H)	Ácido 3-clorofenilborónico (198 mg, 1,27 mmol)

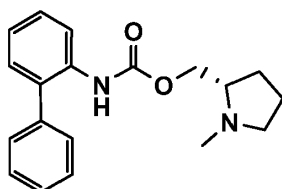
**[Ejemplo 196] Síntesis de (3'-cloro-4',5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo****5 [Etapa 1] Síntesis de (2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (R)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo**

10 Se usaron ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico (3 g, 13,70 mmol) y 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (3,31 g, 16,44 mmol) como materiales de partida para preparar el compuesto del título (4,5 g, 79%) de la misma manera que en el Ejemplo de síntesis F.

15 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,00(s, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,05-7,00(m, 1H), 4,21-4,10(m, 2H), 3,06-3,03(m, 1H), 2,90-2,87(m, 1H), 2,84-2,71(m, 5H), 2,17-2,12(m, 1H), 1,76-1,71 (m, 1H), 1,24 (t, 3H, J=7,2Hz)

**[Etapa 2] Síntesis de (3'-cloro-4',5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo**

20 Se usaron (2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (R)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo (165 mg, 0,48 mmol) y ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (167 mg, 0,96 mmol) como materiales de partida para preparar el compuesto del título (143 mg, 76%) de la misma manera que en el Ejemplo 136.

**25 [Ejemplo 197] Síntesis de [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo**

30 Se disolvió ácido [1,1'-bifenil]-2-carboxílico (1 g, 5,05 mmol) en tolueno (20 ml). Se añadieron al mismo bifenilfosforil azida (1,4 ml, 6,05 mmol) y trietilamina (0,71 ml, 5,05 mmol). Lo mismo se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se agitó de nuevo a reflujo a temperatura ambiente durante 1 hora. El reactante se enfrió a temperatura ambiente y se añadió al mismo (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (0,72 ml, 6,05 mmol), y después se agitó a reflujo durante 12 horas. El reactante se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó concentrando a presión reducida. El mismo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (458 mg, 29%).

35

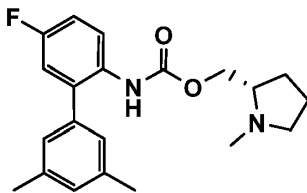
**[Ejemplos 198-207]**

Se usaron los materiales de partida y los materiales de reacción de la Tabla 25 para preparar los compuestos de los Ejemplos 198-207 de la misma manera que en el Ejemplo 197.

5

[Tabla 25] Ejemplos 198-207

Ejemplo	Nombre químico	Material de partida	Material de reacción
198	(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (97 mg, 13%)	Ácido 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (482 mg, 2,23 mmol) (Ejemplo de síntesis 1)	(S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (318 ul, 2,68 mmol)
199	(3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (379 mg, 51%)	Ácido 3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (488 mg, 2,3 mmol) (Ejemplo de síntesis 14)	(S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (328 ul, 2,76 mmol)
200	(5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (42 mg, 7%)	Ácido 5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (400 mg, 1,85 mmol) (Ejemplo de síntesis 20)	(S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (0,26 ml, 2,22 mmol)
201	(5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (98 mg, 14%)	Ácido 5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (460 mg, 2,0 mmol) (Ejemplo de síntesis 21)	(S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (0,29 ml, 2,4 mmol)
202	(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (280 mg, 47%)	Ácido 3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (400 mg, 1,71 mmol) (Ejemplo de síntesis 17)	(S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (0,24 ml, 2,05 mmol)
203	(4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (312 mg, 53%)	Ácido 4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (400 mg, 1,71 mmol) (Ejemplo de síntesis 18)	(S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (0,24 ml, 2,05 mmol)
204	(4-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (140 mg, 51%)	Ácido 4-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (180 mg, 0,83 mmol) (Ejemplo de síntesis 22)	(S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (0,12 ml, 1,0 mmol)
205	(3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (200 mg, 34%)	Ácido 3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (400 mg, 1,71 mmol) (Ejemplo de síntesis 23)	(S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (0,24 ml, 2,05 mmol)
206	(5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (189 mg, 41%)	Ácido 5-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (300 mg, 1,41 mmol) (Ejemplo de síntesis 25)	(S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (201 ul, 1,7 mmol)
207	(3'-fluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (265 mg, 89%)	Ácido 3'-fluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (200 mg, 0,87 mmol) (Ejemplo de síntesis 26)	(S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metanol (124 ul, 1,04 mmol)

**[Ejemplo 208] Síntesis de (5-fluoro-3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo**

10

15

Se disolvió (2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (200 mg, 0,60 mmol) (Ejemplo de síntesis N) en una solución mixta de acetonitrilo (3 ml) y agua (3 ml). Se añadieron a la misma ácido 3,5-dimetilfenilborónico (181 mg, 1,20 mmol), carbonato sódico (95 mg, 0,90 mmol) y dichlorobis(trifenilfosfina) paladio (2 mg, 0,003 mmol). El reactante se agitó en un horno microondas a 150°C durante 10 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. El mismo se filtró a través de celite y el disolvente se eliminó concentrando a presión reducida. El mismo se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó con cromatografía en columna para preparar el compuesto del título (98 mg, 46%).



**[Ejemplos 209-226]**

Se usaron materiales de partida y los materiales de reacción de la Tabla 26 para preparar los compuestos de los Ejemplos 209-226 de la misma manera que en el Ejemplo 208.

