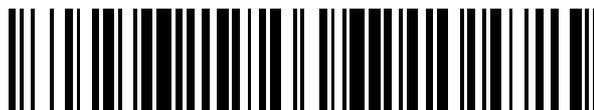


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 752 733**

51 Int. Cl.:

C07D 207/273	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/4015	(2006.01)	A61P 9/00	(2006.01)		
A61K 31/4025	(2006.01)	A61P 11/00	(2006.01)		
A61K 31/403	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)		
A61K 31/42	(2006.01)	A61P 25/04	(2006.01)		
A61K 31/423	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)		
A61K 31/427	(2006.01)	A61P 31/04	(2006.01)		
A61K 31/428	(2006.01)	A61P 31/18	(2006.01)		
A61K 31/4439	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)		
A61K 31/497	(2006.01)	A61P 37/08	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2014 E 17196539 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 3305763**

54 Título: **Derivados de urea deuterados o marcados isotópicamente o sales farmacológicamente aceptables de los mismos útiles como agonistas de FPRL-1**

30 Prioridad:

28.11.2013 JP 2013245502

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

06.04.2020

73 Titular/es:

**KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
6, Kanda Surugadai 4-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8311, JP**

72 Inventor/es:

**TAKAHASHI, HIROYASU;
SAITO, YOSHIFUMI;
TSUDA, KOSUKE;
SHIBASAKI, MITSUHITO y
OHATA, KOHEI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 752 733 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de urea deuterados o marcados isotópicamente o sales farmacológicamente aceptables de los mismos útiles como agonistas de FPRL-1

5

Campo Técnico

La presente invención se refiere a un derivado de urea sustituido con deuterio o marcado isotópicamente o a una sal farmacológicamente aceptable del mismo o a un solvato o un hidrato del mismo que son útiles como fármacos y tienen un efecto agonista sobre el receptor de péptidos formilados 1 (en lo sucesivo en el presente documento se puede abreviar como FPRL1), a una composición farmacéutica que contiene el derivado de urea o la sal farmacológicamente aceptable del mismo o el solvato o hidrato del mismo y a la composición farmacéutica para el uso en la prevención o tratamiento de determinadas enfermedades.

15 **Antecedentes de la invención**

El FPRL1 (receptor de péptidos formilados 1, que también se conoce como receptor de lipoxina A4, ALXR, y FPR2) es un receptor acoplado a proteína G clonado como un subtipo de receptores de péptidos N-formilados (FPRs) por Murphy *et al.* (literatura no de patentes 1). El FPRL1 se descubrió como un receptor que media la movilización del calcio en respuesta a una alta concentración de fMLF (péptido formilado formilmetionil leucil fenilalanina).

20

La expresión de FPRL1 se ha descubierto en neutrófilos, monocitos, linfocitos T, células dendríticas, etc. (literatura no de patentes 2), pero el papel de FPRL1 en un cuerpo vivo es complicado y por lo tanto no se ha dilucidado suficientemente (literatura no de patentes 3). Sin embargo, en un modelo de edema de la pata y un modelo de artritis usando ratones deficientes en FPRL1, se ha reconocido que las reacciones empeoran (literatura no de patentes 4). Por lo tanto, se considera que FPRL1 contribuye a la resolución de la inflamación.

25

Se ha informado que los mediadores lipídicos endógenos, tales como la lipoxina A4 (LXA4) y resolvina D1 (RvD1) y péptidos, tales como WKYMVm actúan como agonistas que se unen al FPRL1 (literatura no de patentes 5 y 6).

30

Tales agonistas de FPRL1 pueden reducir la quimiotaxis de neutrófilos *in vitro* (literatura no de patentes 7 y 8). Aunque los neutrófilos llevan a cabo la defensa del huésped, los mismos causan lesiones vasculares, para dar como resultado un incremento de la permeabilidad vascular y el edema, seguido de la liberación de factores quimiotácticos, y de esa manera contribuyen a la inflamación (literatura no de patentes 9). Por lo tanto, se considera que los agonistas de FPRL1 muestran un efecto antiinflamatorio.

35

Por ejemplo, se ha confirmado que los péptido agonistas muestran un efecto inhibitor sobre la inflamación intestinal (literatura no de patentes 10), un efecto inhibitor sobre la inflamación de las vías respiratorias (literatura no de patentes 11), un efecto inhibitor sobre la septicemia (literatura no de patentes 12), y un efecto inhibitor sobre un modelo de cáncer (literatura no de patentes 13). También se ha reconocido que QuinC1, un compuesto no peptídico de bajo peso molecular, inhibe la inflamación pulmonar inducida por bleomicina (literatura no de patentes 14).

40

Por lo tanto, el FPRL1 se puede considerar el objetivo de diversas enfermedades, tales como las enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, tipos de cáncer, septicemia, síntomas alérgicos, infección con retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades causadas por priones, amiloidosis, y trastornos inmunes. Por lo tanto, los agonistas de FPRL1 pueden ser prometedores agentes terapéuticos para estas enfermedades.

45

Algunos ejemplos conocidos del compuesto no peptídico de bajo peso molecular que muestra actividad agonista del FPRL1 incluyen quinazolinonas (literatura no de patentes 15), pirazolonas (literatura no de patentes 16), bencimidazoles (literatura no de patentes 17), aminoazoles (literatura de patentes 1, 2, 3, 4 y 5), espiro[2,4]heptanos (literatura de patentes 6), piridazinonas (literatura no de patentes 18), ácidos cicloalquil y cicloalquenil-1,2-dicarboxílicos (literatura de patentes 7), dihidronaftalenos (literatura de patentes 8), pirrolidin-2,5-dionas (literatura de patentes 9) y derivados de fenil urea (literatura de patentes 10, 11, 12 y 13) (literatura no de patentes 19 y 20).

55

Sin embargo, las estructuras químicas básicas de estos compuestos son diferentes de las de los compuestos de la presente invención. Se apreciará que los anteriores compuestos no se incluyen en las reivindicaciones de la presente solicitud.

60 **Lista de citas**

Literatura no de patentes

Literatura no de patentes 1: Murphy P. M., *et al.*, "The Journal of Biological Chemistry", 1992, vol. 267, páginas 7637-7643

65

Literatura no de patentes 2: Gavins F. N. E., *et al.*, "Trends in Pharmacological Sciences", 2010, vol. 31, páginas

266-276

Literatura no de patentes 3: Cattaneo F., *et al.*, "International Journal of Molecular Sciences", 2013, vol. 14, n.º 4, páginas 7193-7230

Literatura no de patentes 4: Dufton N, *et al.*, "The Journal of immunology", 2010, vol. 184, páginas 2611-2619

5 Literatura no de patentes 4: Le Y, *et al.*, "Trends in immunology", 2002, vol. 23, n.º 11, páginas 541-548

Literatura no de patentes 5: Krishnamoorthy S, "Proceedings of the National Academy of Sciences", 2010, vol. 107, n.º 4, páginas 1660-1665

Literatura no de patentes 7: Li B. Q, *et al.*, "Blood", 2001, vol. 97, páginas 2941-2947

Literatura no de patentes 6: Sogawa Y, *et al.*, "Immunology", 2011, vol. 132, páginas 441-450

10 Literatura no de patentes 7: Summers C, *et al.*, "Trends in immunology", 2010, vol. 31, páginas 318-324

Literatura no de patentes 8: Kim S. D, *et al.*, "Experimental & Molecular Medicine", 2013, vol. 13, n.º 45: e40.

Literatura no de patentes 9: Tae Y. M, *et al.*, "The Journal of immunology", 2012, vol. 188, páginas 1799-808

Literatura no de patentes 10: Kim S. D, *et al.*, "The Journal of immunology", 2010, vol. 185, páginas 4302-4310

Literatura no de patentes 13: Kim S. D, *et al.*, "PLoS ONE", vol. 7, n.º 1: e30522.

15 Literatura no de patentes 11: Min H. E, *et al.*, "Acta Pharmacologica Sinica" 2011, vol. 32, páginas 601-610

Literatura no de patentes 12: Nanamori M, *et al.*, "Molecular Pharmacology", 2004, vol. 66, páginas 1213-1222

Literatura no de patentes 13: Burli R. W, *et al.*, "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters", 2006, vol. 16, páginas 3713-3718

20 Literatura no de patentes 14: Frohn M, *et al.*, "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters", 2007, vol. 17, páginas 6633-6637

Literatura no de patentes 15: Cilibrizzi A, *et al.*, "Journal of Medicinal Chemistry", 2009, vol. 52, páginas 5044-5057

Literatura no de patentes 16: Kirpotina L. N, *et al.*, "Molecular Pharmacology", 2010, vol. 77, páginas 159-170

Literatura no de patentes 17: Schepetkin I. A, *et al.*, "Molecular Pharmacology", 2011, vol. 79, páginas 77-90

25 [Literatura de patentes]

Literatura de patentes 1: WO2009/077990

Literatura de patentes 2: WO2009/077954

Literatura de patentes 3: WO2010/143158

30 Literatura de patentes 4: WO2012/077049

Literatura de patentes 5: WO2012/077051

Literatura de patentes 6: WO2012/066488

Literatura de patentes 7: WO2011/163502

Literatura de patentes 8: WO2012/125305

35 Literatura de patentes 9: US130018067

Literatura de patentes 10: WO2005/047899

Literatura de patentes 11: WO2012/074785

Literatura de patentes 12: WO2012/109544

Literatura de patentes 13: WO2013/062947

40

Síntesis de la invención

Problema técnico

45 Hasta la fecha, no se ha descubierto ningún compuesto con un mayor efecto agonista del FPRL1 como agente profiláctico o terapéutico para diversos estados de enfermedad descritos anteriormente y que se pueda utilizar como producto farmacéutico suficientemente satisfactorio.

Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un compuesto con un efecto agonista del FPRL1.

50

Solución al problema

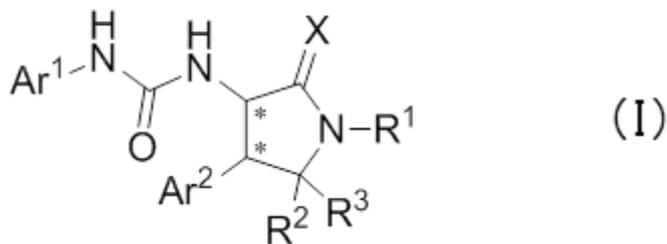
Los inventores de la presente han realizado extensos estudios y han descubierto un compuesto de urea representado por la fórmula general (I) que se da más adelante (este compuesto se puede denominar compuesto (I)) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que posee un mayor efecto agonista del FPRL1 y es suficientemente satisfactorio como producto farmacéutico y de esa manera se ha realizado la presente invención.

55

De manera acorde, la presente invención es como sigue a continuación.

60 [1] un compuesto sustituido con deuterio o marcado isotópicamente representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, un solvato o hidrato del mismo:

[Fórmula Química 1]



5 en la que, en la fórmula (I), Ar¹ es un grupo fenilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o un grupo heterocíclico aromático bicíclico que tiene 8 o 9 átomos y que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes;

10 Ar² es un grupo fenilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes (con la excepción de un grupo fenilo sustituido solamente con un átomo de halógeno), un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o un grupo heterocíclico aromático bicíclico que tiene 8 o 9 átomos y que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes;

X es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes a), b) y c),

- 15 a) un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,
 b) NR⁴, y
 c) NOR⁴, en el que,

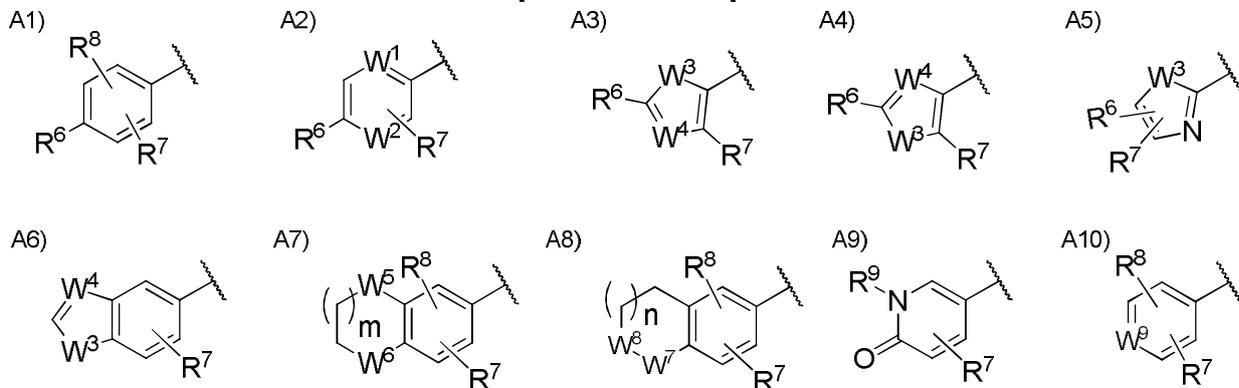
20 cuando X es b) o c), R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes;

R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes;

25 R² y R³ son en forma independiente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o juntos forman un grupo alqueno C₂ a C₆; y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico].

30 [2] El compuesto sustituido con deuterio o isotópicamente marcado de acuerdo con [1] o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo, en el que la expresión "que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes" tiene el significado definido en la reivindicación 1; y en el que en la fórmula (I), Ar² es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes A1), A2), A3), A4), A5), A6), A7), A8), A9) y A10):

[Fórmula Química 2]



35 en las que, cuando Ar² es A2), W¹ es un átomo de nitrógeno o CH opcionalmente sustituido con un átomo de hidrógeno, con un átomo de halógeno, o con un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes;

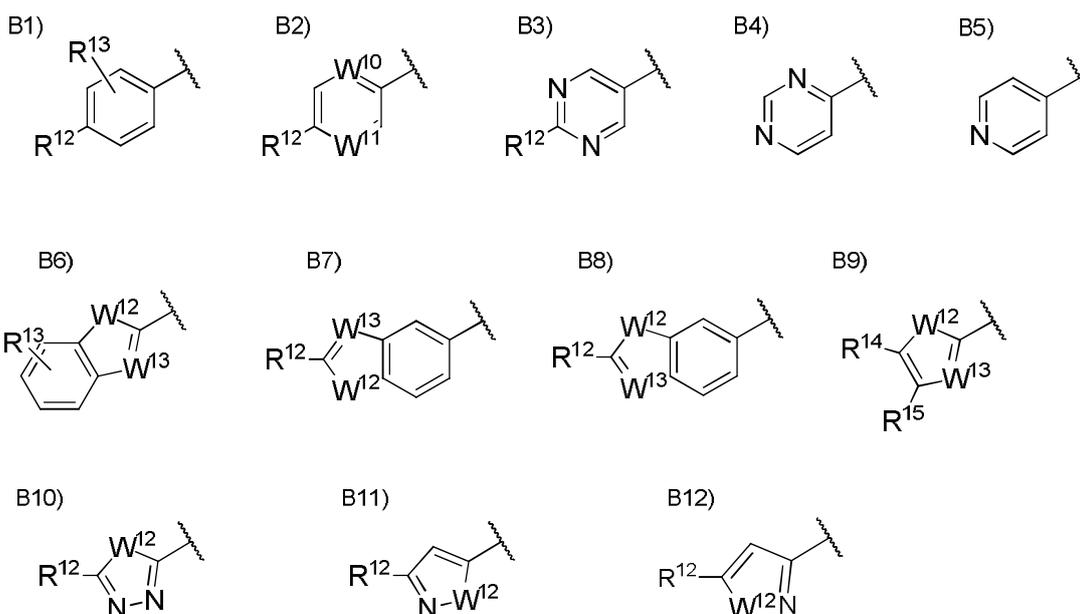
40 cuando Ar² es A2), W² es CH o un átomo de nitrógeno;

cuando Ar² es A3), A4), A5) o A6), W³ es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NH opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁ a C₆;

cuando Ar² es A3), A4) o A6), W⁴ es CH o un átomo de nitrógeno;
 cuando Ar² es A7), W⁵ es CH₂, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;
 cuando Ar² es A7), W⁶ es C=O, CH₂, CF₂, CHOH, NH opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁ a C₆,
 SO, SO₂, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;
 5 cuando Ar² es A8), W⁷ es NH opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁ a C₆ o C=O;
 cuando Ar² es A8), W⁸ es C=O con W⁷ que es NH opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁ a C₆ y W⁸
 es NH opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁ a C₆ con W⁷ que es C=O;
 cuando Ar² es A10), W⁹ es un átomo de nitrógeno o N=O;
 cuando Ar² es A1), A2), A3), A4), o A5), R⁶ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo,
 10 un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo
 alcoxi C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo acilo C₁ a C₆ que
 opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene
 un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquilsulfinilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o
 15 sustituyentes, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un
 grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, -CONR¹⁰R¹¹, o -NR¹⁰R¹¹, en el
 que cuando R⁶ es -CONR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ que
 opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo acilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un
 20 sustituyente o sustituyentes, o un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o
 sustituyentes y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un
 sustituyente o sustituyentes, o R¹⁰ y R¹¹ juntos forman un grupo heterocicloalquilo C₃ a C₁₀;
 cuando Ar² es A1), A2), A3), A4), A5), A6), A7), A8), A9), o A10), R⁷ es un átomo de hidrógeno, un átomo de
 halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o un grupo alcoxi
 C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes;
 cuando Ar² es A1), A7), A8), o A10), R⁸ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo
 25 C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes;
 cuando Ar² es A9), R⁹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆;
 cuando Ar² es A7), m es 0 o 1; y
 cuando Ar² es A8), n es 0 o 1;
 con la condición de que cuando Ar² es A1), las combinaciones de los sustituyentes R⁶, R⁷ y R⁸ excluyen una
 30 combinación de un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno.

[3] El compuesto sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de acuerdo con [2] o una sal
 farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo, en el que la expresión "que opcionalmente tiene
 un sustituyente o sustituyentes" tiene el significado definido en la reivindicación 1; y en el que
 35 en la fórmula (I), Ar¹ es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes B1), B2), B3), B4),
 B5), B6), B7), B8), B9), B10), B11) y B12):

[Fórmula Química 3]



en las que, cuando Ar¹ es B2), B3), B7), B8), B10), B11) o B12), R¹² es un átomo de hidrógeno, un átomo de
 halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente
 o sustituyentes, un grupo alcoxi C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo

cicloalquilo C₃ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo cicloalcoxi C₃ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo acilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquenilo C₂ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquinilo C₂ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alcoxi carbonilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰R¹¹, un grupo ariloxi, o un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, en el que, cuando R¹² es -CONR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo acilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o R¹⁰ y R¹¹ juntos forman un grupo heterocicloalquilo C₃ a C₁₀;

cuando Ar¹ es B1), R¹² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alcoxi C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo cicloalcoxi C₃ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo acilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquenilo C₂ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquinilo C₂ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alcoxi carbonilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰R¹¹, un grupo ariloxi, o un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, en el que cuando R¹² es -CONR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo acilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o R¹⁰ y R¹¹ juntos forman un grupo heterocicloalquilo C₃ a C₁₀, y R¹³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, o un grupo alquilo C₁ a C₆, o R¹² y R¹³ pueden formar juntos un grupo alquilenilo C₃ a C₅ o un grupo alquilendioxo C₁ a C₂;

cuando Ar¹ es B6), R¹³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₆;

cuando Ar¹ es B9), R¹⁴ y R¹⁵ son en forma independiente entre sí un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₆, o un grupo alcoxi C₁ a C₆;

cuando Ar¹ es B2), uno de W¹⁰ y W¹¹ es un átomo de nitrógeno, y el otro es CH o un átomo de nitrógeno; cuando Ar¹ es B6), B7), B8), B9), B10), B11), o B12), W¹² es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o N-R¹⁶, en el que, cuando W¹² es un N-R¹⁶, R¹⁶ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆; y cuando Ar¹ es B6), B7), B8), o B9), W¹³ es CH o un átomo de nitrógeno.

[4] El compuesto sustituido con deuterio o isotópicamente marcado de acuerdo con [3] o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo, en el que la expresión "que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes" tiene el significado definido en la reivindicación 1; y en el que

cuando Ar² es A1), A2), A3), A4) o A5), R⁶ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo halo-alcoxi C₁ a C₆, un grupo acilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆, un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, -CONR¹⁰R¹¹, o -NR¹⁰R¹¹, en el que cuando R⁶ es -CONR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo acilo C₁ a C₆, o un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆, o R¹⁰ y R¹¹ juntos forman un grupo heterocicloalquilo C₃ a C₁₀;

cuando Ar² es A1), A2), A3), A4), A5), A6), A7), A8), A9) o A10), R⁷ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, o un grupo alcoxi C₁ a C₆;

cuando Ar² es A1), A7), A8) o A10), R⁸ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C₁ a C₆; y cuando Ar² es A9), R⁹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆;

con la condición de que cuando Ar² es A1), las combinaciones de los sustituyentes R⁶, R⁷ y R⁸ excluyen una combinación de un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno.

[5] El compuesto sustituido con deuterio o isotópicamente marcado de acuerdo con [4] o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo, en el que la expresión "que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes" tiene el significado definido en la reivindicación 1; y en el que R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo halo-

alquilo C₁ a C₆, un grupo hidroxil-alquilo C₁ a C₆, un grupo carboxi-alquilo C₁ a C₆, un grupo carbamoil-alquilo C₁ a C₆, un grupo mono-alquilcarbamoil C₁ a C₆-alquilo C₁ a C₆, un grupo di-alquilcarbamoil C₁ a C₆-alquilo C₁ a C₆, un grupo aminosulfonil-alquilo C₁ a C₆, un grupo alquilo C₁ a C₃ heterocíclico aromático que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o un grupo fenil-alquilo C₁ a C₃ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes;

R² y R³ son en forma independiente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₃ o juntos forman un grupo alquileo C₂ a C₆;

cuando Ar¹ es B2), B3), B7), B8), B10), B11), o B12), R¹² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo halo-alquilo C₁ a C₆, un grupo hidroxil-alquilo C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆, un grupo cicloalcoxi C₃ a C₆, un grupo acilo C₁ a C₆, un grupo alqueno C₂ a C₆, un grupo alquino C₂ a C₆, un grupo alcoxi carbonilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰R¹¹, un grupo ariloxi, o un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, en el que cuando R¹² es -CONR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo acilo C₁ a C₆, o un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆, o R¹⁰ y R¹¹ juntos forman un grupo heterocicloalquilo C₃ a C₁₀;

cuando Ar¹ es B1), R¹² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo halo-alquilo C₁ a C₆, un grupo hidroxil-alquilo C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆, un grupo cicloalcoxi C₃ a C₆, un grupo acilo C₁ a C₆, un grupo alqueno C₂ a C₆, un grupo alquino C₂ a C₆, un grupo alcoxi carbonilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰R¹¹, un grupo ariloxi, o un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, en el que cuando R¹² es -CONR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo acilo C₁ a C₆, o un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆, o R¹⁰ y R¹¹ juntos forman un grupo heterocicloalquilo C₃ a C₁₀, y R¹³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo ciano, o un grupo alquilo C₁ a C₆, o R¹² y R¹³ pueden formar juntos un grupo alquileo C₃ a C₅ o un grupo alquilendioxi C₁ a C₂; y X es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes a), b), y c),

a) un átomo de oxígeno,

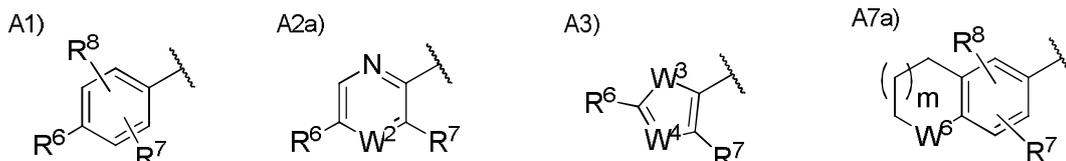
b) NR⁴, y

c) NOR⁴, en el que,

cuando X es b) o c), R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxil-alquilo C₁ a C₆, un grupo fenilo, un grupo heterocíclico, o un grupo alquilo C₁ a C₆.

[6] El compuesto sustituido con deuterio o isotópicamente marcado de acuerdo con [5] o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo, en el que en la fórmula (I), Ar² es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en A1), A2a), A3) y A7a):

[Fórmula Química 4]



en las que cuando Ar² es A2a), W² es igual al definido en [2] cuando Ar² es A2);

cuando Ar² es A3), W⁴ es igual al definido en [2] cuando Ar² es A3);

cuando Ar² es A7a), W⁶ es igual al definido en [2] cuando Ar² es A7);

cuando Ar² es A1), A2a), A3), o A7a), R⁷ es igual al definido en [4] cuando Ar² es A1), A2), A3) o A7);

cuando Ar² es A1) o A7a), R⁸ es igual al definido en [4] cuando Ar² es A1) o A7);

cuando Ar² es A7a), m es igual al definido en [2] cuando Ar² es A7);

cuando Ar² es A1), A2a), o A3), R⁶ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo halo-alcoxi C₁ a C₆, un grupo acilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆, -CONR¹⁰R¹¹, o -NR¹⁰R¹¹, en el que cuando R⁶ es -CONR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, o un grupo acilo C₁ a C₆ y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆, o R¹⁰ y R¹¹ pueden formar juntos un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo o un grupo morfolinilo; y

cuando Ar² es A3), W³ es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

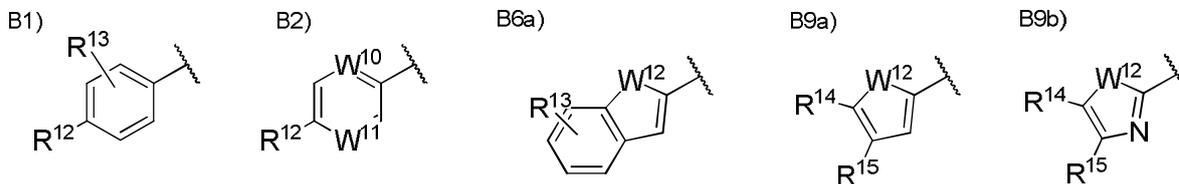
con la condición de que cuando Ar² es A1), las combinaciones de los sustituyentes R⁶, R⁷ y R⁸ excluyen una combinación de un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno.

[7] El compuesto sustituido con deuterio o isotópicamente marcado de acuerdo con [6] o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo, en el que la expresión "que opcionalmente tiene

un sustituyente o sustituyentes" tiene el significado definido en la reivindicación 1; y en el que en la fórmula (I), Ar¹ es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en B1), B2), B6a), B9a) y B9b):

[Fórmula Química 5]

5



10

15

20

25

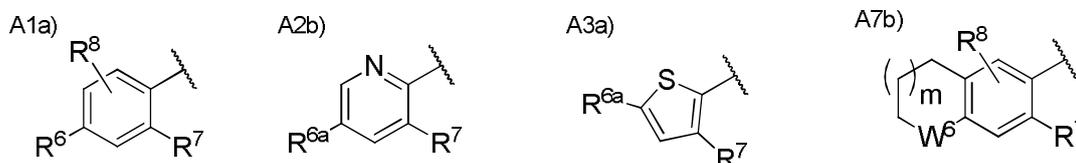
30

en las que cuando Ar¹ es B6a), R¹³ es igual al definido en [3] cuando Ar¹ es B6); cuando Ar¹ es B9a) o B9b), R¹⁴ y R¹⁵ son iguales a los definidos en [3] cuando Ar¹ es B9); cuando Ar¹ es B2), W¹⁰ y W¹¹ son iguales a los definidos en [3] cuando Ar¹ es B2); cuando Ar¹ es B2), R¹² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo halo-alquilo C₁ a C₆, un grupo hidroxilo-alquilo C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆, un grupo cicloalcoxi C₃ a C₆, un grupo acilo C₁ a C₆, un grupo alqueno C₂ a C₆, un grupo alcoxi carbonilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfino C₁ a C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰R¹¹, un grupo ariloxi, o un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, en el que cuando R¹² es -CONR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, o un grupo acilo C₁ a C₆ y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆, o R¹⁰ y R¹¹ pueden formar juntos un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo o un grupo morfolinilo; cuando Ar¹ es B1), R¹² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo halo-alquilo C₁ a C₆, un grupo hidroxilo-alquilo C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆, un grupo cicloalcoxi C₃ a C₆, un grupo acilo C₁ a C₆, un grupo alqueno C₂ a C₆, un grupo alcoxi carbonilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfino C₁ a C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰R¹¹, un grupo ariloxi, o un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, en el que cuando R¹² es -CONR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, o un grupo acilo C₁ a C₆ y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆, o R¹⁰ y R¹¹ pueden formar juntos un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, o un grupo morfolinilo, y R¹³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, o un grupo alquilo C₁ a C₆, o R¹² y R¹³ pueden formar juntos un grupo alqueno C₃ a C₅ o un grupo alquendióxido C₁ a C₂; y cuando Ar¹ es B6a), B9a), o B9b), W¹² es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

35

[8] El compuesto sustituido con deuterio o isotópicamente marcado de acuerdo con [7] o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo, en el que en la fórmula (I), Ar² es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en A1a), A2b), A3a) y A7b):

[Fórmula Química 6]



40

45

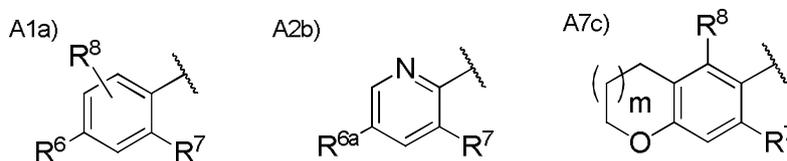
50

55

en las que que cuando Ar² es A1a), R⁶ es igual al definido en [6] cuando Ar² es A1); cuando Ar² es A1a) o A7b), R⁸ es igual al definido en [4] cuando Ar² es A1) o A7); cuando Ar² es A7b), m es igual al definido en [2] cuando Ar² es A7); R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo alcoxi C₁ a C₃, un grupo hidroxilo-alquilo C₁ a C₄, un grupo carboxi-alquilo C₁ a C₃, un grupo carbamoilo-alquilo C₁ a C₃, un grupo monoalquilcarbamoilo C₁ a C₂-alquilo C₁ a C₃, o un grupo di-alquilcarbamoilo C₁ a C₂-alquilo C₁ a C₃; R² y R³ son en forma independiente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₃; cuando X es b) o c), R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo-alquilo C₁ a C₄, o un grupo alquilo C₁ a C₃; cuando Ar² es A2b) o A3a), R^{6a} es un grupo alcoxi C₁ a C₃; cuando Ar² es A1a), A2b), A3a), o A7b), R⁷ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, o un grupo alquilo C₁ a C₃; y cuando Ar² es A7b), W⁶ es C=O, CH₂, CF₂, CHOH, o un átomo de oxígeno; con la condición de que cuando Ar¹ es A1a), las combinaciones de los sustituyentes R⁶, R⁷ y R⁸ excluyen una combinación de un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno.

[9] El compuesto sustituido con deuterio o isotópicamente marcado de acuerdo con [8] o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo, en el que en la fórmula (I), Ar² es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en A1a), A2b) y A7c):

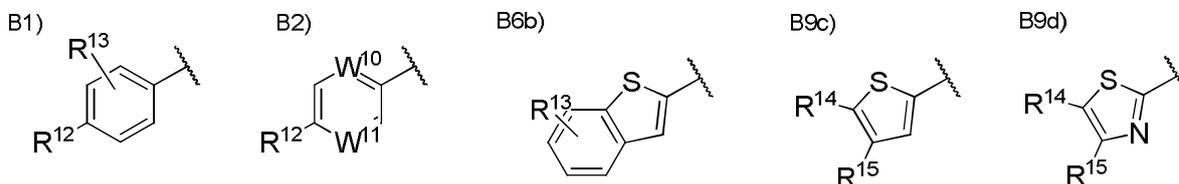
5 [Fórmula Química 7]



10 en las que cuando Ar² es A2b), R^{6a} es igual al definido en [8] cuando Ar² es A2b);
 cuando Ar² es A1a) o A7c), R⁸ es igual al definido en [4] cuando Ar² es A1) o A7);
 cuando Ar² es A7c), m es igual al definido en [8] cuando Ar² es A7b);
 cuando Ar² es A1a), R⁶ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un
 grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo halo-alcoxi C₁ a C₆, un grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆,
 15 un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆, o -CONR¹⁰R¹¹, en el que cuando R⁶ es -CONR¹⁰R¹¹, R¹⁰ es un átomo de
 hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, o un grupo acilo C₁ a C₆ y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo
 C₁ a C₆, o R¹⁰ y R¹¹ pueden formar juntos un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, o
 un grupo morfolinilo; y
 cuando Ar² es A1a), A2b), o A7c), R⁷ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, o un átomo de cloro;
 con la condición de que cuando Ar² es A1a), las combinaciones de los sustituyentes R⁶, R⁷ y R⁸ excluyen una
 20 combinación de un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno.

[10] El compuesto sustituido con deuterio o isotópicamente marcado de acuerdo con [9] o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo, en la que en la fórmula (I), Ar¹ es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en B1), B2), B6b), B9c) y B9d):

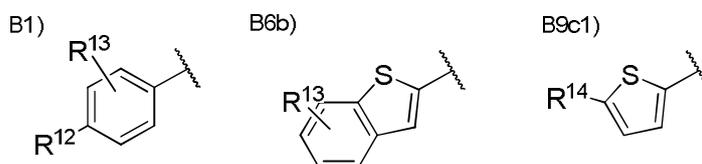
25 [Fórmula Química 8]



30 en las que R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo alcoxi C₁ a C₃, o
 un grupo hidroxi-alquilo C₁ a C₄;
 cuando Ar¹ es B1) o B2), R¹² es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano,
 un grupo alquilo C₁ a C₃, o un grupo alcoxi C₁ a C₆;
 cuando Ar¹ es B1) o B6b), R¹³ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de flúor, o un átomo de
 35 cloro;
 cuando Ar¹ es B9c) o B9d), R¹⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo
 alquilo C₁ a C₃, un grupo metoxi o un grupo etoxi;
 cuando Ar¹ es B9c) o B9d), R¹⁵ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, o un átomo de cloro; y
 cuando Ar¹ es B2), uno de W¹⁰ y W¹¹ es N y el otro es CH.

[11] El compuesto sustituido con deuterio o isotópicamente marcado de acuerdo con [10] o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo, en el que en la fórmula (I), Ar¹ es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en B1), B6b) y B9c1):

45 [Fórmula Química 9]



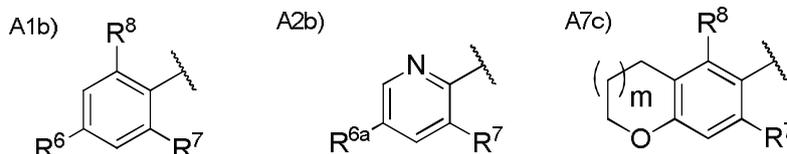
50 en las que cuando Ar¹ es B1), R¹² es igual al definido en [10] cuando Ar¹ es B1);
 cuando Ar¹ es B1) o B6b), R¹³ es igual al definido en [10] cuando Ar¹ es B1) o B6b); y

cuando Ar¹ es B9c1), R¹⁴ es igual al definido en [10] cuando Ar¹ es B9c).

[12] El compuesto sustituido con deuterio o isotópicamente marcado de acuerdo con [11] o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo, en el que

5 en la fórmula (I), Ar² es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en A1b), A2b) y A7c):

[Fórmula Química 10]



10 en las que cuando Ar² es A2b), R^{6a} es igual al definido en [8] cuando Ar² es A2b);
 cuando Ar² es A7c), m es igual al definido en [8] cuando Ar² es A7b);
 cuando Ar² es A1b), R⁶ es un grupo ciano, un grupo etilo, o un grupo alcoxi C₁ a C₃;
 R⁷ es un átomo de flúor un átomo de cloro; y
 15 cuando Ar² es A1b) o A7c), R⁸ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, o un grupo alquilo C₁ a C₃.

[13] El compuesto sustituido con deuterio o isotópicamente marcado de acuerdo con [1] o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo, en el que

20 el compuesto representado por la fórmula (1) es

- (-)-1-(4-clorofenil)-3-[(3S*, 4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
- (-)-1-(3,4-difluorofenil)-3-[(3S*, 4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
- (-)-1-(4-cianofenil)-3-[(3S*, 4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
- 25 (-)-1-(4-clorofenil)-3-[(3S*, 4R*)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
- (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*, 4R*)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
- (-)-1-[(3S*, 4R*)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,
- (-)-1-[(3S*, 4R*)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,
- 30 1-[(3S*, 4R*)-4-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,
- (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*, 4R*)-4-(4-metoxi-2-metilfenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
- (-)-1-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,
- (-)-1-[(3S*, 4R*)-4-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,
- (-)-1-[(3S*, 4R*)-4-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,
- (-)-1-[(3S*, 4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,
- 35 (-)-1-[(3S*, 4R*)-4-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,
- (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*, 4R*)-4-(5-metoxitiofen-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
- (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*, 4R*)-4-(4-metiltiofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
- (-)-1-(4-clorofenil)-3-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
- (-)-1-(4-cianofenil)-3-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
- 40 (-)-1-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-metoxifenil)urea,
- (-)-1-(5-clorotiazol-2-il)-3-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
- (-)-1-(6-cloropiridin-3-il)-3-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
- (-)-1-(5-cloropiridin-2-il)-3-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
- (-)-1-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
- 45 (-)-1-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(5-metiltiofen-2-il)urea,
- (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*, 4R*, 5S*)-4-(4-metoxifenil)-5-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
- (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*, 4R*, 5R*)-4-(4-metoxifenil)-5-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
- (+)-1-(4-clorofenil)-3-[(3R*, 4S*)-2-oxo-4-fenilpirrolidin-3-il]urea,
- (±)-trans-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
- 50 (±)-trans-1-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
- (±)-trans-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
- (-)-1-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea,
- (-)-1-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-fenilurea,
- (-)-1-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fenoxifenil)urea,
- 55 (-)-1-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(3-fluorofenil)urea,
- (-)-1-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(3,4-difluorofenil)urea,
- (-)-1-(5-clorotiofen-2-il)-3-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
- (-)-1-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(p-tolil)urea,
- (-)-1-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,
- 60 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*, 4R*)-1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
- (±)-trans-1-(4-clorofenil)-3-[1-(2-hidroxietil)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,

- (+)-trans-1-(4-clorofenil)-3-[1-(2-hidroxi-etil)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 (-)-trans-1-(4-clorofenil)-3-[1-(2-hidroxi-etil)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]-N-metilacetamida,
 ácido (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]propiónico (isómero A),
 (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]-N-metilpropionamida (isómero A),
 ácido (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]propiónico (isómero B),
 (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]-N-metilpropionamida (isómero B),
 (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]-N,2-dimetilpropionamida,
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,
 (+)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3R*,4S*)-1-metoxi-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 (-)-3,5-difluoro-4-[(3R*,4S*)-4-[3-(4-fluorofenil)ureido]-5-oxopirrolidin-3-il]benzamida,
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*,Z)-2-(metoxiimino)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]urea,
 (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-(metoxiimino)pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,
 (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-(metoxiimino)pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*,Z)-2-[(2-hidroxi-etoxi)imino]-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]urea,
 (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-[(2-hidroxi-etoxi)imino]pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,
 (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-(metilimino)pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*,Z)-2-(2-hidroxiimino)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]urea,
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)urea,
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluoro-3-hidroxi-fenil)urea,
 (-)-1-(4-cloro-3-hidroxi-fenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 (-)-1-(4-cianofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-[(2-hidroxi-etoxi)imino]pirrolidin-3-il]-3-(p-tolil)urea, o
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-fenilurea.

[14] Un producto farmacéutico que contiene, como principio activo, al compuesto sustituido con deuterio o isotópicamente marcado de acuerdo con cualquiera de [1] a [13] o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo.

[15] Un agonista del FPRL1 que contiene, como principio activo, al compuesto sustituido con deuterio o isotópicamente marcado de acuerdo con cualquiera de [1] a [13] o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo.

[16] Un compuesto sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [13] o una sal farmacológicamente aceptable, solvato o hidrato del mismo, para su uso en un método de tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, cánceres, septicemia, síntomas alérgicos, infección por retrovirus del VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades priónicas, amiloidosis y trastornos inmunes, el método comprende administrar el compuesto sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de acuerdo con cualquiera de [1] a [13] o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo.

[17] También se desvela en el presente documento el uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de [1] a [13] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para producir un producto farmacéutico para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, tipos de cáncer, septicemia, síntomas alérgicos, infección con retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades causadas por priones, amiloidosis, y trastornos inmunes.

[18] Una composición farmacéutica que contiene el compuesto sustituido con deuterio o isotópicamente marcado de acuerdo con cualquiera de [1] a [13] o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, utilizado para la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, tipos de cáncer, septicemia, síntomas alérgicos, infección con retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades causadas por priones, amiloidosis, y trastornos inmunes.

55 Efectos ventajosos de la invención

El compuesto (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo mostraron una mayor actividad agonista, por ejemplo, en una prueba de flujo de calcio al interior de las células que sobreexpresan FPRL1. El compuesto (I) y las sales del mismo suprimieron fuertemente la infiltración neutrofílica inducida por lipopolisacáridos al interior de los pulmones de ratones. Además, el compuesto (I) y las sales del mismo tienen una baja toxicidad y por lo tanto son seguros. Por lo tanto, el compuesto (I) sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de acuerdo con la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo es útil como agente terapéutico o profiláctico para enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, tipos de cáncer, septicemia, síntomas alérgicos, infección con retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades causadas por priones, amiloidosis, trastornos inmunes y otras similares.

Además, el compuesto (I) sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de acuerdo con la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo es muy útil para el tratamiento, la prevención, o supresión de diversos estados de enfermedad asociados con el receptor FPRL1 (tales como la enfermedad de Behcet, la enfermedad de Sweet, lupus eritematoso sistémico (SLE, por las iniciales en inglés de *Systemic Lupus Erythematosus*), granulomatosis de Wegener, infección viral, diabetes, amputaciones, tipos de cáncer, infección bacteriana, lesiones físicas externas, trastornos físicos que incluyen la exposición a radiaciones, vasoconstricción, reacciones anafilácticas, reacciones alérgicas, rinitis, choques (choques: endotóxico, hemorrágico, traumático, isquemia esplénica, y circulatorio), artritis reumatoide, gota, psoriasis, hiperplasia prostática benigna, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, lesiones cerebrales, enfermedades pulmonares, EPOC [enfermedad pulmonar obstructiva crónica], enfermedad obstructiva de las vías aéreas, COLD [por las iniciales en inglés de *Chronic Obstructive Lung Disease*, es decir: enfermedad pulmonar obstructiva crónica], lesión pulmonar aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo, bronquitis crónica, enfisema pulmonar, asma (asma alérgica y asma no alérgica), fibrosis quística pulmonar, nefropatía, enfermedades glomerulares renales, colitis ulcerativa, IBD [por las iniciales en inglés de *Inflammatory Bowel Disease*, es decir enfermedad inflamatoria intestinal], enfermedad de Crohn, periodontitis, dolores, enfermedad de Alzheimer, SIDA, glaucoma uveítico, conjuntivitis, síndrome de Sjogren y rinitis).

Descripción de las formas de realización

Se describirán términos de la presente descripción.

La expresión "átomo de halógeno" como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un átomo de yodo. Preferentemente, el átomo de halógeno es un átomo de flúor un átomo de cloro.