[Tabla 26] Ejemplos 209-226

Ejemplo	Nombre químico	Material de partida	Material de reacción
209	(4'-( <i>terc</i> -butil)-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (68 mg, 30%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (200 mg, 0,60 mmol) (Ejemplo de síntesis N)	Ácido 4- <i>terc</i> -butilfenilborónico (213 mg, 1,20 mmol)
210	(3'-cloro-5,5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (55 mg, 32%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (150 mg, 0,45 mmol) (Ejemplo de síntesis N)	Ácido (3-cloro-5-fluoro)fenilborónico (158 mg, 0,90 mmol)
211	(3'-cloro-4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (56 mg, 16%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (300 mg, 0,91 mmol) (Ejemplo de síntesis N)	Ácido (3-cloro-4-fluoro)fenilborónico (316 mg, 1,81 mmol)
212	(4'-cloro-3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (140 mg, 40%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (300 mg, 0,91 mmol) (Ejemplo de síntesis N)	Ácido (3-fluoro-4-cloro)fenilborónico (316 mg, 1,81 mmol)
213	(3'-amino-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (46 mg, 45%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (150 mg, 0,45 mmol) (Ejemplo de síntesis N)	Ácido 3-aminofenilborónico (68 mg, 0,50 mmol)
214	(2',5'-difluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (17 mg, 10%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (150 mg, 0,45 mmol) (Ejemplo de síntesis N)	Ácido (2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico (187 mg, 0,90 mmol)
215	(3'-cloro-5-fluoro-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (80 mg, 41%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (150 mg, 0,45 mmol) (Ejemplo de síntesis N)	Ácido (3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)borónico (202 mg, 0,90 mmol)
216	(3'-cloro-5-fluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (35 mg, 24%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (130 mg, 0,39 mmol) (Ejemplo de síntesis N)	Ácido (3-cloro-5-hidroxifenil)borónico (135 mg, 0,79 mmol)
217	(3'-cloro-5-fluoro-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (55 mg, 31%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (150 mg, 0,45 mmol) (Ejemplo de síntesis N)	Ácido (3-cloro-5-metoxifenil)borónico (168 mg, 0,90 mmol)
218	(5-fluoro-2',4'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (85 mg, 41%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (150 mg, 0,45 mmol) (Ejemplo de síntesis N)	Ácido (2,4-Bis(trifluorometil)fenil)borónico (230 mg, 0,90 mmol)
219	(3'-etoxi-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (94 mg, 42%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (200 mg, 0,60 mmol) (Ejemplo de síntesis N)	Ácido 3-etoxifenilborónico (200 mg, 1,20 mmol)
220	(5-fluoro-3', 4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-	Ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (218

	metilpirrolidin-2-il)metilo (54 mg, 23%)	(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (200 mg, 0,60 mmol) (Ejemplo de síntesis N)	mg, 1,20 mmol)
221	(5-fluoro-3',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (140 mg, 60%)	(2-bromo-4-fluorofenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (200 mg, 0,60 mmol) (Ejemplo de síntesis N)	Ácido 3,5-dimetoxifenilborónico (218 mg, 1,20 mmol)
222	(5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (66 mg, 34%)	(2-bromo-4-metoxifenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (200 mg, 0,58 mmol) (Ejemplo de síntesis O)	Ácido fenilborónico (142 mg, 1,16 mmol)
223	(3'-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (99 mg, 55%)	(2-bromo-4-metoxifenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (200 mg, 0,58 mmol) (Ejemplo de síntesis O)	Ácido 3-fluorofenilborónico (162 mg, 1,16 mmol)
224	(3'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (117 mg, 54%)	(2-bromo-4-metoxifenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (200 mg, 0,58 mmol) (Ejemplo de síntesis O)	Ácido 3-clorofenilborónico (181 mg, 1,16 mmol)
225	(3',4'-dicloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (90 mg, 38%)	(2-bromo-4-metoxifenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (200 mg, 0,58 mmol) (Ejemplo de síntesis O)	Ácido 3,4-diclorofenilborónico (221 mg, 1,16 mmol)
226	(3',5'-dicloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (110 mg, 46%)	(2-bromo-4-metoxifenil)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo (200 mg, 0,58 mmol) (Ejemplo de síntesis O)	Ácido 3,5-diclorofenilborónico (221 mg, 1,16 mmol)

### **[Ejemplo experimental 1] Ensayo de unión en el receptor muscarínico M3 humano**

5 Las proteínas de la membrana celular (Perkin Elmer) en las que el receptor muscarínico M3 humano se sobreexpresó, [<sup>3</sup>H]-metil escopolamina, y los compuestos de ensayo en diversas concentraciones se cultivaron en 0,2 ml de tampón Tris-HCl a 25 °C durante 120 minutos. Lo mismo se filtró por succión a través del filtro de fibra de vidrio (Whatman GF/B), y después el filtro se lavó 5 veces con 1 ml de tampón Tris-HCl. La radioactividad de [<sup>3</sup>H]-metil-escopolamina adsorbida en el filtro se midió mediante un contador de centelleo líquido. La unión no específica se evaluó bajo la existencia de 5 μM de atropina. La afinidad del compuesto de la presente invención al receptor muscarínico M3 se calculó como la constante de disociación (K<sub>i</sub>), que se puede calcular a partir de la concentración (CI<sub>50</sub>) de los compuestos de ensayo que inhiben el 50% de la unión de [<sup>3</sup>H]-metil escopolamina (es decir, ligando marcado) de acuerdo con Cheng y Prusoff [Cheng y Prusoff, Biochem. Pharmacol., 22, 3099, 1973]. En la siguiente

10 Tabla, los compuestos que tienen una afinidad de unión más fuerte al receptor muscarínico M3 humano tienen una constante de disociación más baja (K<sub>i</sub>).