El grupo aromático heterocíclico de 5 miembros en la expresión "grupo aromático heterocíclico de 5 miembros que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo aromático heterocíclico de 5 miembros que contienen, en su anillo, entre 1 y 4 átomos que se seleccionan entre átomos de azufre, oxígeno, y nitrógeno. Algunos ejemplos del grupo aromático heterocíclico de 5 miembros pueden incluir a un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo azepinilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo 1,2,3-oxadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo tiadiazolilo y otros similares.

Como se usa en el presente documento, en la expresión "grupo aromático heterocíclico de 6 miembros que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes" el grupo aromático heterocíclico de 6 miembros se refiere a un grupo aromático heterocíclico de 6 miembros que contienen, en su anillo, entre 1 y 4 átomos de nitrógeno. Algunos ejemplos del grupo aromático heterocíclico de 6 miembros pueden incluir a un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo y otros similares.

El grupo aromático heterocíclico bicíclico con 8 o 9 átomos de la expresión "grupo aromático heterocíclico bicíclico que tiene 8 o 9 átomos y que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo aromático heterocíclico bicíclico con 8 o 9 átomos que contiene entre 1 y 4 átomos que se seleccionan entre átomos de azufre, oxígeno, y nitrógeno. Algunos ejemplos del grupo aromático heterocíclico bicíclico con 8 o 9 átomos puede incluir a un grupo benzofuranilo, un grupo isobenzofuranilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzisoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzisotiazolilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo benzotiofenilo, un grupo indolilo, un grupo isoindolilo, un grupo indazolilo, un grupo tiazolopiridilo, un grupo oxazolopirazinilo y otros similares.

El grupo alcoxi C₁ a C₆ en la expresión "grupo alcoxi C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes" y "grupo alcoxi C₁ a C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos del grupo alcoxi C₁ a C₆ puede incluir a un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo isobutoxi, un grupo butoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo *tert*-butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo hexiloxi y otros similares. Algunos ejemplos preferidos pueden incluir a un grupo metoxi y un grupo etoxi.

El grupo alquilo C₁ a C₆ de la expresión "grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes" y el "grupo alquilo C₁ a C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono y opcionalmente sustituido. Algunos ejemplos del grupo alquilo C₁ a C₆ pueden incluir a un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo *tert*-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo y otros similares.

El grupo acilo C₁ a C₆ de la expresión "grupo acilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes" y "grupo acilo C₁ a C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo acilo que se obtiene de un ácido carboxílico alifático lineal o ramificado que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos del grupo acilo C₁ a C₆ pueden incluir a un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo propanoilo, un grupo butanoilo, un grupo pentanoilo, un grupo hexanoilo y otros similares.

- 5 El grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆ de la expresión "grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes" y "grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilsulfanilo lineal o ramificado que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono o a un grupo alquilsulfanilo cíclico que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos del grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆ pueden incluir a un grupo metilsulfanilo, un grupo etilsulfanilo, un grupo propilsulfanilo, un grupo isopropilsulfanilo, un grupo butilsulfanilo, un grupo isobutilsulfanilo, un grupo sec-butilsulfanilo, un grupo *terc*-butilsulfanilo, un grupo ciclopropilsulfanilo, un grupo ciclobutilsulfanilo, un grupo ciclopentilsulfanilo y otros similares.
- 10 El grupo alquilsulfínilo C₁ a C₆ de la expresión "grupo alquilsulfínilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes" y "grupo alquilsulfínilo C₁ a C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilsulfínilo lineal o ramificado que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono o a un grupo alquilsulfínilo cíclico que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos del grupo alquilsulfínilo C₁ a C₆ pueden incluir a un grupo metilsulfínilo, un grupo etilsulfínilo, un grupo propilsulfínilo, un grupo isopropilsulfínilo, un grupo butilsulfínilo, un grupo isobutilsulfínilo, un grupo sec-butilsulfínilo, un grupo *terc*-butilsulfínilo, un grupo ciclopropilsulfínilo, un grupo ciclobutilsulfínilo, un grupo ciclopentilsulfínilo y otros similares.
- 15 El grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ de la expresión "grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes" y "grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilsulfonilo lineal o ramificado que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono o a un grupo alquilsulfonilo cíclico que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos del grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ pueden incluir a un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo butilsulfonilo, un grupo isobutilsulfonilo, un grupo sec-butilsulfonilo, un grupo *terc*-butilsulfonilo, un grupo ciclopropilsulfonilo, un grupo ciclobutilsulfonilo, un grupo ciclopentilsulfonilo y otros similares.
- 20 El grupo heterocíclico de la expresión "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterocíclico de entre 5 y 7 miembros que contiene entre 1 y 4 átomos que se seleccionan entre átomos de azufre, oxígeno, y nitrógeno. Algunos ejemplos del grupo heterocíclico pueden incluir: grupos heterocíclicos aromáticos, tales como un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo azepinilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo 1,2,3-oxadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piranilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, y un grupo pirazinilo, grupos heterocíclicos insaturados, tales como un grupo pirrolinilo, un grupo imidazolinilo, un grupo pirazolinilo, un grupo dihidropiranoilo, un grupo dihidropiridinilo, y un grupo dihidropiridilo; y grupos heterocíclicos saturados, tales como un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo imidazolinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo pirazolinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo tetrahidrofuranoilo y otros similares.
- 25 El anterior "grupo heterocíclico" puede formar un anillo con otro grupo cíclico. Algunos ejemplos del grupo heterocíclico unido para formar un anillo a otro grupo cíclico pueden incluir a un grupo isobenzofuranilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzisoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzisotiazolilo, un grupo cromanilo, un grupo cromanonilo, un grupo xantenilo, un grupo fenoxatiinilo, un grupo indolizínilo, un grupo isoindolizínilo, un grupo indolilo, un grupo indazolilo, un grupo purínilo, un grupo quinolizínilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinolilo, un grupo ftalazinilo, un grupo naftiridinilo, un grupo quinoxalínilo, un grupo quinazolinilo, un grupo carbazolilo, un grupo carbolinilo, un grupo acridinilo, un grupo isoindolinilo y otros similares.
- 30 La expresión "grupo heterocicloalquilo C₃ a C₁₀", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterocicloalquilo no aromático monocíclico, bicíclico, o tricíclico que posee una estructura en forma de anillo que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno y que opcionalmente contiene un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y en el cual el número de átomos de carbono que forman el (los) anillo(s) del grupo cíclico es entre 4 y 10. Algunos ejemplos del grupo heterocicloalquilo C₃ a C₁₀ pueden incluir a un grupo azetidínilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazilo, un grupo morfolilo y otros similares.
- 35 El grupo cicloalquilo C₃ a C₆ de la expresión "grupo cicloalquilo C₃ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes" y "grupo cicloalquilo C₃ a C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo alicíclico saturado monocíclico que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos del grupo cicloalquilo C₃ a C₆ pueden incluir a un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y otros similares.
- 40 El grupo cicloalcoxi C₃ a C₆ de la expresión "grupo cicloalcoxi C₃ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes" y "grupo cicloalcoxi C₃ a C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi cíclico que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos del grupo cicloalcoxi C₃ a C₆ pueden incluir a un grupo ciclopropiloxi, un grupo ciclobutiloxi, un grupo ciclopentiloxi y un grupo ciclohexiloxi.
- 45 El grupo alquenilo C₂ a C₆ de la expresión "grupo alquenilo C₂ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes" y "grupo alquenilo C₂ a C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo

insaturado lineal o ramificado que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono y con por lo menos una doble unión. Algunos ejemplos del grupo alqueno C_2 a C_6 pueden incluir a un grupo vinilo, un grupo 2-propenilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 3-propenilo, un grupo 1-buten-1-ilo, un grupo 1-buten-2-ilo, un grupo 1-buten-3-ilo, un grupo 1-buten-4-ilo, un grupo 2-buten-1-ilo, un grupo 2-buten-2-ilo, un grupo 1-penten-1-ilo, un grupo 1-penten-2-ilo, un grupo 1-penten-3-ilo, un grupo 2-penten-1-ilo, un grupo 2-penten-2-ilo, un grupo 2-penten-3-ilo, un grupo 1-hexen-1-ilo, un grupo 1-hexen-2-ilo, un grupo 1-hexen-3-ilo, un grupo 2-metil-1-propen-1-ilo y otros similares.

El "grupo alquino C_2 a C_6 " de la expresión "grupo alquino C_2 a C_6 que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono y con por lo menos una triple unión. Algunos ejemplos del grupo alquino C_2 a C_6 pueden incluir a un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo 1-butinilo, un grupo 2-butinilo, un grupo 3-butinilo, un grupo 3-metil-1-propinilo, un grupo 1-etinil-2-propinilo, un grupo 2-metil-3-propinilo, un grupo 1-pentinilo, un grupo 1-hexinilo, un grupo 1,3-hexanodiiinilo, un grupo 1,5-hexanodiiinilo y otros similares.

El grupo alcoxi carbonilo C_1 a C_6 de la expresión "grupo alcoxi carbonilo C_1 a C_6 que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes" y "grupo alcoxi carbonilo C_1 a C_6 ", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxycarbonilo lineal o ramificado que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos del grupo alcoxi carbonilo C_1 a C_6 pueden incluir a un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo, un grupo isopropoxycarbonilo, un grupo isobutoxycarbonilo, un grupo butoxycarbonilo, un grupo sec-butoxycarbonilo, un grupo *terc*-butoxycarbonilo, un grupo pentiloxycarbonilo, un grupo hexiloxycarbonilo y otros similares. Algunos ejemplos preferidos de los mismos pueden incluir a un grupo metoxycarbonilo y un grupo *terc*-butoxycarbonilo.

La expresión "grupo halo-alcoxi C_1 a C_6 ", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi C_1 a C_6 sustituido que tiene entre 1 y 5 átomos de halógenos del mismo tipo o de tipos diferentes. Algunos ejemplos del grupo halo-alcoxi C_1 a C_6 pueden incluir a un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo 2-fluoroetoxi, un grupo 2-cloroetoxi, un grupo 2,2-difluoroetoxi, un grupo 1,1-difluoroetoxi, un grupo 1,2-difluoroetoxi, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo 1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi, un grupo 2,2,2-tricloroetoxi, un grupo 3-fluoropropoxi, un grupo 2-fluoropropoxi, un grupo 1-fluoropropoxi, un grupo 3,3-difluoropropoxi, un grupo 2,2-difluoropropoxi, un grupo 1,1-difluoropropoxi, un grupo 4-fluorobutoxi, un grupo 5-fluoropentoxi, un grupo 6-fluorohexiloxi y otros similares.

La expresión "grupo hidroxialquilo C_1 a C_6 ", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C_1 a C_6 sustituido con un grupo hidroxilo. Algunos ejemplos del grupo hidroxialquilo C_1 a C_6 pueden incluir a un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 1-hidroxipropilo, un grupo 4-hidroxibutilo, un grupo 3-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un grupo 1-hidroxibutilo, un grupo 5-hidroxipentilo, un grupo 6-hidroxihexilo y otros similares.

Algunos ejemplos del "grupo alquilendioxi C_1 a C_2 ", como se usa en el presente documento, pueden incluir a un grupo metilendioxi (-O-CH₂-O-) y a un grupo etilendioxi (-O-CH₂CH₂-O-).

La expresión "grupo alquileo C_2 a C_6 ", como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado divalente lineal o ramificada que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos del grupo alquileo C_2 a C_6 pueden incluir -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -(CH₂)₄-, -CH(CH₃)-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-, -(CH₂)₅-, -CH(CH₃)-(CH₂)₃-, -C(CH₃)₂CH₂CH₂-, -(CH₂)₆-, -C(CH₃)₂-(CH₂)₃- y otros similares. Algunos ejemplos preferidos de los mismos pueden incluir -(CH₂)₂- y -(CH₂)₃-.

La expresión "grupo alquileo C_3 a C_5 ", como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado divalente lineal o ramificada que tiene entre 3 y 5 átomos de carbono. Algunos ejemplos del grupo alquileo C_3 a C_5 pueden incluir -(CH₂)₃-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -(CH₂)₄-, -CH(CH₃)-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-, -(CH₂)₅-, -CH(CH₃)-(CH₂)₃-, -C(CH₃)₂CH₂CH₂- y otros similares.

La expresión "grupo ariloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo alcoxiaromático que tiene entre 6 y 14 átomos de carbono. Algunos ejemplos del grupo ariloxi pueden incluir a un grupo feniloxi, un grupo indeniloxi, un grupo naftiloxi, un grupo fenantreniloxi, un grupo antraceniloxi y otros similares.

La expresión "grupo carboxialquilo C_1 a C_6 ", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C_1 a C_6 sustituido con un ácido carboxílico. Algunos ejemplos del grupo carboxialquilo C_1 a C_6 pueden incluir a un grupo carboximetilo, un grupo 2-carboxietilo, un grupo 2-carboxipropilo, un grupo 3-carboxipropilo, un grupo 4-carboxibutilo, un grupo 5-carboxipentilo, un grupo 6-carboxihexilo y otros similares.

La expresión "grupo carbamoil alquilo C_1 a C_6 ", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C_1 a C_6 sustituido con un grupo carbamoilo. Algunos ejemplos del grupo carbamoil alquilo C_1 a C_6 pueden incluir a un grupo carbamoilmetilo, un grupo 2-carbamoiletilo, un grupo 2-carbamoilpropilo, un grupo 3-carbamoilpropilo, un grupo

4-carbamoilbutilo, un grupo 5-carbamoilpentilo, un grupo 6-carbamoilhexilo y otros similares.

5 La expresión "grupo monoalquilcarbamoil C₁ a C₆-alquilo C₁ a C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁ a C₆ sustituido con un grupo carbamoilo en el cual un átomo de hidrógeno del grupo amino se ha sustituido por un grupo alquilo C₁ a C₆. Algunos ejemplos del grupo mono alquilcarbamoil C₁ a C₆-alquilo C₁ a C₆ pueden incluir un grupo N-metilcarbamoilmetilo, un grupo N-etilcarbamoilmetilo, un grupo 2-(N-metilcarbamoil)etilo, un grupo 2-(N-etilcarbamoil)etilo, un grupo 2-(N-propilcarbamoil)etilo, un grupo 3-(N-metilcarbamoil)propilo, un grupo 4-(N-etilcarbamoil)butilo, un grupo 5-(N-etilcarbamoil)pentilo, un grupo 6-(N-propilcarbamoil)hexilo y otros similares.

10 La expresión "grupo di-alquilcarbamoil C₁ a C₆-alquilo C₁ a C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁ a C₆ sustituido con un grupo carbamoilo en el cual dos átomos de hidrógeno del grupo amino se han sustituido por grupos alquilo C₁ a C₆. Algunos ejemplos del grupo di- alquilcarbamoil C₁ a C₆-alquilo C₁ a C₆ pueden incluir un grupo N,N-dimetilcarbamoilmetilo, un grupo N-etil-N-metilcarbamoilmetilo, un grupo 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, un grupo 2-(N-etil-N-metilcarbamoil)etilo, un grupo 2-(N-metil-N-propilcarbamoil)etilo, un grupo 3-(N,N-dimetilcarbamoil)propilo, un grupo 4-(N,N-dietilcarbamoil)butilo, un grupo 5-(N-etil-N-propilcarbamoil)pentilo, un grupo 6-(N,N-dipropilcarbamoil)hexilo y otros similares.

20 La expresión "grupo alquilamino C₁ a C₆" como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino en el cual uno o dos átomos de hidrógeno del grupo amino se han sustituido por grupos alquilo lineales o ramificados que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos del grupo alquilamino C₁ a C₆ pueden incluir a un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo butilamino, un grupo isobutilamino, un grupo sec-butilamino, un grupo *tert*-butilamino, un grupo pentilamino, un grupo isopentilamino, un grupo neopentilamino, un grupo 1-metilbutilamino, un grupo 2-metilbutilamino, un grupo 1,2-dimetilpropilamino, un grupo hexilamino, un grupo isohexilamino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo N-etil-N-metilamino, un grupo N-etil-N-propilamino y otros similares.

30 La expresión "grupo acilamino C₁ a C₆" como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino sustituido con un acilo C₁ a C₆. Algunos ejemplos del grupo acilamino C₁ a C₆ pueden incluir a un grupo formilamino, un grupo acetilamino, un grupo propanoilamino, un grupo butanoilamino, un grupo pentanoilamino, un grupo hexanoilamino y otros similares.

35 La expresión "grupo alquilo C₁ a C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene entre 1 y 3 átomos de carbono. Algunos ejemplos del grupo alquilo C₁ a C₃ pueden incluir a un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, y un grupo isopropilo.

La expresión "grupo alcoxi C₁ a C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene entre 1 y 3 átomos de carbono. Algunos ejemplos del grupo alcoxi C₁ a C₃ pueden incluir a un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, y un grupo isopropoxi.

40 La expresión "grupo hidroxil alquilo C₁ a C₄", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono y sustituido con un grupo hidroxil. Algunos ejemplos del grupo hidroxil alquilo C₁ a C₄ pueden incluir a un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 1-hidroxipropilo, un grupo 4-hidroxibutilo, un grupo 3-hidroxibutilo y otros similares.

45 La expresión "grupo carboxil alquilo C₁ a C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁ a C₃ sustituido con un ácido carboxílico. Algunos ejemplos del grupo carboxil alquilo C₁ a C₃ pueden incluir a un grupo carboximetilo, un grupo 2-carboxietilo, un grupo 2-carboxipropilo, un grupo 3-carboxipropilo y otros similares.

50 La expresión "grupo carbamoilalquilo C₁ a C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁ a C₃ sustituido con un grupo carbamoilo. Algunos ejemplos del grupo carbamoil alquilo C₁ a C₃ pueden incluir a un grupo carbamoilmetilo, un grupo 2-carbamoiletilo, un grupo 2-carbamoilpropilo, un grupo 3-carbamoilpropilo y otros similares.

55 La expresión "grupo monoalquilcarbamoil C₁ a C₂-alquilo C₁ a C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁ a C₃ sustituido con un grupo carbamoilo en el cual un átomo de hidrógeno del grupo amino se ha sustituido por un grupo alquilo C₁ a C₂. Algunos ejemplos del grupo mono alquilcarbamoil C₁ a C₂-alquilo C₁ a C₃ pueden incluir un N-metilcarbamoilmetilo, un grupo N-etilcarbamoilmetilo, un grupo 2-(N-metilcarbamoil)etilo, un grupo 2-(N-etilcarbamoil)etilo, un grupo 3-(N-metilcarbamoil)propilo y otros similares.

60 La expresión "grupo di-alquilcarbamoil C₁ a C₂-alquilo C₁ a C₃", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁ a C₃ sustituido con un grupo carbamoilo en el cual dos átomos de hidrógeno del grupo amino se han sustituido por grupos alquilo C₁ a C₂. Algunos ejemplos del grupo di-alquilcarbamoil C₁ a C₂-alquilo C₁ a C₃ pueden incluir a un grupo N,N-dimetilcarbamoilmetilo, un grupo N-etil-N-metilcarbamoilmetilo, un grupo 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, un grupo 2-(N-etil-N-metilcarbamoil)etilo, un grupo 3-(N,N-dimetilcarbamoil)propilo, un grupo 3-(N,N-dietilcarbamoil)propilo y otros similares.

65

Algunos ejemplos de un "grupo hidrocarburo aromático cíclico", como se usa en el presente documento, pueden incluir a un grupo fenilo, un grupo indenilo, un grupo 1-naftilo, un grupo 2-naftilo, un grupo azulenilo, un grupo heptalenilo, un grupo bifenilo, un grupo indacenilo, un grupo acenaftilo, un grupo fluorenilo, un grupo fenalenilo, un grupo fenantrenilo, un grupo antracenilo, un grupo benzociclooctenilo y otros similares.

La expresión "grupo aromático heterocíclico" como se usa en el presente documento, se refiere a una estructura cíclica aromática que contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre. Algunos ejemplos del grupo aromático heterocíclico pueden incluir a un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo azepinilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo 1,2,3-oxadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piranilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo y otros similares. El anterior "grupo heterocíclico" puede formar un anillo con otro grupo cíclico. Algunos ejemplos de grupos heterocíclicos con dichas características pueden incluir a un grupo isobenzofuranilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzisoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzisotiazolilo, a cromenilo, un grupo cromanonilo, un grupo xantenilo, un grupo fenoxatiinilo, un grupo indolizino, un grupo isoindolizino, un grupo indolilo, un grupo indazolilo, un grupo purinilo, un grupo quinolizino, un grupo isoquinolilo, un grupo quinolilo, un grupo ftalazinilo, un grupo naftiridinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo quinazolino, un grupo carbazolilo, un grupo carbolinilo, un grupo acridinilo, un grupo isoindolinilo y otros similares.

La expresión "grupo halo-alquilo C₁ a C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁ a C₆ sustituido que tiene entre 1 y 5 átomos de halógenos del mismo tipo o de tipos diferentes. Algunos ejemplos del grupo halo-alquilo C₁ a C₆ pueden incluir a un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 1,1-difluoroetilo, un grupo 1,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo 3-fluoropropilo, un grupo 2-fluoropropilo, un grupo 1-fluoropropilo, un grupo 3,3-difluoropropilo, un grupo 2,2-difluoropropilo, un grupo 1,1-difluoropropilo, un grupo 4-fluorobutilo, un grupo 5-fluoropentilo, un grupo 6-fluorohexilo y otros similares.

El(los) "sustituyente(s)" del "grupo fenilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes", del "grupo aromático heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido", del "grupo aromático heterocíclico de 6 miembros que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes", del "grupo aromático heterocíclico bicíclico con 8 o 9 átomos que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes", ni del "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes", seleccionados entre átomos de halógenos, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, grupos alcoxi carbonilo C₁ a C₆, un grupo formilo, grupos acilo C₁ a C₆, grupos alquilo C₁ a C₆, grupos alquilamino C₁ a C₆, grupos alcoxi C₁ a C₆, grupos alquiltio C₁ a C₆, grupos cicloalquilo C₃ a C₆, grupos heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros, grupos hidrocarburo cíclicos aromáticos opcionalmente con un átomo de halógeno, grupos aromáticos heterocíclicos, grupos alquilcarbonilamino C₁ a C₆, grupos cicloalquilcarbonilamino C₃ a C₆, grupos heterocicloalquilcarbonilamino de 4 a 10 miembros, grupos carbonilamino hidrocarburo cíclico aromático y grupos carbonilamino heterocíclicos aromáticos y otros similares.

El(los) "sustituyente(s)" del "grupo alcoxi C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes", del "grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes", del "grupo acilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes", del "grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes", del "grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes", del "grupo cicloalquilo C₃ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes", del "grupo cicloalcoxi C₃ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes", del "grupo alquenilo C₂ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes", del "grupo alcoxi carbonilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes", ni del "grupo fenil alquilo C₁ a C₃ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes", con la condición de que el(los) sustituyente(s) sea(n) sustituyente(s) generalmente conocido(s). Algunos ejemplos de dichos(s) sustituyente(s) pueden incluir átomos de halógenos, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, grupos alcoxi carbonilo C₁ a C₆, un grupo formilo, grupos acilo C₁ a C₆, grupos alquilo C₁ a C₆, grupos alquilamino C₁ a C₆, grupos di-alquilamino C₁ a C₆, grupos alcoxi C₁ a C₆, grupos alquiltio C₁ a C₆, grupos cicloalquilo C₃ a C₆, grupos heterocicloalquilo de entre 4 y 10 miembros, grupos hidrocarburo cíclicos aromáticos opcionalmente con un átomo de halógeno, grupos aromáticos heterocíclicos, grupos alquilcarbonilamino C₁ a C₆, grupos cicloalquilcarbonilamino C₃ a C₆, grupos heterocicloalquilcarbonilamino de 4 a 10 miembros, grupos carbonilamino hidrocarburo cíclico aromático y grupos carbonilamino heterocíclicos aromáticos.

En lo sucesivo en el presente documento se describirá de manera más detallada la presente forma de realización.

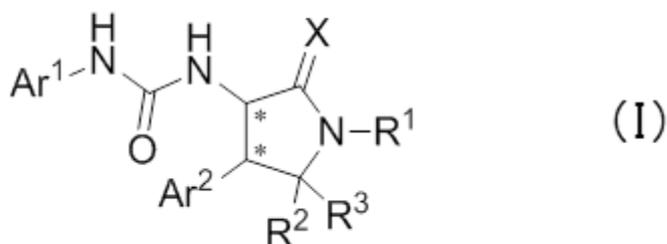
En lo siguiente, se puede omitir descripciones de las definiciones de grupos funcionales incluidos en las fórmulas generales, y en vez de eso pueden citarse las definiciones ya descritas. Las definiciones citadas se refieren a definiciones de la descripción de la siguiente forma de realización.

Al igual que para las definiciones de grupos funcionales incluidos en las fórmulas generales, la definición de un símbolo es la misma para las fórmulas generales que contiene dicho símbolo, a no ser que se mencione otra cosa.

La presente forma de realización se relaciona con un compuesto sustituido con deuterio o marcado isotópicamente urea representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un solvato o hidrato del mismo.

5

[Fórmula Química 11]



10 Como se usa en el presente documento, la expresión "que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes" tiene el significado definido en la reivindicación 1, En la fórmula (I), Ar¹ es un grupo fenilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o un grupo heterocíclico aromático bicíclico que tiene 8 o 9 átomos y que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes;

15 Ar² es un grupo fenilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes (con la excepción de un grupo fenilo sustituido solamente con un átomo de halógeno), un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o un grupo heterocíclico aromático bicíclico que tiene 8 o 9 átomos y que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes;

20 X es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes a), b) y c),

a) un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

b) NR⁴, y

25 c) NOR⁴, en el que,

cuando X es b) o c), R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes;

30 R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes;

R² y R³ son en forma independiente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o R² y R³ juntos forman un grupo alquileo C₂ a C₆; y

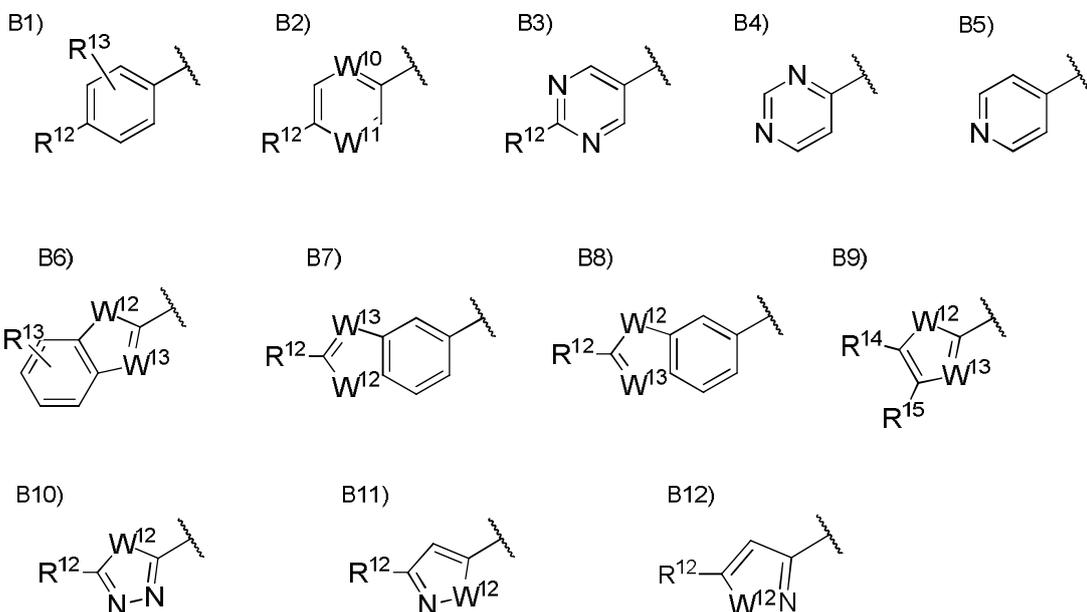
Cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

35 El término "en forma independiente" significa que al menos dos sustituyentes presentes pueden ser iguales o diferentes.

40 En el compuesto (I) sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de la presente forma de realización o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo, los sustituyentes preferidos son los siguientes.

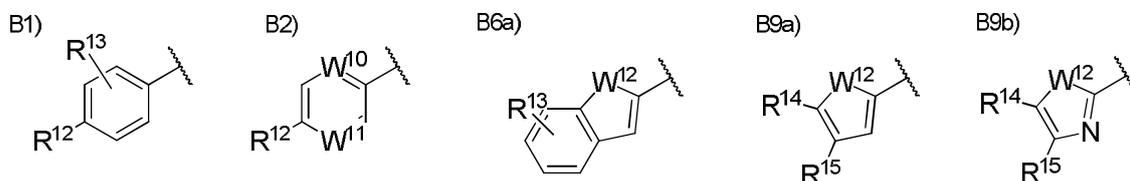
Preferentemente, Ar¹ es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes B1), B2), B3), B4), B5), B6), B7), B8), B9), B10), B11) y B12).

[Fórmula Química 12]



5 Más preferentemente, Ar¹ es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes B1), B2), B6a), B9a) y B9b).

[Fórmula Química 13]



15 R¹² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alcoxi C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo cicloalcoxi C₃ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo acilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alqueno C₂ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquino C₂ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alcoxi carbonilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquilsulfinilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰R¹¹, un grupo ariloxi, o un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes. Cuando R¹² es -CONR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo acilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o R¹⁰ y R¹¹ pueden formar juntos un grupo heterocicloalquilo C₃ a C₁₀.

30 R¹³ puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano o un grupo alquilo C₁ a C₆.

35 Cuando Ar¹ es B1), cada uno de R¹² y R¹³ es cualquiera de los grupos funcionales descritos anteriormente, o R¹² y R¹³ pueden formar juntos un grupo alqueno C₃ a C₅ o un grupo alquendioxi C₁ a C₂.

R¹⁴ y R¹⁵ son en forma independiente entre sí un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₆ o un grupo alcoxi C₁ a C₆.

Uno de W¹⁰ y W¹¹ es un átomo de nitrógeno, y el otro es CH o un átomo de nitrógeno.

W¹² es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o N-R¹⁶. Cuando W¹² es N-R¹⁶, R¹⁶ es un átomo de hidrógeno o un

grupo alquilo C₁ a C₆.

W¹³ es CH o un átomo de nitrógeno.

5 Preferentemente, uno de W¹⁰ y W¹¹ es N, y el otro es CH.

W¹² es preferentemente un átomo de oxígeno o un átomo de azufre. W¹² es más preferentemente un átomo de azufre.

W¹³ es preferentemente CH.

10 Preferentemente, R¹² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o un grupo alcoxi C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes. R¹² es más preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₃, o un grupo alcoxi C₁ a C₆ y es con preferencia más particular un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano o un grupo alquilo C₁ a C₃.

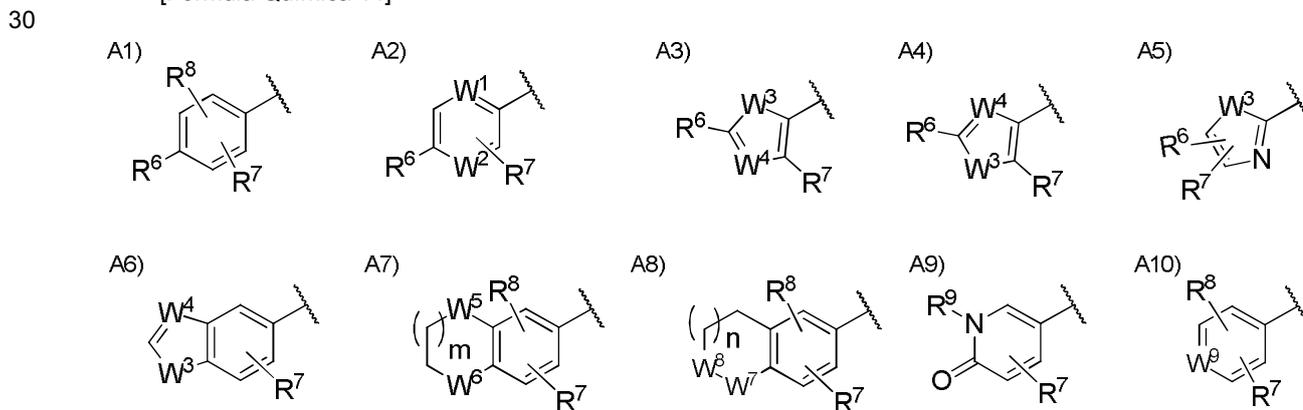
15 Preferentemente, R¹³ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C₁ a C₆. R¹³ es más preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor un átomo de cloro.

20 Preferentemente, R¹⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo metoxi o un grupo etoxi.

R¹⁵ es preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, o un átomo de cloro y con preferencia particular un átomo de hidrógeno.

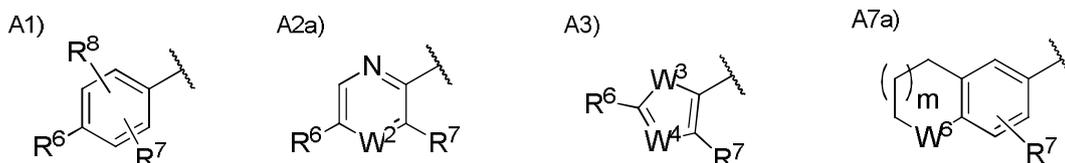
25 Preferentemente, Ar² es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes A1), A2), A3), A4), A5), A6), A7), A8), A9) y A10).

[Fórmula Química 14]



Ar² es más preferentemente un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes A1), A2a), A3) y A7a).

35 [Fórmula Química 15]



40 W¹ es un átomo de nitrógeno o CH opcionalmente sustituido con un átomo de hidrógeno, con un átomo de halógeno, o con un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes. W² es CH o un átomo de nitrógeno.

45 W³ es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NH opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁ a C₆.

W⁴ es CH o un átomo de nitrógeno.

W⁵ es CH₂, un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre.

W^6 es C=O, CH₂, CF₂, CHOH, NH opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁ a C₆, SO, SO₂, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

5 W^7 es NH opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁ a C₆ o C=O.

W^8 es C=O cuando W^7 es NH opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁ a C₆ y es NH opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁ a C₆ cuando W^7 es C=O.

10 W^9 es un átomo de nitrógeno o N=O.

R^6 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alcoxi C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo acilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquilsulfinilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, -CONR¹⁰R¹¹, o -NR¹⁰R¹¹. Cuando R^6 es -CONR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo acilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o R¹⁰ y R¹¹ pueden formar juntos un grupo heterocicloalquilo C₃ a C₁₀.

25 R^7 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o un grupo alcoxi C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes.

R^8 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes.

30 R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆.

m es 0 o 1.

n es 0 o 1.

35 Cuando Ar² es A1), las combinaciones de los sustituyentes R⁶, R⁷ y R⁸ excluyen una combinación de un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno.

Preferentemente, W^1 es CH o N. W^1 es más preferentemente N.

40 Preferentemente, W^2 es CH o N. W^2 es más preferentemente CH.

Preferentemente, W^3 es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre. W^3 es más preferentemente un átomo de azufre.

45 Preferentemente, W^5 es CH₂ o O.

Preferentemente, W^6 es C=O, CH₂, CF₂, CHOH, o un átomo de oxígeno. W^6 es más preferentemente C=O, CH₂, CHOH, o un átomo de oxígeno y con preferencia particular un átomo de oxígeno.

50 Preferentemente, W^9 es un átomo de nitrógeno.

Preferentemente, m es 0.

55 Preferentemente, R^6 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alcoxi C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo halo-alcoxi C₁ a C₆, un grupo acilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquilsulfinilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, -CONR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰R¹¹.

60 Preferentemente, cuando R^6 es -CONR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, o un grupo acilo C₁ a C₆ y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆, o R¹⁰ y R¹¹ pueden formar juntos un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo o un grupo morfolinilo.

65 R^6 es más preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo halo-alcoxi C₁ a C₆, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆, o un grupo alquilsulfinilo C₁ a C₆ y es con preferencia particular un grupo ciano, un grupo etilo o un grupo alcoxi C₁ a C₃.

Preferentemente, R⁷ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o un grupo alcoxi C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes. R⁷ es más preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C₁ a C₃ y es con preferencia particular un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor un átomo de cloro.

Preferentemente, R⁸ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes. R⁸ es más preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C₁ a C₆ y es con preferencia particular un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo alquilo C₁ a C₃.

Preferentemente, R⁹ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo.

Preferentemente, X es un átomo de oxígeno, NOH, N-(grupo alquilo C₁ a C₃), N-O-(grupo alquilo C₁ a C₃), o N-O-(grupo hidroxilo alquilo C₁ a C₄). X es más preferentemente un átomo de oxígeno, NMe, NOME, NOH, o NOCH₂CH₂OH y es con preferencia particular un átomo de oxígeno.

Preferentemente, R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo halo-alquilo C₁ a C₆, un grupo hidroxilo-alquilo C₁ a C₆, un grupo carboxi-alquilo C₁ a C₆, un grupo carbamoilo-alquilo C₁ a C₆, un grupo monoalquilcarbamoilo-alquilo C₁ a C₆, un grupo dialquilcarbamoilo-alquilo C₁ a C₆. R¹ es más preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo alcoxi C₁ a C₃, o un grupo hidroxilo-alquilo C₁ a C₄ y es con preferencia particular un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo hidroxietilo.

Preferentemente, R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₃. R² es más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y es con preferencia particular un átomo de hidrógeno.

Preferentemente, R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₃. R³ es más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y es con preferencia particular un átomo de hidrógeno.

Los ejemplos preferidos de los compuestos de fórmula (I) pueden incluir los siguientes compuestos:

- (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
- (-)-1-(4-clorofenil)-3-(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
- (-)-1-(3,4-difluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
- (-)-1-(2,4-difluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
- (-)-1-(4-cianofenil)-3-(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
- (-)-1-(4-clorofenil)-3-(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
- 1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
- 1-[(3S*,4R*)-4-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
- (-)-1-(4-fluorofenil)-3-(3S*,4R*)-4-(4-metoxi-2-metilfenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(7-fluorocroman-6-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
- (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(5-metoxitiofen-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
- (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metiltiofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-metilsulfonilfenil)urea;
- (-)-1-(4-clorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
- (-)-1-(4-cianofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-metoxifenil)urea;
- (-)-1-(benzo[d][1,3]dioxole-5-il)-3-[(3R*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
- (-)-1-(5-clorotiazol-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(pirimidin-4-il)urea;
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(piridin-2-il)urea;
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(piridin-3-il)urea;
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(pirimidin-5-il)urea;
- (-)-1-(6-cloropiridin-3-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
- (-)-1-(5-cloropiridin-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(pirazin-2-il)urea;
- (-)-1-(benzo[d]tiazol-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;

- (-)-1-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-(benzo[d]oxazol-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(2-fluorofenil)urea;
 5 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(5-metiltiofen-2-il)urea;
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*,5S*)-4-(4-metoxifenil)-5-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*,5R*)-4-(4-metoxifenil)-5-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 1-[(3S*,4R*)-4-(4-etil-2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (+)-1-(4-clorofenil)-3-[(3R*,4S*)-2-oxo-4-fenilpirrolidin-3-il]urea;
 10 (+)-1-(4-clorofenil)-3-(3R*,4S*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (+)-1-(4-clorofenil)-3-[3R*,4S*)-4-(3-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (+)-1-(4-clorofenil)-3-(3R*,4S*)-4-(2-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (+)-1-[(3R*,4S*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 15 (+)-1-(4-clorofenil)-3-[(3R*,4S*)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (+)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3R*,4S*,5S*)-4-(4-metoxifenil)-5-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (+)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3R*,4S*,5R*)-4-(4-metoxifenil)-5-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (+)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3R*,4S*)-4-(5-metoxitiofen-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (+)-1-[(3R*,4S*)-4-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 20 (±)-trans-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (±)-trans-1-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxo pirrolidin-3-il]urea;
 (±)-trans-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (+)-trans-1-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-trans-1-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 25 (+)-trans-1-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxo-1-azaespiro[4.4]nonan-3-il]urea;
 (-)-trans-1-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxo-1-azaespiro[4.4]nonan-3-il]urea;
 (+)-trans-1-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-3-il]urea;
 (-)-trans-1-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-3-il]urea;
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metilsulfonilfenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metilsulfonilfenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 30 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-fenilurea;
 (-)-1-[4-(terc-butil)fenil]-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 éster etílico del ácido (-)-4-{3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]ureido}benzoico;
 (-)-1-[(1,1'-bifenil)-4-il]-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 35 (-)-1-(4-acetilfenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fenoxifenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(3-fluorofenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(3,4-difluorofenil)urea;
 (-)-1-(5-clorotiofen-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 40 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(p-tolil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[4-(hidroximetil)fenil]urea;
 (-)-4-{3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]ureido}-N-metilbenzamida;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-1-etil-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 45 éster etílico del ácido 2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]acético;
 éster etílico del ácido 2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]-2-metilpropiónico;
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 éster etílico del ácido (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]propiónico
 (isómero A);
 50 éster etílico del ácido (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]propiónico
 (isómero B);
 (±)-trans-1-(4-clorofenil)-3-[1-(2-hidroxietil)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (+)-trans-1-(4-clorofenil)-3-[1-(2-hidroxietil)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-trans-1-(4-clorofenil)-3-[1-(2-hidroxietil)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 55 ácido (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]acético;
 (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]-N-metilacetamida;
 ácido (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]propiónico (isómero A);
 (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]-N-metilpropionamida (isómero A);
 ácido (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]propiónico (isómero B);
 60 (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]-N-metilpropionamida (isómero B);
 ácido 2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]-2-metilpropiónico;
 (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]-N,2-dimetilpropionamida;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 65 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (+)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3R*,4S*)-1-metoxi-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;

- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-3,5-difluoro-4-[(3R*,4S*)-4-[3-(4-fluorofenil)ureido]-5-oxopirrolidin-3-il]-N,N-dimetilbenzamida;
 (-)-3,5-difluoro-4-[(3R*,4S*)-4-[3-(4-fluorofenil)ureido]-5-oxopirrolidin-3-il]-N-metilbenzamida;
 5 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(4-ciano-2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-3,5-difluoro-4-[(3R*,4S*)-4-[3-(4-fluorofenil)ureido]-5-oxopirrolidin-3-il]benzamida;
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-(3S*,4R*,Z)-2-(metoxiimino)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-(metoxiimino)pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-(metoxiimino)pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*,Z)-2-[(2-hidroxi-etoxi)imino]-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]urea;
 10 (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-[(2-hidroxi-etoxi)imino]pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-(metilimino)pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (+)-1-(4-fluorofenil)-3-(3R*,4S*,Z)-2-(metoxiimino)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-(3S*,4R*,Z)-2-(2-hidroxiimino)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]urea;
 15 1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(3-hidroxifenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(3-metilisotiazol-5-il)urea;
 (-)-1-(4-ciclopropilfenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluoro-3-hidroxifenil)urea;
 20 (-)-1-(4-cloro-3-hidroxifenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 1-(4-ciano-3-hidroxifenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 1-[(3S*,4R*)-4-[4-(difluorometoxi)-2,6-difluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(6-fluorobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 1-[(3S*,4R*)-4-(4,6-difluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 25 (-)-1-(4-cianofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-(benzo[b]tiofeno-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-etilfenil)urea;
 (-)-1-(3-cianofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-(5-clorotiofeno-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 30 (-)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (+)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (+)-1-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (+)-1-(4-fluorofenil)-3-[1-(2-hidroxi-etil)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 35 ácido (-)-2-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-2-oxopirrolidin-1-il]acético;
 ácido (-)-2-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-2-oxopirrolidin-1-il]acético;
 (-)-2-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxopirrolidin-1-il]-N-metilacetamida;
 (-)-2-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-2-oxopirrolidin-1-il]acetamida;
 ácido (-)-2-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-2-oxopirrolidin-1-il]-2-
 metilpropanoico;
 40 (-)-1-(4-cianofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-(6-cloropiridin-3-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-(benzo[b]tiofeno-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-fenilurea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(p-tolil)urea;
 45 (-)-1-(4-cianofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-(6-cloropiridin-3-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-(benzo[b]tiofeno-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1-propilpirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-1-bencil-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 50 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1-(piridin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-[(metilsulfonil)metil]-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-2-oxopirrolidin-1-il]metanosulfonamida;
 éster etílico del ácido (-)-2-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-2-oxopirrolidin-1-
 il]acético;
 55 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-[(5-metiloxazol-2-il)metil]-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-
 fluorofenil)urea;
 (-)-1-(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 éster etílico del ácido (-)-2-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-2-
 oxopirrolidin-1-il]acético;
 60 éster etílico del ácido (-)-2-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-2-
 oxopirrolidin-1-il]-2-metilpropanoico;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-1-(ciclopropilmetil)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-1-(cianometil)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 65 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-2-oxopirrolidin-3-il]-3-
 (4-fluorofenil)urea;

- (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metoxi-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-(metoxiimino)pirrolidin-3-il]-3-(p-tolil)urea;
 (-)-1-(4-cianofenil)-3-(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-(metoxiimino)pirrolidin-3-il]urea;
 5 (-)-1-(6-cloropiridin-3-il)-3-(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-(metoxiimino)pirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-(metoxiimino)pirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-[(2-hidroxi-etoxi)imino]pirrolidin-3-il]-3-(p-tolil)urea;
 (-)-1-(4-cianofenil)-3-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-[(2-hidroxi-etoxi)imino]pirrolidin-3-il]urea;
 10 (-)-1-(6-cloropiridin-3-il)-3-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-[(2-hidroxi-etoxi)imino]pirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-[(2-hidroxi-etoxi)imino]pirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-[(3R*,4S*)-3-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-3,4-dihidro-2H-pirrol-4-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-(morfolinoimino)pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 15 1-[(3R*,4S*)-3-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-5-(fenilamino)-3,4-dihidro-2H-pirrol-4-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-[(2-hidroxi-etoxi)imino]pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 éster etílico del ácido 3-((2)-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]pirrolidin-2-ilideno)amino)propanoico;
 (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-(hidroxiimino)pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 20 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-etilfenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-[2,6-difluoro-4-(metilamino)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea; y
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-(3S*,4R*,Z)-2-(metoxiimino)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]urea.