15

[Tabla 27] Afinidad de unión al receptor muscarínico M3 humano

Ejemplo	Afinidad de unión al receptor M3, K <sub>i</sub> (nM)	Ejemplo	Afinidad de unión al receptor M3, K <sub>i</sub> (nM)
1	4,42	115	7,49
2	8,69	116	12,60
3	11,58	117	1,60
4	2,93	118	2,42
5	1101,45	119	42,34
6	2,47	120	9,70
7	31,84	121	1,75
8	1,33	122	87,80
9	9,10	123	52,84
10	401,05	124	8,12
11	467,04	125	2,67
12	88,00	126	24,79
13	80,10	127	69,36
14	12,39	128	3,41
15	2,27	129	12,56

ES 2 710 389 T3

16	1056,28	130	2,10
17	1,00	131	12,01
18	6,98	132	4,64
19	4,17	133	34,48
20	20,72	134	46,90
21	2,25	135	24,15
22	3,79	136	1,59
23	6,40	137	27,02
24	31,01	138	>1000
25	115,46	139	82,67
26	18,52	140	>1000
27	56,72	141	7,57
28	844,79	142	4,88
29	931,06	143	1,12
30	830,16	144	17,16
31	311,47	145	14,27
32	>1000	146	6,85
33	16,84	147	77,41
34	19,64	148	10,20
35	434,72	149	1,57
36	>1000	150	5,60
37	>1000	151	14,95
38	574,03	152	147,11
39	28,04	153	>1000
40	118,89	154	16,67
41	2,45	155	>1000
42	9,21	156	10,63
43	1,48	157	29,63
44	95,47	158	119,82
45	69,57	159	5,13
46	37,51	160	4,29
47	136,47	161	8,92
48	257,54	162	5,34
49	303,01	163	16,13
50	>1000	164	36,92
51	101,48	165	0,63
52	10,02	166	9,04
53	1,34	167	67,35
54	125,95	168	22,86
55	38,76	169	282,30
56	12,52	170	9,23
57	34,83	171	16,93
58	26,31	172	6,15
59	6,42	173	42,74
60	118,72	174	0,61
61	217,94	175	22,49
62	>1000	176	>1000
63	58,09	177	6,32
64	>1000	178	>1000
65	71,32	179	241,05
66	6,98	180	9,15
67	16,32	181	3,29
68	13,23	182	>1000
69	108,98	183	18,91
70	8,17	184	63,46
71	134,09	185	46,09
72	58,83	186	4,68
73	4,84	187	10,66
74	>1000	188	13,73
75	471,30	189	65,59
76	>1000	190	2,17
77	22,00	191	30,78
78	4,62	192	4,60

80	27,38	193	45,83
81	30,35	194	6,30
82	18,89	195	1,08
83	18,29	196	7,67
84	34,94	197	0,78
86	111,04	198	1,87
87	94,38	199	0,80
88	99,67	200	2,03
89	2,43	201	2,70
90	1,97	202	2,18
91	4,50	203	2,36
92	10,66	204	3,53
93	4,12	205	7,95
94	6,18	206	7,32
95	6,27	207	13,45
96	17,57	208	110,05
97	35,17	209	>1000
98	46,18	210	4,60
99	8,10	211	9,91
100	2,43	212	>1000
101	3,79	213	53,03
102	12,86	214	>1000
103	12,96	215	>1000
104	14,18	216	60,13
105	19,55	217	222,89
106	0,80	218	>1000
107	752,18	219	>1000
108	3,95	220	>1000
109	5,33	221	>1000
110	9,13	222	28,27
111	10,79	223	120,66
112	3,77	224	15,14
113	1,92	225	53,65
114	4,23	226	16,71

### **[Ejemplo experimental 2] Ensayo de antagonismo en el receptor muscarínico M3 humano**

- 5 El ensayo de antagonismo para diversos compuestos de la presente invención se realizó sobre antagonismo con el receptor M3 humano en células Cos-7 que se transfectó con un plásmido que codificaba el receptor muscarínico M3 humano. Los compuestos de ensayo en diversas concentraciones se trataron previamente en las células durante 3 minutos, y después se midieron los cambios de calcio intracelular después de su tratamiento con carbacol (es decir, agonista del receptor muscarínico). El ensayo FLIPR® Calcium 5 (Molecular Devices) y el dispositivo Flex3 (Molecular Devices) se utilizaron para medir la concentración de calcio. Las cantidades de calcio antes y después del tratamiento con carbacol se ajustaron al 0% y el 100% respectivamente. Se calcularon las tasas de inhibición (%) por los compuestos para el aumento de calcio intracelular por carbacol. La potencia antagonista de los compuestos de ensayo en el receptor muscarínico M3 humano se calculó como la constante inhibidora funcional ( $K_i$ ), que se puede calcular a partir de la concentración ( $CI_{50}$ ) del compuesto que inhibe el 50% de la actividad del carbacol de acuerdo con la ecuación de Cheng y Prusoff. Los compuestos utilizados en el experimento se identificaron como antagonistas para el receptor muscarínico M3 humano, y un valor de  $K_i$  inferior significa una potencia antagonista superior.

[Tabla 28] Potencia antagonista para el receptor muscarínico M3 humano

Ejemplo	Antagonismo para el receptor M3, $K_i$ (nM)	Ejemplo	Antagonismo para el receptor M3, $K_i$ (nM)
2	6,02	128	1,20
4	3,41	129	6,24
8	3,02	130	1,14
15	4,10	131	1,86
19	1,90	132	0,75
21	0,49	135	16,53
22	2,39	136	0,25
34	2,64	141	0,35
41	0,18	142	1,04
42	1,19	143	0,68

52	1,22	144	1,42
53	0,57	145	2,97
56	10,00	146	1,57
58	4,70	148	2,22
59	2,38	149	0,10
66	3,06	150	1,34
67	11,85	151	2,67
68	13,22	156	1,15
70	1,95	157	3,25
73	4,75	159	0,46
77	10,00	166	1,33
89	0,16	181	0,29
90	0,17	183	2,57
91	1,32	186	0,34
95	0,75	187	0,48
100	0,64	188	2,23
114	0,58	190	0,95
115	0,32	194	0,58
116	1,21	195	0,43
117	0,34	196	1,54
118	0,77	199	0,26
120	1,03	207	3,52
124	2,86	211	10,00
125	0,33	224	7,5
126	17,47	226	4,99

**[Ejemplo experimental 3] Experimento sobre las contracciones rítmicas de la vejiga en ratas (*in vivo*)**

5 Se anestesió con halotano una rata Sprague-Dawley hembra, se insertó un catéter de polietileno a través de la uretra, se colocó recto y se fijó. La orina en la vejiga se excreta a través del catéter masajeando suavemente el abdomen de la rata, y luego se extrae. Se conectó una llave de paso de tres vías al catéter y se conectó un transductor de presión a un lado de la llave de paso de tres vías para medir la presión, y se instaló una jeringa en el otro lado para inyectar 37 °C de una solución salina. La solución salina se inyectó lentamente hasta que se produjeron contracciones regulares de la vejiga repetidamente. Cuando las contracciones regulares de la vejiga tuvieron lugar de manera estable, los compuestos de ensayo se administraron por vía intravenosa a través de la vena de la cola. El efecto inhibitorio de los compuestos de ensayo se evaluó midiendo el grado de reducción de la amplitud de las contracciones de la vejiga. Los compuestos de la presente invención redujeron significativamente la amplitud de las contracciones de la vejiga cuando los compuestos se administraron al menos en 0,3 mg/kg o más.

15 [Tabla 29] Contractilidad rítmica de la vejiga en ratas

Ejemplo	Inhibición de la contractilidad rítmica de la vejiga en ratas (%; 0,3 mpk)	Ejemplo	Inhibición de la contractilidad rítmica de la vejiga en ratas (%; 0,3 mpk)
1	26,1 ± 5,1	117	15,4 ± 0,1
2	20,1 ± 3,1	121	31,4 ± 6,1
3	15,9 ± 0,9	124	21,2 ± 0,7
4	22,3 ± 4,9	125	22,6 ± 5,8
6	28,5 ± 4,6	128	15,1 ± 3,4
8	23,2 ± 2,3	129	15,7 ± 1,4
9	9,6 ± 1,6	131	17,8 ± 2,5
15	25,6 ± 2,2	136	33,2 ± 4,0
17	27,9 ± 6,1	142	15,1 ± 3,4
19	12,8 ± 3,0	143	24,3 ± 5,5
22	16,7 ± 1,7	145	13,1 ± 3,0
26	11,0 ± 2,5	146	8,2 ± 2,9
34	20,1 ± 1,8	150	25,1 ± 2,5
43	8,9 ± 2,3	160	15,5 ± 2,4
52	10,8 ± 0,8	165	34,5 ± 2,5
53	28,0 ± 5,0	166	10,2 ± 1,7
59	11,6 ± 1,9	172	12,4 ± 2,7
66	12,0 ± 1,4	177	11,3 ± 2,2
70	9,7 ± 4,1	180	6,3 ± 1,3
73	10,0 ± 1,0	181	18,1 ± 2,6
78	17,9 ± 2,1	192	18,6 ± 3,6

89	33,9 ± 3,5	194	24,6 ± 2,6
90	27,4 ± 1,9	195	20,3 ± 2,6
91	25,2 ± 2,5	197	32,8 ± 9,7
93	27,3 ± 1,9	198	26,3 ± 2,4
95	15,7 ± 0,8	199	27,8 ± 4,5
99	16,3 ± 1,0	201	9,1 ± 3,0
100	26,0 ± 6,0	202	17,3 ± 1,3
101	20,1 ± 1,7	203	19,4 ± 4,0
108	18,1 ± 1,4	204	23,3 ± 6,6
109	18,1 ± 1,7	205	11,9 ± 3,7
106	32,7 ± 5,2	207	18,2 ± 3,7
112	34,8 ± 2,9		

**[Ejemplo experimental 4] Ensayo de toxicidad aguda para la administración oral en ratas**

5 Para confirmar la toxicidad aguda de los compuestos de la presente invención, se realizó el siguiente experimento. Se prepararon un grupo de dosis baja, un grupo de dosis media y un grupo de dosis alta, en los que los compuestos de los Ejemplos se administraron en 100 mg/kg, 300 mg/kg y 1000 mg/kg respectivamente. Se preparó una solución de metilcelulosa (0,5%) y se administró por vía oral a 3 ratas de cada grupo (es decir, ambos sexos de ratas Sprague-Dawley (SD) de 6 semanas de edad; ratas macho de 142-143 g; ratas hembras de 126,3-127,3 g) en un volumen de 10 ml/kg. La mortalidad, los signos clínicos y el peso y similares se midieron durante 4 días, y las dosis letales aproximadas (ALD) descubiertas de los mismos se explicaron en la Tabla 30 a continuación. Como se muestra en la Tabla 30, la dosis letal aproximada de los compuestos de ensayo fue de 1000 mg/kg o más, por lo tanto, los compuestos se determinaron como fármacos seguros.