Los ejemplos más preferidos del compuesto de la presente forma de realización pueden incluir los siguientes compuestos:

- (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-(4-clorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-(3,4-difluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 30 (-)-1-(4-cianofenil)-3-(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-(4-clorofenil)-3-(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 35 1-[(3S*,4R*)-4-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-(3S*,4R*)-4-(4-metoxi-2-metilfenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 40 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-2-oxo pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(5-metoxitiofen-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metiltiofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-(4-clorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 45 (-)-1-(4-cianofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-metoxifenil)urea;
 (-)-1-(5-clorotiazol-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-(6-cloropiridin-3-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-(5-cloropiridin-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 50 (-)-1-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(5-metiltiofen-2-il)urea;
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*,5S*)-4-(4-metoxifenil)-5-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*,5R*)-4-(4-metoxifenil)-5-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (+)-1-(4-clorofenil)-3-[(3R*,4S*)-2-oxo-4-fenilpirrolidin-3-il]urea;
 55 (±)-trans-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (±)-trans-1-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxo pirrolidin-3-il]urea;
 (±)-trans-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-fenilurea;
 60 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fenoxifenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(3-fluorofenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(3,4-difluorofenil)urea;
 (-)-1-(5-clorotiofen-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(p-tolil)urea;
 65 (-)-1-[(3S*,4R*)-1-etil-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;

- (±)-trans-1-(4-clorofenil)-3-[1-(2-hidroxi-etil)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (+)-trans-1-(4-clorofenil)-3-[1-(2-hidroxi-etil)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-trans-1-(4-clorofenil)-3-[1-(2-hidroxi-etil)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 5 (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]-N-metilacetamida;
 ácido (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]propiónico (isómero A);
 (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]-N-metilpropionamida (isómero A);
 ácido (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]propiónico (isómero B);
 (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]-N-metilpropionamida (isómero B);
 (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]-N,2-dimetilpropionamida;
 10 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (+)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3R*,4S*)-1-metoxi-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-3,5-difluoro-4-[(3R*,4S*)-4-[3-(4-fluorofenil)ureido]-5-oxopirrolidin-3-il]benzamida;
 15 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*,Z)-2-(metoxiimino)pirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-(metoxiimino)pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*,2)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-(metoxiimino)pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-(3S*,4R*,2)-2-[(2-hidroxi-etoxi)imino]-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-[(2-hidroxi-etoxi)imino]pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 20 (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-(metilimino)pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea;
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-(3S*,4R*,Z)-2-(2-hidroxiimino)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluoro-3-hidroxifenil)urea;
 (-)-1-(4-cloro-3-hidroxifenil)-3-(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 25 (-)-1-(4-cianofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]urea;
 (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-[(2-hidroxi-etoxi)imino]pirrolidin-3-il]-3-(p-tolil)urea; y
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-fenilurea.

De ser necesario, el compuesto (I) sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de la presente forma de
 30 realización se puede convertir en una sal farmacológicamente aceptable de acuerdo con un método usual. La sal
 farmacológicamente aceptable significa una sal con una base o un ácido no tóxico farmacológicamente aceptable (por
 ejemplo, una base inorgánica u orgánica o un ácido inorgánico u orgánico).

Algunos ejemplos de la sal que se obtiene de una base no tóxica farmacológicamente aceptable pueden incluir: sales
 35 con bases inorgánicas, tales como sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio y otros
 similares; y sales con bases orgánicas, tales como piperidina, morfina, pirrolidina, arginina, lisina y otros similares.

Algunos ejemplos de la sal que se obtiene de un ácido no tóxico farmacológicamente aceptable pueden incluir: sales
 40 de adición ácida con ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y
 otros similares; y sales de adición ácida con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido maleico,
 ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido
 p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido palmítico y otros similares.

El compuesto (I) sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de la presente forma de realización o una sal
 45 farmacológicamente aceptable del mismo puede estar presente como un hidrato o un solvato. Todos los hidratos y
 solvatos que se forman a partir del derivado de urea sustituido con deuterio o marcado isotópicamente representado
 por la anterior fórmula general (I), incluyendo a cualquiera de los compuestos preferidos descritos antes
 específicamente, o una sal de los mismos están incluidos en el alcance de la presente invención. Algunos ejemplos
 50 del disolvente que puede formar el solvato pueden incluir: metanol, etanol, 2-propanol, acetona, acetato de etilo,
 diclorometano, éter diisopropílico y otros similares.

El compuesto (I) sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de la presente forma de realización o una sal
 farmacológicamente aceptable, un solvato o sal del mismo puede ser un racemato y también incluye sus sustancias
 ópticamente activas, estereoisómeros, e isómeros rotacionales.

Cuando el compuesto (I) sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de la presente forma de realización es uno
 55 de sus isómeros ópticos con uno o más átomos de carbono asimétricos, la configuración de cada uno de los átomos
 de carbono asimétricos en el compuesto (I) de la presente forma de realización es cualquiera de la configuración R y
 la configuración S. La presente invención incluye a cualquiera de los isómeros ópticos, y una mezcla de dichos
 60 isómeros ópticos. Una mezcla de sustancias ópticamente activas puede ser un racemato formado por cantidades
 iguales de los isómeros ópticos, y dicho racemato también está incluido en el alcance de la presente invención. Cuando
 el compuesto (I) sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de la presente forma de realización es un sólido o
 racemato cristalino, el racemato, una mezcla racémica, y una solución racémica sólida están incluidos en el alcance
 65 de la presente invención.

Cuando el compuesto (I) sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de la presente forma de realización incluye

isómeros geométricos, la presente invención incluye a todos los isómeros geométricos.

Cuando el compuesto (I) de la presente forma de realización incluye tautómeros, todos los tautómeros están incluidos en la presente invención.

5 Las sales farmacológicamente aceptables del compuesto (I) incluyen tautómeros por posición de protones.

10 El compuesto (I) sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de la presente forma de realización o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o sal del mismo puede ser un compuesto marcado con un isótopo (por ejemplo, ³H, ¹⁴C, ³⁵S y otros similares). La presente invención también incluye tal compuesto.

15 El compuesto (I) sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de la presente forma de realización o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo puede ser un compuesto sustituido con deuterio en el cual el ¹H se ha sustituido por ²H(D). La presente invención también incluye tal compuesto.

20 En la presente forma de realización, la expresión "efecto agonista del FPRL1" se refiere a la actividad agonista que se obtiene por la acción sobre el receptor similar al de péptidos formilados 1 (FPRL1). El compuesto (I) de la presente forma de realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo muestra una mayor actividad agonista, por ejemplo, en una prueba de influxo de calcio al interior de las células que sobreexpresan FPRL1. Por lo tanto, se entiende que el compuesto (I) de la presente forma de realización o una sal farmacológicamente aceptable del mismo es útil como agente terapéutico o profiláctico para enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, tipos de cáncer, septicemia, síntomas alérgicos, infección con retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades causadas por priones, amiloidosis, trastornos inmunes y otras similares.

25 Método para producir el compuesto (I)

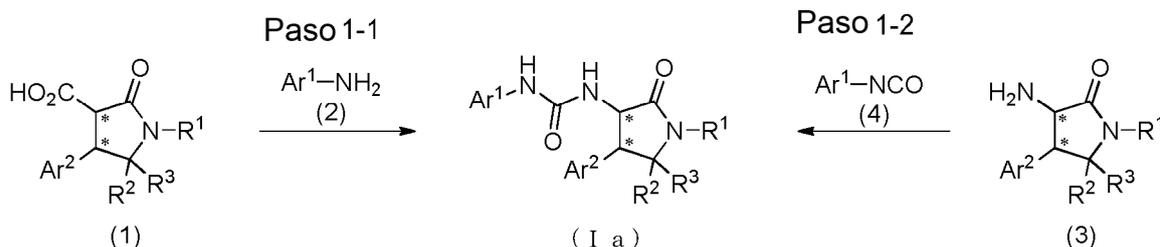
30 El compuesto (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en los siguientes esquemas 1 a 26, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Síntesis del compuesto (Ia)

35 Cuando en el compuesto (I) X es O (de aquí en adelante este compuesto se denominará compuesto (Ia)), se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 1, por métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Esquema 1

40 [Fórmula química 16]



45 En las fórmulas anteriores, Ar¹, Ar², R¹, R², y R³ son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

Paso 1-1

50 Este paso es un paso de reacción del compuesto (1) con el compuesto (2) para producir el compuesto (Ia). El compuesto (Ia) se puede producir, por ejemplo, dejando que la difenil fosforil azida (DPPA) y otros compuestos similares actúen sobre el compuesto (1) en un disolvente en presencia o ausencia de una base y después haciendo reaccionar al compuesto (2) con el producto que se obtiene.

55 La anterior reacción usualmente se lleva a cabo en un disolvente que no afecta a la reacción de manera adversa, y los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir benceno, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dioxano, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. Algunos ejemplos de la base utilizada pueden incluir

5 trimetilamina, trietilamina, N-metilmorfolina y otros similares. La cantidad de la base se utiliza usualmente es de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 100 equivalentes molares con respecto a 1 mol del compuesto y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 equivalentes molares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre -10 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 20 °C y 120 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción, o de otros parámetros similares, pero usualmente es de entre 10 minutos y 3 días.

10 El compuesto (1) utilizado en este paso se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos que se describen más adelante en detalle, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

15 Además, el compuesto (2) utilizado en este paso puede ser uno que se pueda obtener comercialmente, o se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Paso 1-2

20 Este paso es un paso de reacción del compuesto (3) con el compuesto (4) para producir el compuesto (Ia). El compuesto (Ia) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (3) con el compuesto (4) en un disolvente en presencia o ausencia de una base. La cantidad del compuesto (4) utilizado es de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 equivalentes molares con respecto a 1 mol del compuesto (3) y es preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes molares.

25 La anterior reacción usualmente se lleva a cabo en un disolvente que no afecta a la reacción de manera adversa, y los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir diclorometano, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, metanol, agua, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. Algunos ejemplos de la base utilizada pueden incluir hidruros de metal alcalino, tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio y otros similares, hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y otros similares, bicarbonatos, tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y otros similares, carbonatos, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y otros similares, sales de ácido orgánico, tales como acetato de sodio y otros similares, aminas terciarias, tales como trimetilamina, trietilamina, N-metilmorfolina y otros similares, y aminas aromáticas, tales como piridina, picolina, N,N-dimetil anilina y otros similares. La cantidad de la base se utiliza usualmente es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 equivalentes molares con respecto a 1 mol del compuesto y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 equivalentes molares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre -20 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 0 °C y 50 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 10 minutos a 48 horas.

40 El compuesto (3) utilizado en este paso se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos que se describen más adelante en detalle, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

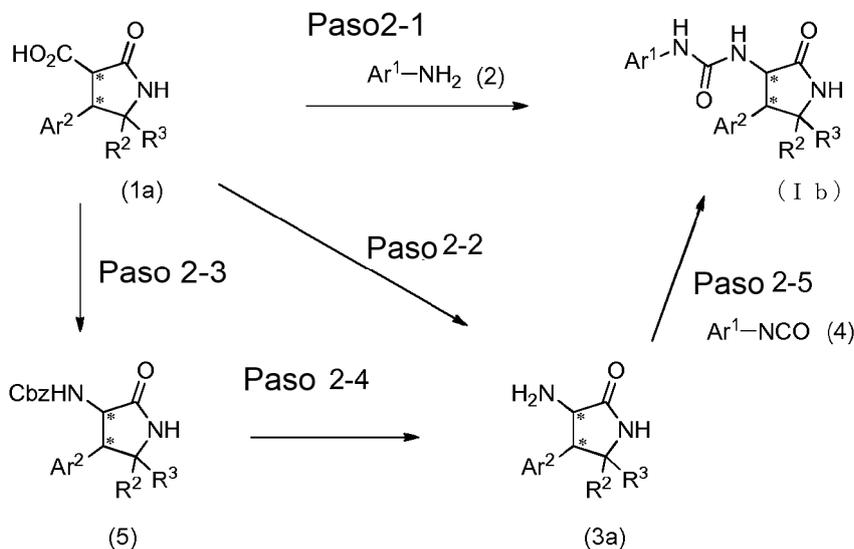
45 Además, el compuesto (4) utilizado en este paso puede ser uno que se pueda obtener comercialmente, o se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Síntesis del compuesto (Ib)

50 Cuando en el compuesto (I) X es O y R¹ es H (de aquí en adelante este compuesto se puede denominar compuesto (Ib)), se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 2, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Esquema 2

[Fórmula química 17]



5 En las fórmulas anteriores, Ar¹, Ar², R², y R³ son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

10 Paso 2-1

Este paso es un paso para producir el compuesto (Ib) a partir del compuesto (1a). El compuesto (Ib) del paso 2-1 se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 1-1 del esquema 1, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

15 Paso 2-2

Este paso es un paso de conversión del grupo carboxi del compuesto (1a) en una amina primaria para producir el compuesto (3a). El compuesto (3a) se puede producir, por ejemplo, dejando que la difenil fosforil azida (DPPA) y otros compuestos similares actúe sobre el compuesto (1a) en un disolvente A en presencia o ausencia de una base y después haciendo reaccionar el producto que se obtiene con un ácido en un disolvente B. Algunos ejemplos del disolvente A pueden incluir benceno, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dioxano, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. Algunos ejemplos del disolvente B pueden incluir dioxano, agua y otros similares. Algunos ejemplos de la base utilizada pueden incluir trimetilamina, trietilamina, N-metilmorfolina y otros similares. Algunos ejemplos del ácido utilizado pueden incluir ácido clorhídrico conc., ácido sulfúrico conc. y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre -10 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 0 °C y 100 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

30 Paso 2-3

Este paso es un paso para producir el compuesto (5) a partir del compuesto (1a). El compuesto (5) se puede producir, por ejemplo, dejando que la difenil fosforil azida (DPPA) y otros compuestos similares actúe sobre el compuesto (1a) en un disolvente en presencia o ausencia de una base y después haciendo reaccionar el producto que se obtiene con alcohol bencílico en un disolvente o sin nada de disolvente. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir benceno, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dioxano, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. Algunos ejemplos de la base utilizada pueden incluir trimetilamina, trietilamina, N-metilmorfolina y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 10 °C y 120 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

Paso 2-4

45 Este paso es un paso de desprotección del grupo Cbz (benciloxycarbonilo) del compuesto (5) para producir el

compuesto (3a). El compuesto (3a) se puede producir, por ejemplo, por hidrogenación del compuesto (5) en un disolvente en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono al 10 % (Pd-C 10 %). Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir metanol, etanol, diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 10 °C y 40 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

Paso 2-5

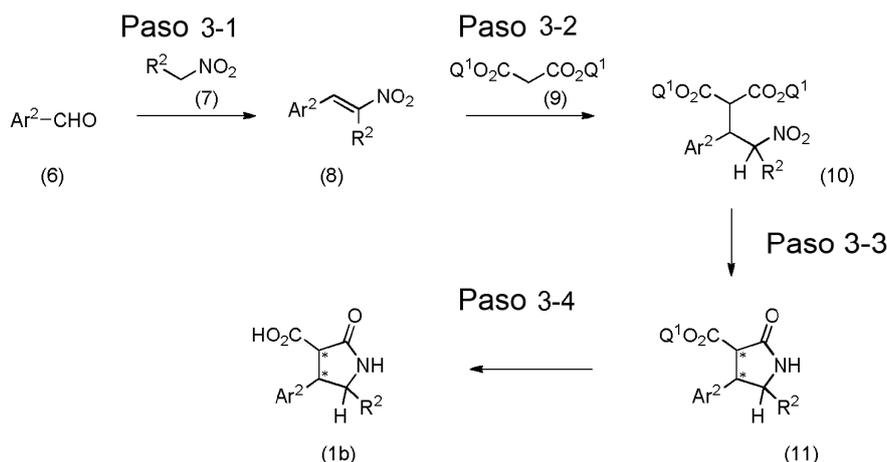
Este paso es un paso para producir el compuesto (1b) a partir del compuesto (3a). El compuesto (1b) del paso 2-5 se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 1-2 del esquema 1, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Síntesis del compuesto (1b)

Cuando R³ es H, el compuesto (1b) entre el compuesto (1) se puede producir a partir del compuesto (6) de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 3, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Esquema 3

[Fórmula química 18]



En las fórmulas anteriores, Ar² y R² son como se han descrito anteriormente; Q¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ y otros similares, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

Paso 3-1

Este paso es un paso de reacción del compuesto (6) con el compuesto (7) para producir el compuesto (8). El compuesto (8) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (6) con el compuesto (7) en ácido acético en presencia de acetato de amonio. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 20 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 80 °C y 110 °C. Como alternativa, el compuesto (8) se puede producir haciendo reaccionar al compuesto (6) con el compuesto (7) en formiato de 2-hidroxiethylamonio (2-HEAF). La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y 80 °C y se lleva a cabo preferentemente a entre 10 °C y 50 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

El compuesto (6) y el compuesto (7) utilizado en este paso puede ser uno que se pueda obtener comercialmente, o también se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Paso 3-2

Este paso es un paso de reacción del compuesto (8) con un éster malónico (9) para producir el compuesto (10). El compuesto (10) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (8) con el compuesto (9) en un

En las fórmulas anteriores, Ar² y Q¹ son como se han descrito anteriormente, R² y R³ son cada uno independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido que tiene un sustituyente o sustituyentes o juntos forman un grupo alquileo C₂ a C₆ y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

Paso 4-1

Este paso es un paso de reacción del compuesto (6) con el compuesto (9) para producir el compuesto (12). El compuesto (12) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (6) con el compuesto (9) en un disolvente en presencia de una base. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir benceno, tolueno, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. Algunos ejemplos de la base utilizada pueden incluir aminas alifáticas, tales como piperidina, pirrolidina, trietilamina, N-metilmorfolina y otros similares, aminas aromáticas, tales como piridina, picolina, N,N-dimetil anilina y otros similares, y sales de ácido orgánico, tales como acetato de piperidinio, acetato de amonio y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 70 °C y 110 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar y usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

Además, el compuesto (6) y el compuesto (9) utilizados en este paso pueden ser uno que se pueda obtener comercialmente, o se pueden producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Paso 4-2

Este paso es un paso de reacción del compuesto (12) con el compuesto (13) para producir el compuesto (14). El compuesto (14) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (12) con el compuesto (13) en un disolvente en presencia de una base. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir tolueno, benceno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. Algunos ejemplos de la base utilizada pueden incluir fluoruro de potasio tratado con alúmina (KF-Al₂O₃) y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 10 °C y 40 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

Paso 4-3

Este paso es un paso para producir el compuesto (15) a partir del compuesto (14). El compuesto (15) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 3-3 del esquema 3, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Paso 4-4