[Tabla 30] Dosis letal aproximada

Ejemplo	Dosis letal aproximada (ALD)	Ejemplo	Dosis letal aproximada (ALD)
15	>1000	100	>1000
53	>1000	136	>1000
89	>1000	143	>1000
90	>1000	150	>1000
91	>1000	199	>1000

15

[Aplicabilidad industrial]

20 Los nuevos derivados de bifenilo, los estereoisómeros o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de acuerdo con la presente invención actúan como un antagonista del receptor muscarínico M3, y por lo tanto, pueden ser útiles para la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, síndrome del intestino irritable, incontinencia urinaria, rinitis, colitis espasmódica, cistitis crónica, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, glaucoma, esquizofrenia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, arritmia cardíaca, síndrome de hipersalivación, enuresis, polaquiuria nerviosa, vejiga neurogénica, vejiga inestable, citospasmo, micción frecuente, vejiga hiperactiva y urgencia urinaria.

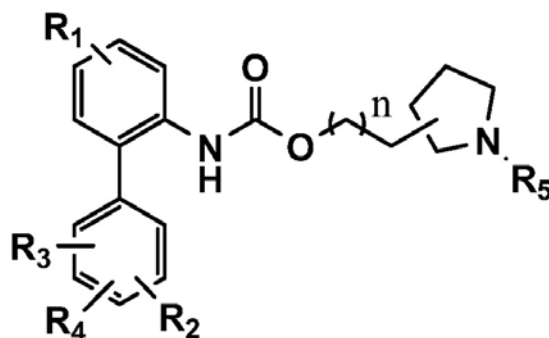
25

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de bifenilo representado por la siguiente fórmula 1, un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5

[Fórmula 1]



en la que

- 10 R<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, amino sustituido o sin sustituir, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir, o -C(O)R<sub>6</sub>;  
 R<sub>5</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 n es 0 o 1; y  
 15 R<sub>6</sub> es hidrógeno o amino.
2. El derivado de bifenilo, estereoisómero del mismo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sin sustituir o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- 20 3. El derivado de bifenilo, estereoisómero del mismo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, amino sin sustituir, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sin sustituir, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sin sustituir, o -C(O)R<sub>6</sub>.
- 25 4. El derivado de bifenilo, estereoisómero del mismo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es hidrógeno o halógeno; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
5. El derivado de bifenilo, estereoisómero del mismo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es hidrógeno; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son independientemente hidrógeno o halógeno; R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y n es 0 o 1.
- 30 6. El derivado de bifenilo, estereoisómero del mismo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de bifenilo se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos:
- 35 1) (4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
 2) (3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
 3) (3',4',5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
 4) (3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
 40 5) (4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
 6) [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
 7) (4'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
 8) (3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
 9) (3',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
 45 10) (4'-trifluorometoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
 11) (4'-nitro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
 12) (3'-trifluorometil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
 13) (4'-trifluorometil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
 14) ((3'-fluoro-4'-metil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
 50 15) (3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
 16) (3'-etoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
 17) (3'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;  
 18) (3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;

- 19) (4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 20) (3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 21) (5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 22) (5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 5 23) (4-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 24) (3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 25) (4-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 26) (5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 27) (3'-fluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 10 28) (4'-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 29) (3'-(3-idrossipropil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 30) (4'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 31) (4'-(terc-butil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 32) (2'-amino-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 15 33) (2'-amino-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 3-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 34) (2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 35) (2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 36) (2'-idrossi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 37) (3'-terc-butil-5'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 20 38) (4'-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 39) (4'-amino-3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 40) (2'-idrossi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 3-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 41) (3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 42) (3',4',5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 25 43) (3',4'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 44) (3'-etil-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 45) (5-fluoro-3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 46) (3'-amino-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 47) (5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 30 48) (4'-fluoro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 49) (3'-fluoro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 50) (3',5'-difluoro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 51) (3'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 35 52) (3'-cloro-5,5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 53) (3'-cloro-4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 54) (4'-cloro-3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 55) (3',5'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 56) (3',5'-dicloro-4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 57) (3'-cloro-5-fluoro-5'-idrossi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 40 58) (3'-cloro-5-fluoro-4'-idrossi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 59) (5-fluoro-3',4'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 60) (5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 61) (3'-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 62) (3',5'-difluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 45 63) (3'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 64) (3',5'-dicloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 65) (3'-cloro-4'-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 66) (5-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 67) (5-cloro-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 50 68) (5-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 69) (5-cloro-3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 70) (3',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 71) (3',5,5'-tricloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 72) (3',5'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 55 73) (3',5'-dicloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 74) (3'-fluoro-4'-formil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 75) (3',5'-difluoro-5-idrossi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 76) (3',5'-dicloro-5-idrossi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 77) (3'-cloro-4'-fluoro-5-idrossi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo;
- 60 78) [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (R)-pirrolidin-3-ilmetilo;
- 79) [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (S)-pirrolidin-3-ilmetilo;
- 80) (3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-pirrolidin-3-ilmetilo;
- 81) (3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-pirrolidin-3-ilmetilo;
- 82) (5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-pirrolidin-3-ilmetilo;
- 65 83) (5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-pirrolidin-3-ilmetilo;
- 84) (3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-pirrolidin-3-ilmetilo;