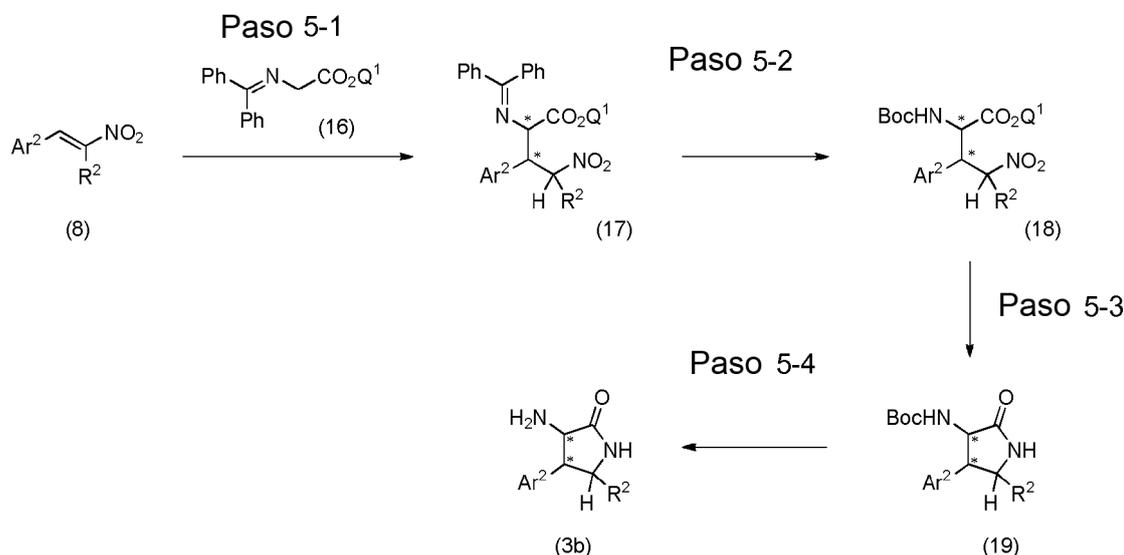
Este paso es un paso de hidrólisis de la unidad éster del compuesto (15) para producir el compuesto (1c). El compuesto (1c) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 3-4 del esquema 3, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Síntesis del compuesto (3b)

Cuando R³ es H (de aquí en adelante este compuesto se puede denominar compuesto (3b)), el compuesto (3) se puede producir a partir del compuesto (8) de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 5, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Esquema 5

[Fórmula química 20]



5

En las fórmulas anteriores, Ar², R² y Q¹ son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

10 Paso 5-1

Este paso es un paso de reacción del compuesto (8) con el compuesto (16) para producir el compuesto (17). El compuesto (17) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (16) con el compuesto (8) en un disolvente en presencia de una base. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir tetrahidrofurano, hexano, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. Algunos ejemplos de la base utilizada pueden incluir compuestos orgánicos con litio, tales como diisopropilamida de litio (LDA) hexametil disilazida de litio (LHMDS) y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre a entre -78 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre -78 °C y 30 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

Además, el compuesto (8) y el compuesto (16) utilizado en este paso puede ser uno que se pueda obtener comercialmente, o se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

25 Paso 5-2

Este paso es un paso de convertir la unidad imina del compuesto (17) para producir el compuesto (18). El compuesto (18) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (17) con agua en ácido acético y después haciendo reaccionar el producto que se obtiene con dicarbonato de di-*terc*-butilo ((Boc)₂O) en un disolvente en presencia de una base. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, acetonitrilo, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. Algunos ejemplos de la base utilizada pueden incluir trietilamina, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 10 °C y 70 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

40 Paso 5-3

Este paso es un paso para producir el compuesto (19) a partir del compuesto (18). El compuesto (19) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 3-3 del esquema 3, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

45 Paso 5-4

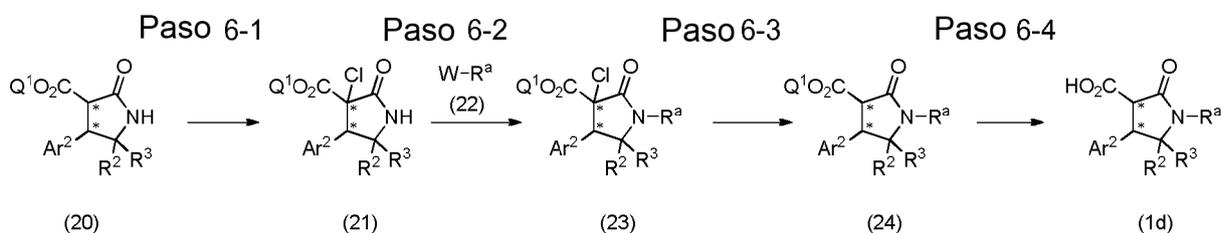
Este paso es un paso de desprotección del grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc) en el compuesto (19) para producir el compuesto (3b). El compuesto (3b) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (19) con un ácido, tal como ácido trifluoroacético (TFA) o cloruro de hidrógeno en un disolvente. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir diclorometano, dioxano, acetato de etilo, metanol, agua, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 0 °C y 60 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

10 Síntesis del compuesto (1d)

Cuando R¹ es un grupo alquilo C₁ a C₆ (de aquí en adelante este compuesto se puede denominar compuesto (1d)), el compuesto (1) se puede producir a partir del compuesto (20) de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 6, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Esquema 6

[Fórmula química 21]



En las fórmulas anteriores, Ar², R², R³, y Q¹ son como se han descrito anteriormente, R^a es un grupo alquilo C₁₋₆, W es un grupo saliente, tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metano sulfonilo, un grupo trifluorometano sulfonilo y otros similares, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

Paso 6-1

Este paso es un paso de cloración del compuesto (20) para producir el compuesto (21). El compuesto (21) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (20) con cloruro de sulfurilo (SO₂Cl₂) en un disolvente. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir tetrahydrofurano y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 20 °C y 70 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

El compuesto (20) utilizado en este paso se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 3 o 4, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Paso 6-2

Este paso es un paso de reacción del compuesto (21) con el compuesto (22) para producir el compuesto (23). El compuesto (23) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (21) con el compuesto (22) en un disolvente en presencia de una base. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. Algunos ejemplos de la base utilizada pueden incluir hidruros de metal alcalino, tales como hidruro de litio, hidruro de sodio y otros similares, hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y otros similares, y carbonatos, tales como carbonato de potasio, carbonato de cesio y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre -10 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 0 °C y 60 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

El compuesto (22) utilizado en este paso puede ser uno que se pueda obtener comercialmente, o también se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Paso 6-3

Este paso es un paso de dechloración del compuesto (23) para producir el compuesto (24). El compuesto (24) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (23) con polvo de cinc (Zn polvo) en un disolvente en presencia de ácido acético. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir metanol, etanol, agua, tetrahidrofurano, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 10 °C y 40 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

Paso 6-4

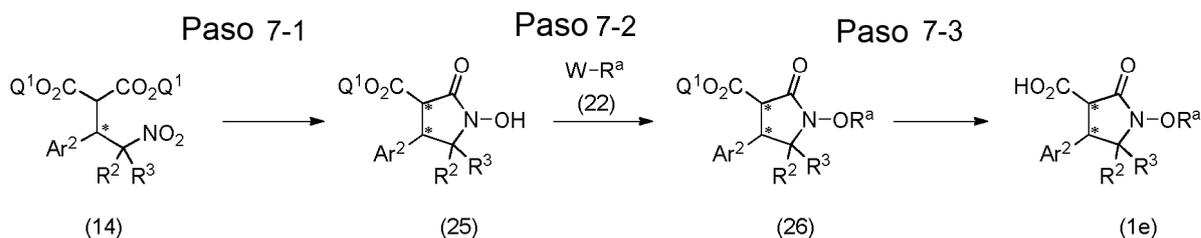
Este paso es un paso de hidrólisis de la unidad éster del compuesto (24) para producir el compuesto (1d). El compuesto (1d) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 3-4 del esquema 3, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Síntesis del compuesto (1e)

Cuando R¹ es un grupo –O–(alquilo C₁ a C₆) (de aquí en adelante este compuesto se puede denominar compuesto (1e)), el compuesto (1) se puede producir a partir del compuesto (14) de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 7, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Esquema 7

[Fórmula química 22]



En las fórmulas anteriores, Ar², R², R³, R^a, Q¹, y W son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

Paso 7-1

Este paso es un paso para producir el compuesto (25) a partir del compuesto (14). El compuesto (25) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (14) con polvo de cinc en un disolvente en presencia de cloruro de amonio. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir metanol, etanol, agua, tetrahidrofurano, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 10 °C y 40 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 10 minutos y 3 días.

Paso 7-2

Este paso es un paso de reacción del compuesto (25) con el compuesto (22) para producir el compuesto (26). El compuesto (26) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 6-2 del esquema 6, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Paso 7-3

Este paso es un paso de hidrólisis de la unidad éster del compuesto (26) para producir el compuesto (1e). El compuesto (1e) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 3-4 del esquema 3, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

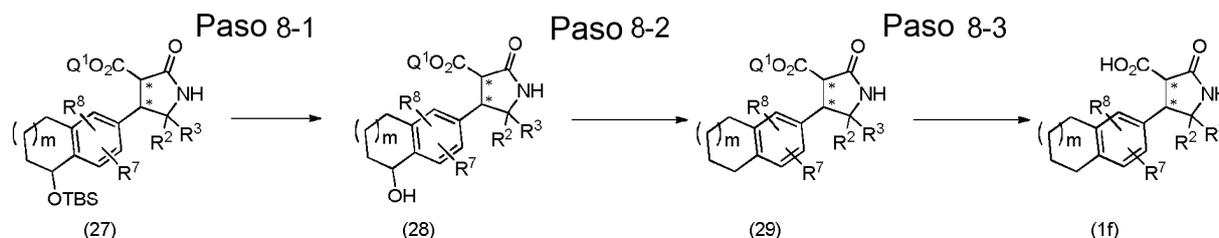
Síntesis del compuesto (1f)

Quando R^1 es un átomo de hidrógeno y Ar^2 es un grupo representado por A7) (de aquí en adelante este compuesto se puede denominar compuesto (1f)), el compuesto (1) se puede producir a partir del compuesto (27) de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 8, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

5

Esquema 8

[Fórmula química 23]



10

En las fórmulas anteriores, R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , Q^1 , y m son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

15 Paso 8-1

Este paso es un paso de desprotección del grupo *tert*-butildimetilsililo (TBS) del compuesto (27) para producir el compuesto (28). El compuesto (28) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (27) con una solución acuosa de cloruro de hidrógeno en un disolvente. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir tetrahidrofurano, agua, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 20 °C y 40 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

20

El compuesto (27) utilizado en este paso se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 3 o 4, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

30 Paso 8-2

Este paso es un paso de reducción del grupo hidroxilo en el compuesto (28) para producir el compuesto (29). El compuesto (29) se puede producir, por ejemplo, por hidrogenación del compuesto (28) en un disolvente en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono al 10 % (Pd-C 10 %). Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir metanol, etanol, diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, ácido acético, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 20 °C y 40 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

35

40 Paso 8-3

Este paso es un paso de hidrólisis de la unidad éster del compuesto (29) para producir el compuesto (1f). El compuesto (1f) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 3-4 del esquema 3, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

45

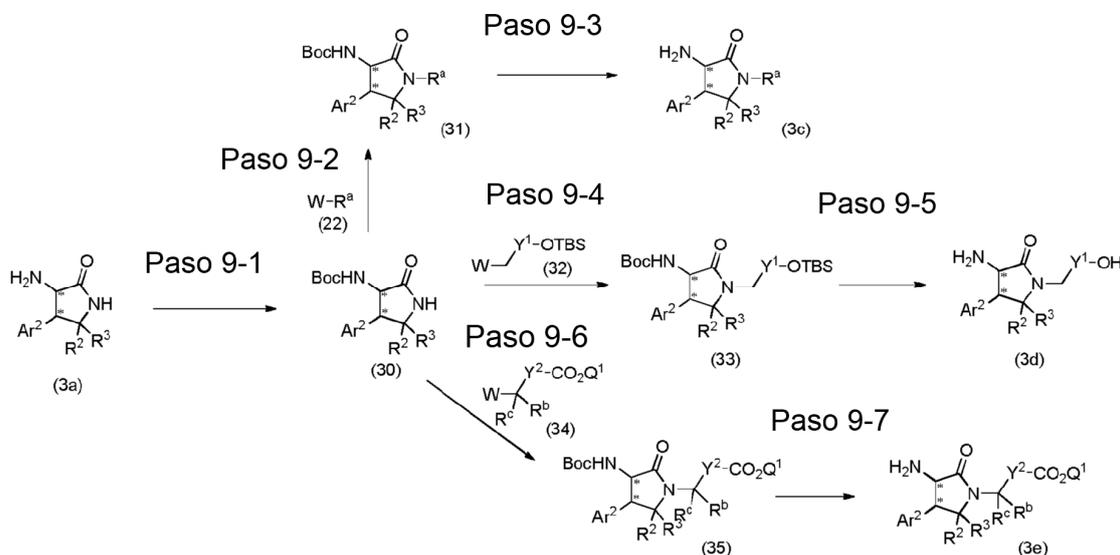
Síntesis de los compuestos (3c) a (3e)

Quando R^1 es un grupo alquilo C₁ a C₆ opcionalmente sustituido (estos compuestos de aquí en adelante se podrán denominar compuesto (3c), compuesto (3d), y compuesto (3e)), el compuesto (3) se puede producir a partir del compuesto (3a) de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 9, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

50

Esquema 9

[Fórmula química 24]



5

En las fórmulas anteriores, Ar^2 , R^2 , R^3 , R^a , Q^1 , y W son como se han descrito anteriormente, R^b y R^c son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , Y^1 es un C_{1-3} alquileno, Y^2 es una unión simple o un grupo C_{1-3} alquileno, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

10

Paso 9-1

Este paso es un paso de protección del grupo amino del compuesto (3a) con un grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc) para producir el compuesto (30). El compuesto (30) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (3a) con dicarbonato de di-*tert*-butilo ($(Boc)_2O$) en un disolvente en presencia o ausencia de una base. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, acetonitrilo, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. Algunos ejemplos de la base utilizada pueden incluir trimetilamina, trietilamina, N-metilmorfolina y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 0 °C y 60 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

20

Paso 9-2

Este paso es un paso de reacción del compuesto (30) con el compuesto (22) para producir el compuesto (31). El compuesto (31) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (30) con el compuesto (22) en un disolvente en presencia de una base. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. Algunos ejemplos de la base utilizada pueden incluir hidruro de litio, hidruro de sodio, *tert*-butóxido de potasio y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre -10 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 0 °C y 60 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

30

Además, el compuesto (22) utilizado en este paso puede ser uno que se pueda obtener comercialmente, o se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

35

Paso 9-3

Este paso es un paso de desprotección del grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc) del compuesto (31) para producir el compuesto (3c). El compuesto (3c) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 5-4 del esquema 5, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

40

45

Paso 9-4

5 Este paso es un paso de reacción del compuesto (30) con el compuesto (32) para producir el compuesto (33). El compuesto (33) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 9-2 del esquema 9, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

10 Además, el compuesto (32) utilizado en este paso puede ser uno que se pueda obtener comercialmente, o se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Paso 9-5

15 Este paso es un paso de desprotección de los grupos TBS y Boc del compuesto (33) para producir el compuesto (3d). El compuesto (3d) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (33) con un ácido, tal como ácido trifluoroacético (TFA) o cloruro de hidrógeno en un disolvente que contiene agua. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir mezclas de agua con metanol, etanol, dioxano, y otras por el estilo. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre -10 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 0 °C y 60 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

Paso 9-6

25 Este paso es un paso de reacción del compuesto (30) con el compuesto (34) para producir el compuesto (35). El compuesto (35) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 9-2 del esquema 9, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

30 Además, el compuesto (34) utilizado en este paso puede ser uno que se pueda obtener comercialmente, o se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Paso 9-7

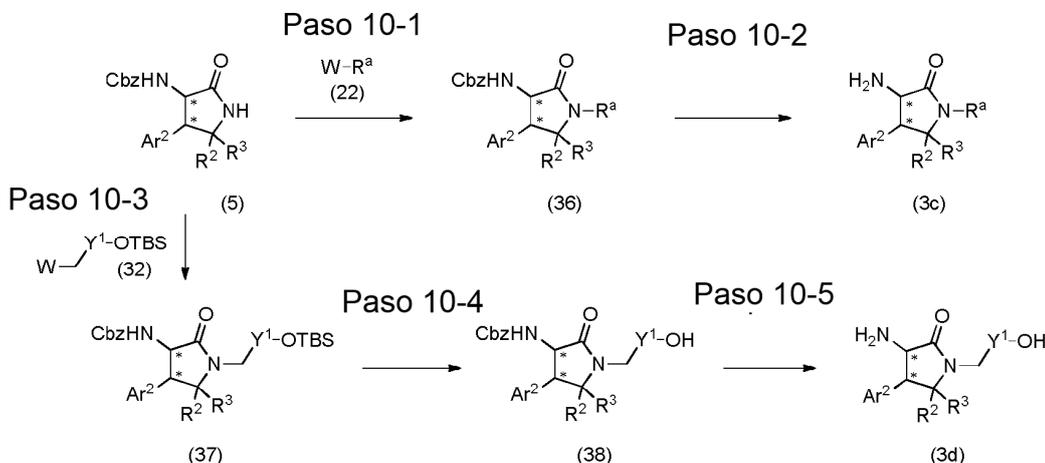
35 Este paso es un paso de desprotección del grupo Boc del compuesto (35) para producir el compuesto (3e). El compuesto (3e) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 5-4 del esquema 5, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

40 Síntesis alternativa de los compuestos (3c) y (3d)

45 Los compuestos (3c) y (3d) se pueden producir a partir del compuesto (5) de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 10, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Esquema 10

[Fórmula química 25]



5

En las fórmulas anteriores, Ar^2 , R^2 , R^3 , R^a , W , y Y^1 son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

10 Paso 10-1

Este paso es un paso de reacción del compuesto (5) con el compuesto (22) para producir el compuesto (36). El compuesto (36) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 9-2 del esquema 9, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

15

El compuesto (22) utilizado en este paso puede ser uno que se pueda obtener comercialmente, o también se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

20

Paso 10-2

Este paso es un paso de desprotección del grupo benciloxicarbonilo (Cbz) del compuesto (36) para producir el compuesto (3c). El compuesto (3c) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 2-4 del esquema 2, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

25

Paso 10-3

Este paso es un paso de reacción del compuesto (5) con el compuesto (32) para producir el compuesto (37). El compuesto (37) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 9-2 del esquema 9, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

El compuesto (32) utilizado en este paso puede ser uno que se pueda obtener comercialmente, o también se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Paso 10-4

Este paso es un paso de desprotección del grupo TBS del compuesto (37) para producir el compuesto (38). El compuesto (38) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (37) con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en un disolvente. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 10 °C y 40 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

50 Paso 10-5

Este paso es un paso de desprotección del Cbz del compuesto (38) para producir el compuesto (3d). El compuesto (3d) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 2-4 del esquema 2, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

5

Síntesis de los compuestos (3f) a (3g)

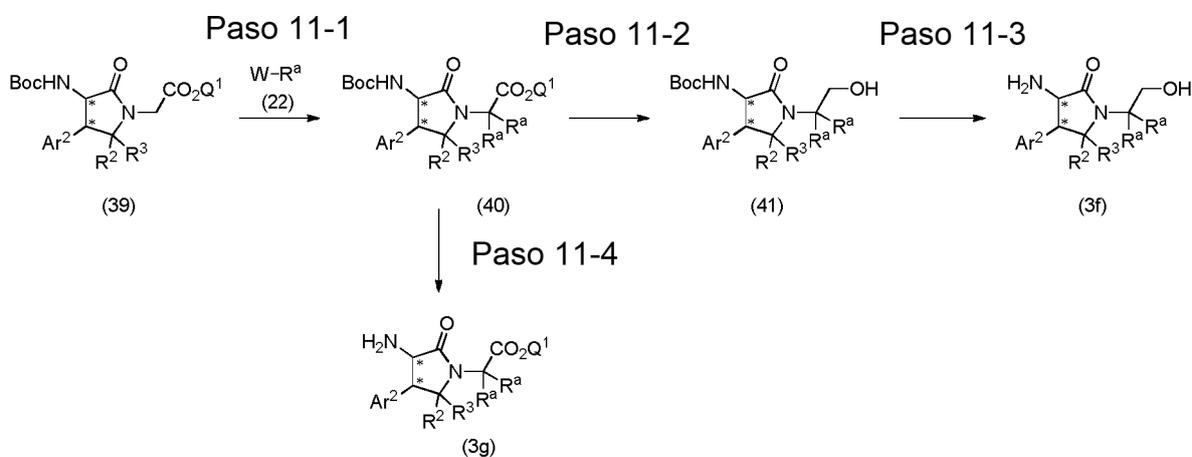
Los compuestos representados por la siguiente fórmula (3f) (en lo sucesivo en el presente documento se podrán denominar compuestos (3f)) y representados por la siguiente fórmula (3g) (en lo sucesivo en el presente documento se podrán denominar compuesto (3g)) que pertenece a los compuestos (3) se pueden producir a partir del compuesto (39) de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 11, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

10

Esquema 11

15

[Fórmula química 26]



20 En las fórmulas anteriores, Ar², R², R³, R^a, Q¹, y W son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

Paso 11-1

25 Este paso es un paso de reacción del compuesto (39) con el compuesto (22) para producir el compuesto (40). El compuesto (40) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (39) con el compuesto (22) en un disolvente en presencia de una base. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir tetrahidrofurano y otros similares. Algunos ejemplos de la base utilizada pueden incluir compuestos orgánicos con litio, tales como diisopropilamida de litio (LDA), hexametil disilazida de litio (LHMDS) y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre a entre -78 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre -78 °C y 30 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