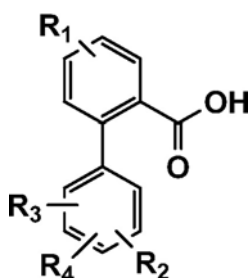
- 85) (3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-pirrolidin-3-ilmetilo;
- 86) (5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-pirrolidin-3-ilmetilo;
- 87) (3'-fluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-pirrolidin-3-ilmetilo;
- 88) (4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-pirrolidin-2-ilmetilo;
- 5 89) [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 90) [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 91) (3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 92) (3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 93) (5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 10 94) (5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 95) (3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 96) (3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 97) (5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 98) (3'-fluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 15 99) (4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;
- 100) (3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 101) (3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 102) [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (R)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo;
- 103) [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (S)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo;
- 20 104) (3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo;
- 105) (3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo;
- 106) [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (S)-(1-etilpirrolidin-2-il)metilo;
- 107) [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (S)-(1-isobutilpirrolidin-2-il)metilo;
- 108) (3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 25 109) [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;
- 110) (3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;
- 111) (5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;
- 112) [1,1'-bifenil]-2-ilcarbamato de (S)-(1-isopropilpirrolidin-2-il)metilo;
- 113) (3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 30 114) (4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 115) (3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 116) (3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 117) (3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 118) (3'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 35 119) (3',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 120) (3'-cloro-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 121) (3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 122) (5-fluoro-3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 123) (3'-cloro-5-fluoro-5'-idrossi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 40 124) (4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 125) (3'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 126) (3',5'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 127) (4'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 128) (3',4'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 45 129) (3'-cloro-5,5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 130) (3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 131) (3',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 132) (3'-cloro-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 133) (5-fluoro-3'-amino-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 50 134) (3'-cloro-5-fluoro-5'-idrossi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 135) (3',5'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 136) (3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 137) (3'-idrossi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 138) (3'-cloro-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 55 139) (3'-cloro-5-fluoro-5'-metossi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 140) (3'-cloro-5-fluoro-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 141) (4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 142) (3'-cloro-5,5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 143) (3'-cloro-4',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 60 144) (2',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 145) (3',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 146) (3',5'-dicloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 147) (3'-cloro-4'-fluoro-5'-metossi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;
- 148) (3'-cloro-5'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;
- 65 149) (3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;
- 150) (3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (R)-(1-etilpirrolidin-3-il)metilo;

- 151) (3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-isopropilpirrolidin-3-il)metilo;  
 152) (3'-(idrossimetil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 153) (3'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 5 154) (3'-amino-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 155) (3'-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 156) (2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 157) (2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 158) (2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 10 159) (3'-cloro-6'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 160) (3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 161) (3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 162) (3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 163) (2',4',5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 15 164) (4'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 165) (3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 166) (3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 167) (2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 168) (3'-idrossi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 20 169) (3'-ciano-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 170) (3'-amino-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 171) (3',4',5-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 172) (3',5,5'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 173) (2',4',5,5'-tetrafluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 25 174) (3'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 175) (4'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 176) (2',4'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 177) (3',4'-dicloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 178) (3'-ciano-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 30 179) (3'-idrossi-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 180) (5-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 181) (3'-cloro-4,4',5-trifluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 182) (3'-cloro-4,5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 183) (2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 35 184) (2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 185) (2',6'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 186) (5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de 2-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 187) (2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 188) (2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 189) (2',3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 40 190) (3'-cloro-6'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 191) (3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 192) (5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 193) (5-fluoro-3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 45 194) (3',5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 195) (3'-cloro-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 196) (3'-cloro-4',5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*R*)-(1-metilpirrolidin-3-il)metilo;  
 197) [1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 198) (4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 50 199) (3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 200) (5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 201) (5-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 202) (3',5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 203) (4',5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 204) (4-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 55 205) (3',4-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 206) (5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 207) (3'-fluoro-5-metil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 208) (5-fluoro-3',5'-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 209) (4'-(terc-butil)-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 60 210) (3'-cloro-5,5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 211) (3'-cloro-4',5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 212) (4'-cloro-3',5-difluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 213) (3'-amino-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 214) (2',5-difluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 65 215) (3'-cloro-5-fluoro-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 216) (3'-cloro-5-fluoro-5'-idrossi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (*S*)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;

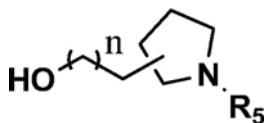
- 217) (3'-cloro-5-fluoro-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 218) (5-fluoro-2',4'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 219) (3'-etoxi-5-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 220) (5-fluoro-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 221) (5-fluoro-3',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 222) (5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 223) (3'-fluoro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 224) (3'-cloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo;  
 225) (3',4'-dicloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo; y  
 226) (3',5'-dicloro-5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)carbamato de (S)-(1-metilpirrolidin-2-il)metilo.

7. Un método para preparar un compuesto de la siguiente fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el método una etapa de hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula 2 con un compuesto de la siguiente fórmula 3 en presencia de un reactivo de la síntesis de carbamato:

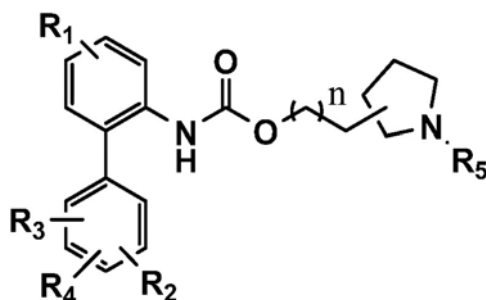
[Fórmula 2]



[Fórmula 3]



[Fórmula 1]

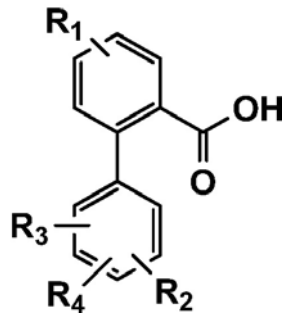


en las que R<sub>1</sub> a R<sub>5</sub> y n son los mismos que se han definido en la reivindicación 1.