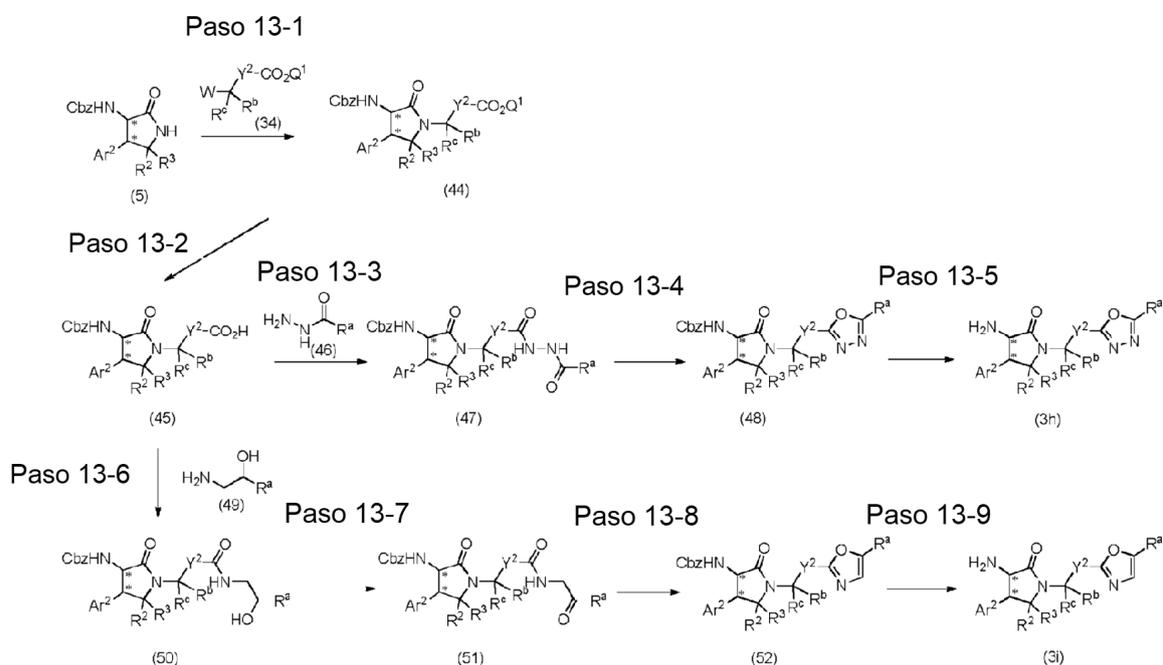
35 El compuesto (39) utilizado en este paso se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 9-2 del esquema 9, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

40 Además, el compuesto (22) utilizado en este paso puede ser uno que se pueda obtener comercialmente, o se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Paso 11-2

45 Este paso es un paso de reducción de la unidad éster del compuesto (40) para producir el compuesto (41). El compuesto (41) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (40) con un agente reductor, tal como borohidruro de litio (LiBH₄), hidruro de aluminio y litio (LiAlH₄), hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) y otros similares en un disolvente. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir tetrahidrofurano y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre -20 °C y la temperatura de reflujo del disolvente

[Fórmula química 28]



- 5 En las fórmulas anteriores, Ar², R², R³, R^a, R^b, R^c, Q¹, W, y Y² son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

Paso 13-1

- 10 Este paso es un paso de reacción del compuesto (5) con el compuesto (34) para producir el compuesto (44). El compuesto (44) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 9-2 del esquema 9, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

- 15 El compuesto (34) utilizado en este paso puede ser uno que se pueda obtener comercialmente, o también se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Paso 13-2

- 20 Este paso es un paso de hidrólisis de la unidad éster del compuesto (44) para producir el compuesto (45). El compuesto (45) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 3-4 del esquema 3, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

25 Paso 13-3

- Este paso es un paso de reacción del compuesto (45) con el compuesto (46) para producir el compuesto (47). El compuesto (47) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (45) con el compuesto (46) en un disolvente en presencia o ausencia de una base y en presencia de un agente de condensación. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir N,N-dimetilformamida, diclorometano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. Algunos ejemplos del agente de condensación utilizado pueden incluir 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanaminio (HATU) y otros similares. De ser necesario, como promotor de la reacción se puede utilizar N,N-dimetilamino piridina, piridina, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 0 °C y 30 °C. Algunos ejemplos de bases que se pueden utilizar pueden incluir carbonato de potasio, carbonato de sodio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y otras similares. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

- 40 El compuesto (46) utilizado en este paso puede ser uno que se pueda obtener comercialmente, o también se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que

figuran allí.

Paso 13-4

5 Este paso es un paso para producir el compuesto (48) a partir del compuesto (47). El compuesto (48) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (47) con trifenilfosfina, trietilamina, y 1,1,1,2,2,2-hexacloroetano en un disolvente. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir diclorometano y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre a entre -78 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 0 °C y 30 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

Paso 13-5

15 Este paso es un paso de desprotección del Cbz del compuesto (48) para producir el compuesto (3h). El compuesto (3h) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 2-4 del esquema 2, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Paso 13-6

20 Este paso es un paso de reacción del compuesto (45) con el compuesto (49) para producir el compuesto (50). El compuesto (50) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 13-3 del esquema 13, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

25 El compuesto (49) utilizado en este paso puede ser uno que se pueda obtener comercialmente, o también se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Paso 13-7

30 Este paso es un paso de oxidación de la unidad alcohol del compuesto (50) para dar a una cetona para producir el compuesto (51). El compuesto (51) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (50) con un oxidante, tal como ácido 2-yodoxibenzoico en un disolvente. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir sulfóxido de dimetilo y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 10 °C y 30 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

Paso 13-8

45 Este paso es un paso para producir el compuesto (52) a partir del compuesto (51). El compuesto (52) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (51) con trifenilfosfina y trietilamina en un disolvente. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir tetracloruro de carbono y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 50 °C y 90 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

Paso 13-9

50 Este paso es un paso de desprotección del Cbz en el compuesto (52) se lleva a cabo para producir el compuesto (3i). El compuesto (3i) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 2-4 del esquema 2, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Síntesis del compuesto (3j)

60 El compuesto representado por la siguiente fórmula (3j) (en lo sucesivo en el presente documento se podrá denominar compuesto (3j)) que pertenece a los compuestos (3) se puede producir a partir del compuesto (53) de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 14, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido que tiene un sustituyente o sustituyentes o Q² y Q³ juntos forman un grupo alquileo, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

5 Paso 15-1

Este paso es un paso de reacción del compuesto (3e) con el compuesto (4) para producir el compuesto (1c). El compuesto (1c) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 1-2 del esquema 1, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

10

Paso 15-2

Este paso es un paso de hidrólisis de la unidad éster del compuesto (1c) para producir el compuesto (1d). El compuesto (1d) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 3-4 del esquema 3, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

15

Paso 15-3

Este paso es un paso de reacción del compuesto (1d) con el compuesto (55) para producir el compuesto (1e). El compuesto (1e) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 13-3 del esquema 13, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

20

Además, el compuesto (55) utilizado en este paso puede ser uno que se pueda obtener comercialmente, o se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

25

Síntesis de los compuestos (Si), (I g), (I h) y (I i)

30

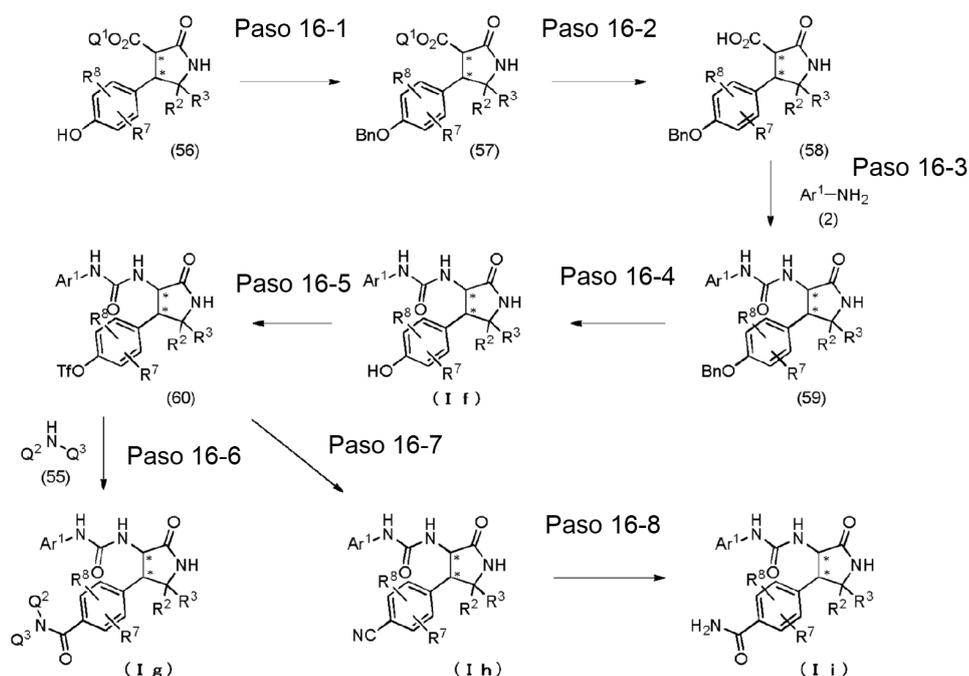
Los compuestos representados por las siguientes fórmulas (Si), (I g), (I h), y (I i) (en lo sucesivo en el presente documento se podrán denominar compuestos (Si), (I g), (I h), y (I i)) que pertenece a los compuestos (I) de la forma de realización se pueden producir a partir del compuesto (56) de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 16, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

35

Esquema 16

[Fórmula química 31]

40



En las fórmulas anteriores, Ar¹, R², R³, R⁷, R⁸, Q¹, Q², y Q³ son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

5 Paso 16-1

Este paso es un paso de protección del grupo hidroxilo fenólico del compuesto (56) con un grupo bencilo (Bn) para producir el compuesto (57). El compuesto (57) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (56) con bromuro de bencilo en un disolvente en presencia de una base. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. Algunos ejemplos de la base utilizada pueden incluir carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 10 °C y 40 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

El compuesto (56) utilizado en este paso se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 3 o 4, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

20 Paso 16-2

Este paso es un paso de hidrólisis de la unidad éster del compuesto (57) para producir el compuesto (58). El compuesto (58) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 3-4 del esquema 3, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Paso 16-3

Este paso es un paso para producir el compuesto (59) a partir del compuesto (58). El compuesto (59) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 1-1 del esquema 1, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Paso 16-4

Este paso es un paso de desprotección del grupo Bn del compuesto (59) para producir el compuesto (Si). El compuesto (Si) se puede producir, por ejemplo, por hidrogenación del compuesto (59) en un disolvente en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono al 10 % (Pd-C 10 %) y otros similares. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir metanol, etanol, diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 10 °C y 40 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

45 Paso 16-5

Este paso es un paso de trifluorometano-sulfonilación del grupo hidroxilo en el compuesto (Si) para producir el compuesto (60). El compuesto (60) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (Si) con un agente de trifluorometano-sulfonilación en un disolvente en presencia de una base. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir diclorometano, 1,2-dicloroetano, piridina, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, acetonitrilo, dietil éter, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. Algunos ejemplos del agente de trifluorometano-sulfonilación pueden incluir N-fenil bis(trifluorometanosulfonimida), anhídrido trifluorometanosulfónico y otros similares. Algunos ejemplos de la base utilizada pueden incluir carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidruro de sodio, fosfato de potasio, N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, 2,6-lutidina y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre a entre -78 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre -20 °C y 30 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

60 Paso 16-6

Este paso es un paso para producir el compuesto (Ig) a partir del compuesto (60). El compuesto (Ig) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (60) con el compuesto (55) en un disolvente en presencia de acetonitrilo, carbonato de cesio, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), acetato de paladio (II), y molibdeno hexacarbonilo (Mo(CO)₆). Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir tolueno y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 50 °C y 80 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas,

del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

Paso 16-7

Este paso es un paso para producir el compuesto (Ih) a partir del compuesto (60). El compuesto (Ih) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (60) con cianuro de cinc ($Zn(CN)_2$) en un disolvente usando un reactivo de paladio como catalizador. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir 1,4-dioxano, tolueno, N,N-dimetilformamida, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. Algunos ejemplos del reactivo de paladio utilizado pueden incluir *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio (0) ($Pd(PPh_3)_4$) y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 20 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 60 °C y 100 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

Paso 16-8

Este paso es un paso de hidrólisis del grupo ciano del compuesto (Ih) para dar un grupo amido para producir el compuesto (Ii). El compuesto (Ii) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (Ih) en un disolvente en presencia de una base. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir agua, metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol, tetrahidrofurano, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. Algunos ejemplos de la base utilizada pueden incluir hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 60 °C y 100 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

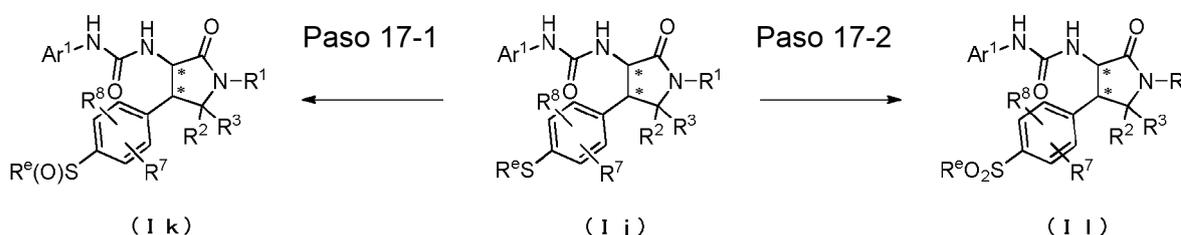
Síntesis de los compuestos (Ij), (Ik) y compuesto (Ii)

El compuesto representado por la siguiente fórmula (Ij) (en lo sucesivo en el presente documento se podrán denominar compuesto (Ij)) que pertenece a los compuestos (I) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 1, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Además, los compuestos representados por las siguientes fórmulas (Ik) y (Ii) (en lo sucesivo en el presente documento se podrán denominar compuestos (Ik) y (Ii)) que pertenecen a los compuestos (I) se puede producir a partir del compuesto (Ij) de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 17, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Esquema 17

[Fórmula química 32]



En las fórmulas anteriores, Ar^1 , R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , y R^8 son como se han descrito anteriormente, R^e es un grupo alquilo C_{1-6} , y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

Paso 17-1

Este paso es un paso de conversión del grupo sulfanilo del compuesto (Ij) en un grupo sulfonilo para producir el compuesto (Ik). El compuesto (Ik) se puede producir, por ejemplo, tratando el compuesto (Ij) con un oxidante, tal como ácido meta-cloroperoxibenzoico (m-CPBA) en un disolvente. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir diclorometano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. La cantidad del oxidante utilizado usualmente es de entre aproximadamente 1 y 2 equivalentes molares con respecto a 1 mol del compuesto (Ij). La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 0 °C y 30 °C. El tiempo de reacción varía en función de las

materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

Paso 17-2

Este paso es un paso de conversión del grupo sulfanilo del compuesto (Ij) en un grupo sulfonilo para producir el compuesto (Il). El compuesto (Il) se puede producir, por ejemplo, tratando el compuesto (Ij) con un oxidante, tal como ácido meta-cloroperoxibenzoico (m-CPBA) en un disolvente. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir diclorometano, acetonitrilo, tetrahidrofurano, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. La cantidad del oxidante utilizado usualmente es de entre aproximadamente 2 y 5 equivalentes molares con respecto a 1 mol del compuesto (Ij). La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 0 °C y 30 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

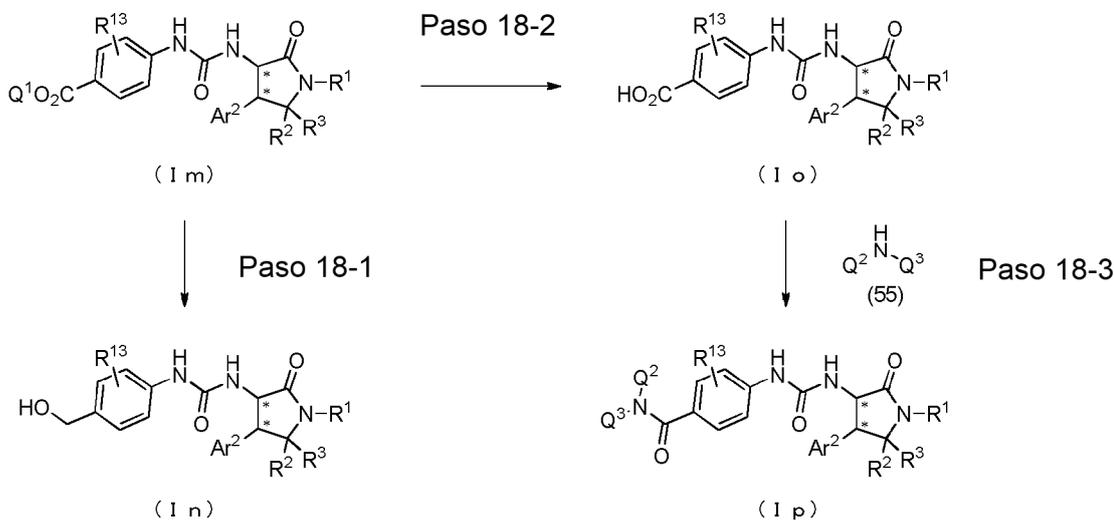
Síntesis de los compuestos (Im), (En), compuesto (Io) y compuesto (Ip)

El compuesto representado por la siguiente fórmula (Im) (en lo sucesivo en el presente documento se podrá denominar compuesto (Im)) que pertenece a los compuestos (I) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 1, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Además, los compuestos representados por las siguientes fórmulas (En), (Io) y (Ip) (en lo sucesivo en el presente documento se podrán denominar compuestos (En), (Io) y (Ip)) que pertenecen a los compuestos (I) se pueden producir a partir del compuesto (Im) de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 18, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Esquema 18

[Fórmula química 33]



En las fórmulas anteriores, Ar², R¹, R², R³, R¹³, Q¹, Q², y Q³ son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

Paso 18-1

Este paso es un paso de reducción de la unidad éster del compuesto (Im) para producir el compuesto (En). El compuesto (En) se puede producir, por ejemplo, tratando el compuesto (Im) con un agente reductor, tal como hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 0 °C y 30 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

Paso 18-2

Este paso es un paso de hidrólisis de la unidad éster del compuesto (Im) para producir el compuesto (Io). El compuesto (Io) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 3-4 del esquema 3, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

5

Paso 18-3

Este paso es un paso de reacción del compuesto (Io) con el compuesto (55) para producir el compuesto (Ip). El compuesto (Ip) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 13-3 del esquema 13, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

10

Síntesis del compuesto (Iq)

15

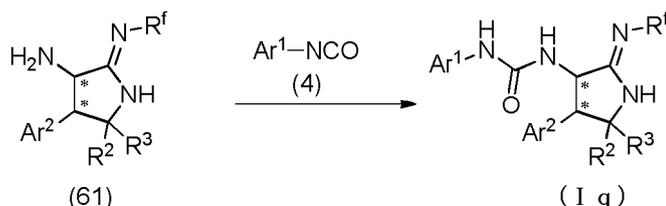
El compuesto representado por la siguiente fórmula (Iq) (en lo sucesivo en el presente documento se podrán denominar compuesto (Iq)) que pertenece a los compuestos (I) de la forma de realización se puede producir a partir del compuesto (61) de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 19, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

20

Esquema 19

[Fórmula química 34]

Paso 19-1



25

En las fórmulas anteriores, Ar¹, Ar², R², y R³ son como se han descrito anteriormente, R^f es un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo C₁₋₆ alcoxi, o un grupo TBSO, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

30

Paso 19-1

Este paso es un paso para producir el compuesto (Iq) a partir del compuesto (61). El compuesto (Iq) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 1-2 del esquema 1, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

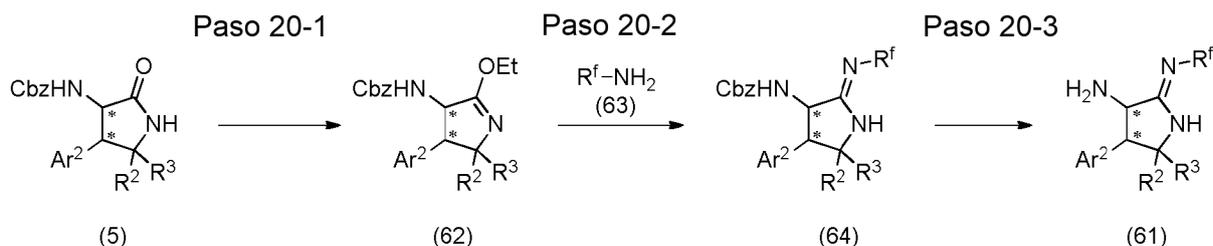
35

El compuesto (61) se puede producir a partir del compuesto (5) de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 20, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

40

Esquema 20

[Fórmula química 35]



45

En las fórmulas anteriores, Ar², R², R³, y R^f son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

Paso 20-1

Este paso es un paso para producir el compuesto (62) a partir del compuesto (5). El compuesto (62) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (5) con hexafluorofosfato de trietiloxonio (Et_3OPF_6) en un disolvente. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir diclorometano y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 10 °C y 40 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

Paso 20-2

Este paso es un paso de reacción del compuesto (62) con el compuesto (63) para producir el compuesto (64). El compuesto (64) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (62) con el compuesto (63) en un disolvente en presencia o ausencia de un ácido o una base. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir metanol, etanol, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dioxano, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. Algunos ejemplos del ácido que se puede utilizar pueden incluir cloruro de hidrógeno, cloruro de amonio y otros similares. Algunos ejemplos de la base que se pueden utilizar pueden incluir trimetilamina, trietilamina, N-metilmorfolina y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 0 °C y 50 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 10 minutos y 3 días.