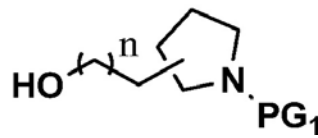
8. Un método para preparar un compuesto de la siguiente fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el método las etapas de:

- hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula 2 con un compuesto de la siguiente fórmula 3a en presencia de un reactivo de la síntesis de carbamato para preparar un compuesto de la siguiente fórmula 4;  
 eliminar un grupo protector de amina del compuesto de fórmula 4 para preparar un compuesto de la siguiente fórmula 1a; y  
 introducir un sustituyente R<sub>5</sub> en el compuesto de fórmula 1a:

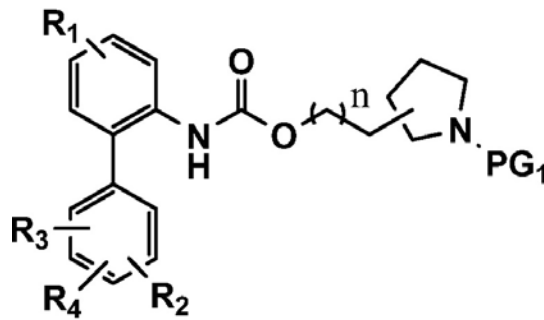
[Fórmula 2]



[Fórmula 3a]

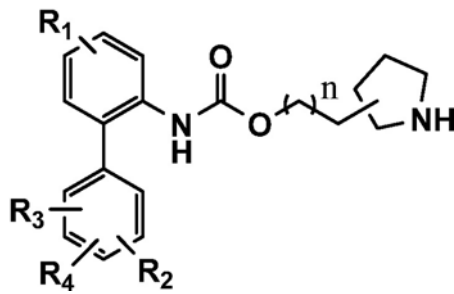


[Fórmula 4]

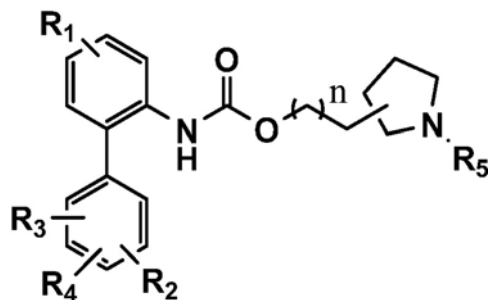


5

[Fórmula 1a]



[Fórmula 1]



10

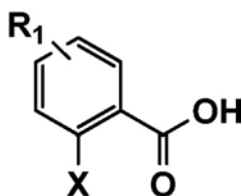
en las que R<sub>1</sub> a R<sub>5</sub> y n son los mismos que se han definido en la reivindicación 1, y PG<sub>1</sub> es un grupo protector de amina seleccionado del grupo que consiste en Boc (terc-butiloxicarbonilo), bencilo, terc-butilo, PMB (4-

metoxibencilo), Fmoc (fluorenilmetiloxycarbonilo), Ts (tosilato), MOM (metoximetilo), THP (tetrahidropirani), TBDMS (terc-butildimetilsililo), y TBDPS (terc-butildifenilsililo).

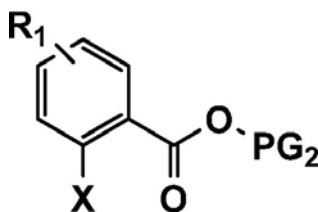
9. El método de la reivindicación 7 u 8, en el que el compuesto de fórmula 2 se prepara por las etapas de:

- 5 hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula 5 en presencia de un ácido para preparar un compuesto de la siguiente fórmula 6, que tiene un grupo protector de ácido carboxílico introducido en el mismo; acoplar el compuesto de fórmula 6 con un compuesto de la siguiente fórmula 7 para preparar un compuesto de la siguiente fórmula 8; y
- 10 desesterificar el compuesto de fórmula 8 en presencia de una base:

[Fórmula 5]

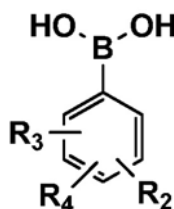


[Fórmula 6]

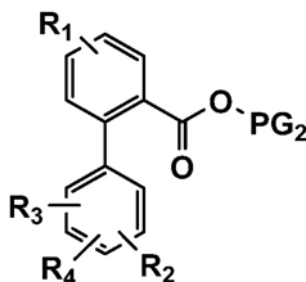


15

[Fórmula 7]



[Fórmula 8]



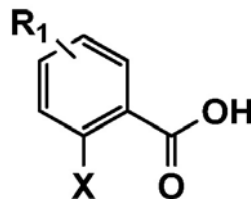
20

en las que R<sub>1</sub> a R<sub>5</sub> y n son los mismos que se han definido en la reivindicación 1; X es halógeno; y PG<sub>2</sub> es un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, bencilo, PMB (4-metoxibencilo), THP (tetrahidropirani), TBDMS (terc-butildimetilsililo), y TBDPS (terc-butildifenilsililo).

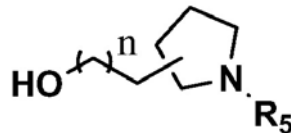
25 10. Un método para preparar un compuesto de la siguiente fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el método las etapas de:

30 hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula 5 con un compuesto de la siguiente fórmula 3 en presencia de un reactivo de la síntesis de carbamato para preparar un compuesto de la siguiente fórmula 9; y acoplar un compuesto de la siguiente fórmula 7 con el compuesto de fórmula 9:

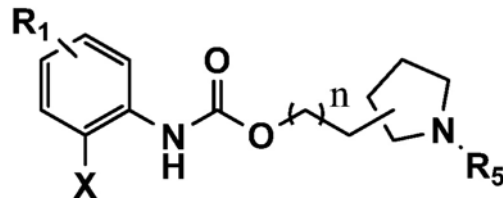
[Fórmula 5]



[Fórmula 3]

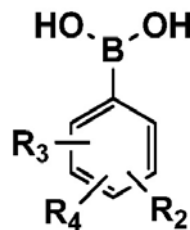


[Fórmula 9]

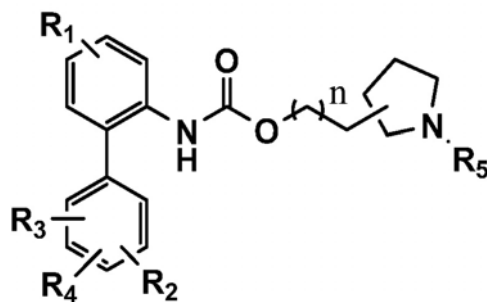


5

[Fórmula 7]



[Fórmula 1]



10

en las que R<sub>1</sub> a R<sub>5</sub> y n son los mismos que se han definido en la reivindicación 1, y X es halógeno.

11. Un método para preparar un compuesto de la siguiente fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el método las etapas de:

15

hacer reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula 5 con un compuesto de la siguiente fórmula 3a en presencia de un reactivo de la síntesis de carbamato para preparar un compuesto de la siguiente fórmula 9a;

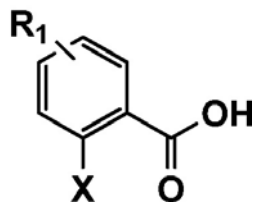
desproteger el compuesto de fórmula 9a para preparar un compuesto de la siguiente fórmula 9b;

20

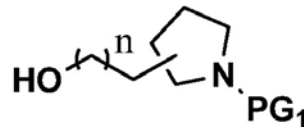
introducir un sustituyente R<sub>5</sub> en el compuesto de fórmula 9b para preparar un compuesto de la siguiente fórmula 9; y

acoplar un compuesto de la siguiente fórmula 7 con el compuesto de fórmula 9:

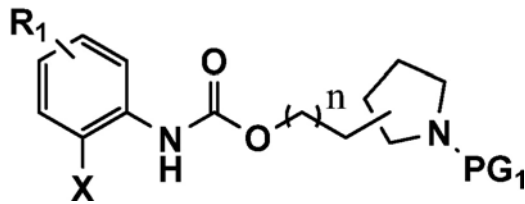
[Fórmula 5]



[Fórmula 3a]

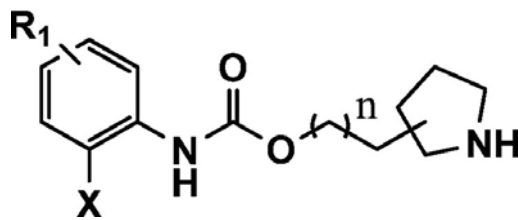


[Fórmula 9a]

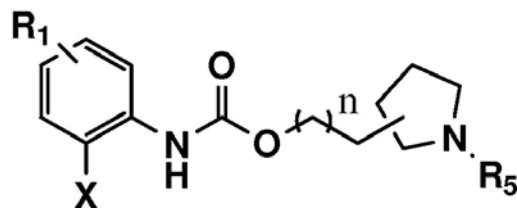


5

[Fórmula 9b]

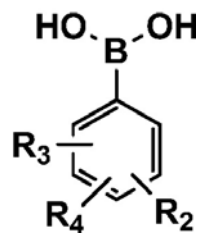


[Fórmula 9]

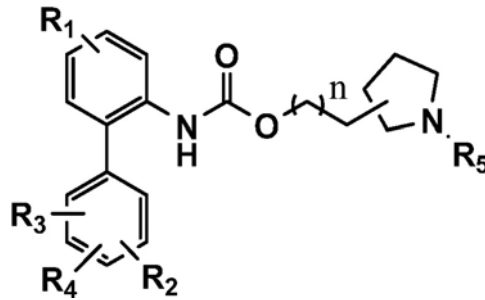


10

[Fórmula 7]



[Fórmula 1]



en las que R<sub>1</sub> a R<sub>5</sub> y n son los mismos que se han definido en la reivindicación 1; X es halógeno; y PG<sub>1</sub> es igual que se ha definido en la reivindicación 8.

- 5
12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 7, 8, 10 y 11, en el que el reactivo de la síntesis de carbamato comprende un compuesto de azida.
- 10
13. El método de la reivindicación 12, en el que el reactivo de la síntesis de carbamato es una mezcla de difenilfosforil azida (DPPA) y trietilamina, una mezcla de anhídrido propilfosfónico (T3P), trimetilsilil azida (TMSN<sub>3</sub>) y trietilamina, o una mezcla de azida sódica (NaN<sub>3</sub>), bromuro de tetrabutilamonio y triflato de cinc (II).
- 15
14. Un antagonista del receptor muscarínico M3 que contiene el compuesto de la reivindicación 1, un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.
- 20
15. El antagonista del receptor muscarínico M3 de la reivindicación 14 para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, síndrome del intestino irritable, incontinencia urinaria, rinitis, colitis espasmódica, cistitis crónica, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, glaucoma, esquizofrenia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, arritmia cardíaca, síndromes de hipersalivación, enuresis, polaquiuria nerviosa, vejiga neurogénica, vejiga inestable, citospasmo, micción frecuente, vejiga hiperactiva y urgencia urinaria.