Además, el compuesto (63) puede ser uno que se pueda obtener comercialmente, o se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Paso 20-3

Este paso es un paso de desprotección del Cbz en el compuesto (64) para producir el compuesto (61). El compuesto (61) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 2-4 del esquema 2, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

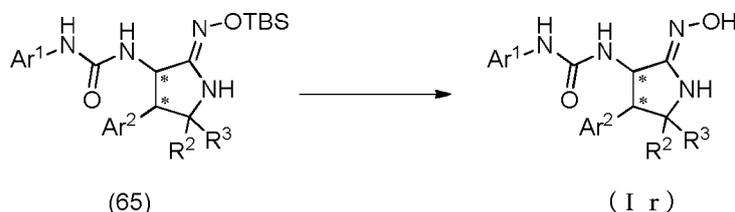
Síntesis del compuesto (Ir)

El compuesto (Ir) se puede producir a partir del compuesto (65) de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 21, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Esquema 21

[Fórmula química 36]

Paso 21-1



En las fórmulas anteriores, Ar^1 , Ar^2 , R^2 , y R^3 son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

Paso 21-1

Este paso es un paso de desprotección del grupo TBS en el compuesto (65) para producir el compuesto (Ir). El compuesto (Ir) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (65) con un ácido, tal como ácido trifluoroacético (TFA) o cloruro de hidrógeno en una mezcla de disolventes como agua-dioxano. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre -20 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 0 °C y 30 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30

minutos y 3 días.

El compuesto (65) utilizado en este paso se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 19, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Paso 22

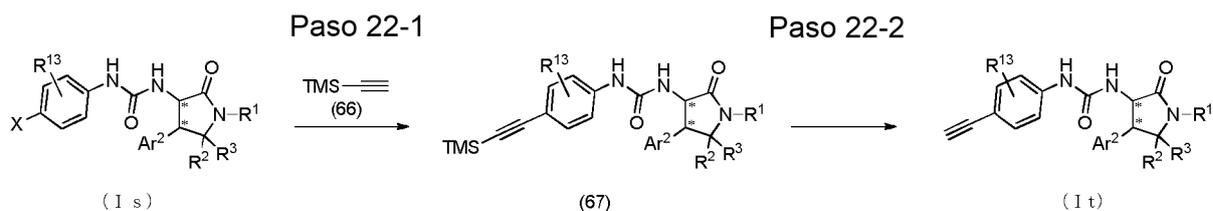
Síntesis de los compuestos (Is) y (It)

El compuesto representado por la siguiente fórmula (Is) (en lo sucesivo en el presente documento se podrán denominar compuesto (Is)) que pertenece a los compuestos (I) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 1, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Además, el compuesto representado por la siguiente fórmula (It) (en lo sucesivo en el presente documento se podrán denominar compuesto (It)) que pertenece a los compuestos (I) se puede producir, por ejemplo, a partir del compuesto (Is) de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 22, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Esquema 22

[Fórmula química 37]



En las fórmulas anteriores, Ar², R¹, R², R³, y R¹³ son como se han descrito anteriormente, X es un átomo de halógeno, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

Paso 22-1

Este paso es un paso de reacción del compuesto (Is) con trimetilsililacetileno (66) para producir el compuesto (67). El compuesto (67) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (Is) con trimetilsililacetileno (66) en un disolvente en presencia de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), yoduro de cobre (I), y trietilamina. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir N,N-dimetilformamida y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 40 °C y 60 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

Paso 22-2

Este paso es un paso de desprotección del grupo TMS del compuesto (67) se lleva a cabo para producir el compuesto (It). El compuesto (It) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (67) con carbonato de potasio en un disolvente. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir metanol y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 20 °C y 40 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

Síntesis del compuesto (Iu)

El compuesto representado por la siguiente fórmula (Iu) (en lo sucesivo en el presente documento se podrá denominar compuesto (Iu)) que pertenece a los compuestos (I) se puede producir, por ejemplo, a partir del compuesto (68) de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 23, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Esquema 23

[Fórmula química 38]



5

En las fórmulas anteriores, Ar¹, R¹, R², R³, R⁷, R⁸, y R^a son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

10 Paso 23-1

Este paso es un paso de desprotección del grupo Boc en el compuesto (68) para producir el compuesto (Iu). El compuesto (Iu) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el paso 5-4 del esquema 5, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

15

El compuesto (68) utilizado en este paso se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 1, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

20

Síntesis de los compuestos (Iv) y (Iw)

El compuesto representado por la siguiente fórmula (Iv) (en lo sucesivo en el presente documento se podrán denominar compuesto (Iv)) que pertenece a los compuestos (I) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 1, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

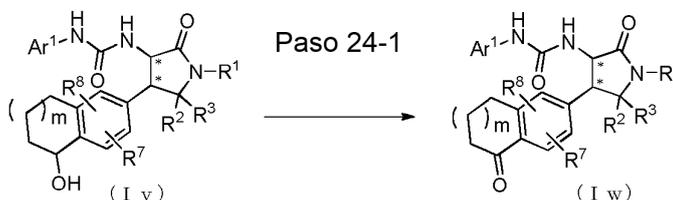
25

Además, el compuesto representado por la siguiente fórmula (Iw) (en lo sucesivo en el presente documento se podrán denominar compuesto (Iw)) que pertenece a los compuestos (I) se puede producir, por ejemplo, a partir del compuesto (Iv) de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 24, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

30

Esquema 24

[Fórmula química 39]



35

En las fórmulas anteriores, Ar¹, R¹, R², R³, R⁷, R⁸, y m son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

40

Paso 24-1

Este paso es un paso de conversión del grupo hidroxi del compuesto (Iv) en una cetona para producir el compuesto (Iw). El compuesto (Iw) se puede producir, por ejemplo, tratando el compuesto (Iv) con un oxidante, tal como el peryodinano de Dess–Martin en un disolvente. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir diclorometano, acetonitrilo, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. La cantidad del oxidante utilizado usualmente es de entre aproximadamente 1 y 2 equivalentes molares con respecto a 1 mol del compuesto. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 20 °C y 30 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30

45

50

minutos y 3 días.

Paso 25

5 Síntesis del compuesto (Ix)

El compuesto representado por la siguiente fórmula (Ix) (en lo sucesivo en el presente documento se podrán denominar compuesto (Ix)) que pertenece a los compuestos (I) se puede producir, por ejemplo, a partir del compuesto (69) de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 25, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

Esquema 25

[Fórmula química 40]

15



20

En las fórmulas anteriores, Ar¹, R¹, R², R³, R⁷, R⁸, y m son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

Paso 25-1

Este paso es un paso de desprotección del grupo Bn del compuesto (69) para producir el compuesto (Ix). El compuesto (Ix) se puede producir, por ejemplo, por hidrogenación del compuesto (69) en un disolvente en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono al 10 % (Pd-C 10 %). Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir metanol, etanol, diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. Algunos ejemplos de la base utilizada pueden incluir acetato de trietilamonio y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 20 °C y 40 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

25

El compuesto (69) utilizado en este paso se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 1, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

30

Síntesis del compuesto (Iz)

El compuesto representado por la siguiente fórmula (Iy) (en lo sucesivo en el presente documento se podrán denominar compuesto (Iy)) que pertenece a los compuestos (I) se puede producir de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 1, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

35

El compuesto representado por la siguiente fórmula (Iz) (en lo sucesivo en el presente documento se podrán denominar compuesto (Iz)) que pertenece a los compuestos (I) se puede producir, por ejemplo, a partir del compuesto (Iy) de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el esquema 26, métodos similares a los que figuran allí, métodos descritos en otras publicaciones y métodos similares a los que figuran allí.

40

Esquema 26

[Fórmula química 41]

45



50

En las fórmulas anteriores, Ar¹, Ar², R², R³, y Y¹ son como se han descrito anteriormente, y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico.

5 Paso 26-1

Este paso es un paso para producir el compuesto (Iz) a partir del compuesto (Iy). El compuesto (Iz) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar al compuesto (Iy) con azida de sodio en un disolvente en presencia de trietilamina y ácido acético. Algunos de los ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir tolueno, N,N-dimetilformamida, isopropanol, agua, disolventes mixtos hechos con los mismos y otros similares. La temperatura de reacción usualmente puede ser de entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente y se lleva a cabo preferentemente a entre 100 °C y 130 °C. El tiempo de reacción varía en función de las materias primas utilizadas, del disolvente utilizado, de la temperatura de reacción o de otro parámetro similar, pero usualmente es de entre 30 minutos y 3 días.

15 Una sal farmacológicamente aceptable del compuesto (I) de la presente forma de realización se puede producir usando el compuesto (I) de la presente forma de realización de acuerdo con un método usual.

Los esquemas descritos anteriormente son ejemplos del método para producir el compuesto (I) de la presente forma de realización o un intermediario para la producción del mismo. Dichos esquemas se pueden modificar para obtener diversos esquemas que un experto en la materia puede comprender fácilmente.

También, en el caso de existir la necesidad de un grupo protector de acuerdo con la clase del grupo funcional, se pueden llevar a cabo procedimientos apropiados con combinación de introducción y eliminación de acuerdo con algún método usual. Para los tipos de grupos protectores y para la introducción y eliminación de los grupos protectores, véanse, por ejemplo, los métodos descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Theodra W. Green & Peter G. M. Wuts, ed., cuarta edición, Wiley-Interscience, 2006.

Los intermediarios utilizados para la preparación del compuesto (I) sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de la presente forma de realización o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo se pueden aislar/purificar, de ser necesario, por extracción con disolvente, cristalización, recristalización, cromatografía, o cromatografía líquida de alto rendimiento a escala preparativa u otro método similar, es decir un medio de aislamiento/purificación bien conocido por los expertos en la materia.

La expresión "efecto agonista del FPRL1", utilizada en la presente forma de realización, significa que actividad agonista se muestra a través de la acción sobre el receptor similar al de péptidos formilados 1 (FPRL1).

Como se describió anteriormente, se sabe que la LXA4 y los péptidos informados como agonistas endógenos de FPRL1 contribuyen a resolver de inflamación.

40 El compuesto (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo muestra una mayor actividad agonista, por ejemplo, en una prueba de influxo de calcio al interior de las células que sobreexpresan FPRL1. Por lo tanto, el compuesto (I) sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de la presente forma de realización o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo es útil como agente terapéutico o profiláctico para enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, tipos de cáncer, septicemia, síntomas alérgicos, infección con retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades causadas por priones, amiloidosis, trastornos inmunes y otras similares.

50 El compuesto (I) sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de la presente forma de realización o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo también se puede utilizar para producir fármacos para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, tipos de cáncer, septicemia, síntomas alérgicos, infección con retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades causadas por priones, amiloidosis, trastornos inmunes y otras similares.

Además, los productos farmacéuticos que contienen, como principio activo, al compuesto (I) sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de la presente forma de realización o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo se pueden utilizar, por ejemplo, como agentes profilácticos o terapéuticos para diversos estados de enfermedad asociados con el receptor FPRL1 (tales como la enfermedad de Behcet, la enfermedad de Sweet, lupus eritematoso sistémico (SLE, por las iniciales en inglés de *Systemic Lupus Erythematosus*), granulomatosis de Wegener, infección viral, diabetes, amputaciones, tipos de cáncer, infección bacteriana, lesiones físicas externas, trastornos físicos que incluyen la exposición a radiaciones, vasoconstricción, reacciones anafilácticas, reacciones alérgicas, rinitis, choques (choques: endotóxico, hemorrágico, traumático, isquemia esplénica, y circulatorio), artritis reumatoide, gota, psoriasis, hiperplasia prostática benigna, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, lesiones cerebrales, enfermedades pulmonares, EPOC, enfermedad obstructiva de las vías aéreas, COLD, lesión pulmonar aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo, bronquitis crónica, enfisema pulmonar, asma (asma alérgica y asma no alérgica), fibrosis quística pulmonar, nefropatía, enfermedades glomerulares renales, colitis ulcerativa, IBD, enfermedad de Crohn, periodontitis, dolores, enfermedad de Alzheimer, SIDA, glaucoma uveítico, conjuntivitis,

síndrome de Sjogren, rinitis y otros similares).

Producto farmacéutico que contiene el compuesto (I) sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de la presente forma de realización o sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo

Un producto farmacéutico que contiene, como principio activo, al compuesto (I) sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de la presente forma de realización o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo puede tener diversas formas de acuerdo con los usos. Algunos ejemplos de las formas pueden incluir polvos, gránulos, gránulos finos, jarabes secos, comprimidos, cápsulas, inyecciones, líquidos, ungüentos, supositorios, parches, comprimidos sublinguales y otros similares, que se administran en forma oral o parenteral.

A tal producto farmacéutico se le puede dar la forma de una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, al compuesto (I) sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de la presente forma de realización o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o sal del mismo y un aditivo farmacológicamente aceptable, usando un método bien conocido de acuerdo con la forma del producto farmacéutico. Algunos ejemplos del aditivo contenido en la composición farmacéutica pueden incluir un excipiente, un desintegrante, un aglutinante, un lubricante, un diluyente, un agente amortiguador del pH, un agente isotonzante, un antiséptico, un humectante, un emulsionante, un dispersante, un estabilizante, un agente solubilizante y otros similares. La composición farmacéutica se puede preparar mezclando apropiadamente el compuesto (I) sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de la presente forma de realización o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo con un aditivo o diluyendo el compuesto (I) sustituido con deuterio o marcado isotópicamente o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo con un aditivo y disolviéndolo en el aditivo. Cuando el compuesto (I) sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de la presente forma de realización o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo se utiliza en combinación con agentes diferentes del agonista del receptor FPRL1, se puede producir una composición farmacéutica dándoles a los principios activos de dichos componentes la forma de una formulación simultáneamente o por separado de la manera descrita anteriormente.

El producto farmacéutico de acuerdo con la presente forma de realización se puede administrar de manera sistémica o localmente en forma oral o parenteral (transnasal, pulmonar, intravenosa, intrarrectal, hipodérmica, intramuscular, percutánea y otras similares).

Cuando una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, al compuesto (I) sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de la presente forma de realización o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo se utiliza para un tratamiento práctico, la dosis del compuesto (I) sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de la presente forma de realización o la sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo utilizado el principio activo se puede determinar apropiadamente de acuerdo con la edad, el sexo, y peso corporal del paciente, con la enfermedad del paciente, el grado del tratamiento y otros parámetros similares. Por ejemplo, en el caso de la administración oral, se lo puede administrar apropiadamente a un adulto (se supone que el peso corporal es de 60 kg) con una dosis diaria dentro del rango de entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 1.000 mg/persona en una porción o en varias porciones divididas. La dosis por día para la administración oral es preferentemente de entre 0,06 y 540 mg/persona y más preferentemente entre 0,18 y 180 mg/persona. En el caso de la administración parenteral, se lo puede administrar apropiadamente a un adulto con una dosis diaria dentro del rango de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 300 mg/persona en una porción o en varias porciones divididas. La dosis por día para administración parenteral es preferentemente de entre 0,01 y 100 mg/persona y más preferentemente de entre 0,06 y 60 mg/persona. La dosis del compuesto (I) sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de la presente forma de realización o una sal farmacológicamente aceptable, un solvato o hidrato del mismo se puede reducir de acuerdo con la dosis de los agentes diferentes al agonista del receptor FPRL1.

Ejemplos

En lo sucesivo en el presente documento, se describirá de manera más detallada la presente invención basándose en los ejemplos de prueba, ejemplos y ejemplos de referencia. Las materias primas utilizadas en la producción del compuesto (I) sustituido con deuterio o marcado isotópicamente incluyen un novedoso compuesto, y por lo tanto también se describirán ejemplos de producción para las materias primas como ejemplos de referencia. La presente invención no se limita a los compuestos descritos en los siguientes ejemplos, y se pueden modificar sin apartarse del alcance de la presente invención.

Entre los símbolos utilizados en cada ejemplo de referencia, cada ejemplo, y cada tabla, n.º de ref. representa el número del ejemplo de referencia, Ej. n.º representa el número del ejemplo, D.F. representa datos fisicoquímicos, Est. representa una fórmula estructural, y RMN ¹H representa un espectro de resonancia magnética nuclear de protones. CDCl₃ representa cloroformo-d, y DMSO-d₆ representa sulfóxido de dimetilo-d₆. EM (IEN⁺) representa datos de un espectro de masas medidos por ionización por electronebulización. Una rotación óptica representa una rotación óptica específica, que se mide en el disolvente descrito a la concentración y temperatura descritas usando la línea D del sodio como fuente de luz.

En una fórmula estructural, la línea continua con forma de cuña y la línea cortada representan la configuración relativa

en una sustancia ópticamente activa, pero no representan una configuración absoluta. La línea continua gruesa y la línea cortada representan la configuración relativa en un racemato y una sustancia ópticamente activa que se obtiene por resolución de un racemato. Un átomo de carbono marcado con "*" representa un carbono asimétrico. Una línea ondulada que une un átomo de carbono marcado con "*" representa la presencia de un racemato.

En el nombre de un compuesto, tanto R* como S* representan la configuración estérica relativa alrededor de un átomo de carbono asimétrico.

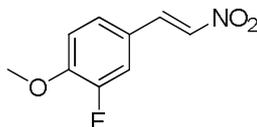
Cuando en una fórmula estructural hay unidos tanto un sustituyente como un átomo de hidrógeno a cada una de dos posiciones de un anillo pirrolidina, la configuración relativa de los sustituyentes se expresa como cis o trans, y a veces después de cis o trans sigue un guion y el nombre de un compuesto.

Cuando se considera al anillo pirrolidina formando parte de un plano, cis significa que los dos sustituyentes adyacentes están del mismo lado, y trans significa que los dos sustituyentes adyacentes están en lados respectivamente opuestos.

Para representar isómeros alrededor de una doble unión y una doble unión de una imina en el nombre de un compuesto, un isómero cis se expresa como "Z," y un isómero trans se expresa como "E".

<Ejemplo de Referencia 1-1>

[Fórmula Química 42]



(E)-2-Fluoro-1-metoxi-4-(2-nitrovinil)benceno

Se disolvió 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído (500 mg) en formiato de 2-hidroxietilamonio (1,7 g) en una atmósfera de argón, y se añadió nitrometano (175 µl) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El sólido resultante se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (607 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,96 (3H, s), 7,01 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,27-7,32 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 13,3 Hz), 7,92 (1H, d, J = 13,3 Hz).

Los siguientes Ejemplos de Referencia 1-2 a 1-27 se obtuvieron usando los aldehídos aromáticos correspondientes por medio del mismo método que el del Ejemplo de Referencia 1-1.

Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en las Tablas 1 a 5.

[Tabla 1]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
1-2		(E)-4-metoxi-2-metil-1-(2-nitrovinil)benceno	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,47 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,77-6,81 (2H, m), 7,46-7,51 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 13,4 Hz).
1-3		(E)-2-fluoro-4-metoxi-1-(2-nitrovinil)benceno	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,87 (3H, s), 6,71 (1H, dd, J = 12,1,2,4 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,43 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,66 (1H, d, J = 13,9 Hz), 8,02 (1H, d, J = 13,9 Hz).
1-4		(E)-2-cloro-4-metoxi-1-(2-nitrovinil)benceno	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,87 (3H, s), 6,87 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,56 (1H, d, J = 13,9 Hz), 8,38 (1H, d, J = 13,9 Hz).
1-5		(E)-1,3-difluoro-5-metoxi-2-(2-nitrovinil)benceno	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,87 (3H, s), 6,54-6,59 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 13,4 Hz), 8,11 (1H, d, J = 13,4 Hz).

[Tabla 2]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
1-6		(E)-1,4-difluoro-2-metoxi-5-(2-nitrovinil)benzeno	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,95 (3H, s), 6,79 (1H, dd, J = 11,0, 6,7 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 11,0, 6,7 Hz), 7,61 (1H, d, J = 13,4 Hz), 7,98 (1H, d, J = 13,4 Hz).
1-7		(E)-1,3-difluoro-2-metoxi-5-(2-nitrovinil)benzeno	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 4,10 (3H, t, J = 1,8 Hz), 7,07-7,15 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 13,4 Hz), 7,84 (1H, d, J = 13,4 Hz).
1-8		(E)-5-(2-nitrovinil)-2,3-dihidrobenzofurano	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,26 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,67 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,41 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 13,4 Hz), 7,97 (1H, d, J = 13,4 Hz).
1-9		(E)-6-fluoro-5-(2-nitrovinil)-2,3-dihidrobenzofurano	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,23 (2H, t, J = 8,9 Hz), 4,72 (2H, t, J = 8,9 Hz), 6,60 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,30 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,62 (1H, d, J = 13,4 Hz), 8,03 (1H, d, J = 13,4 Hz).
1-10		(E)-6-fluoro-5-(2-nitrovinil)cromano	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,00-2,05 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,24 (2H, t, J = 5,5 Hz), 6,59 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,64 (1H, d, J = 13,4 Hz), 7,97 (1H, d, J = 13,4 Hz).
1-11		(E)-3-fluoro-5-metoxi-2-(2-nitrovinil)piridina	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,93 (3H, s), 6,98 (1H, dd, J = 11,0, 2,4 Hz), 7,93 (1H, d, J = 13,4 Hz), 8,13 (1H, d, J = 13,4 Hz), 8,22 (1H, d, J = 2,4 Hz).

[Tabla 3]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
1-12		(E)-3,5-difluoro-4-(2-nitrovinil)fenol	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 6,49-6,55 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 14,1 Hz), 8,10 (1H, d, J = 14,1 Hz).
1-13		(E)-metil(4-(2-nitrovinil)fenil)sulfano	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,53 (3H, s), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,57 (1H, d, J = 13,3 Hz), 7,97 (1H, d, J = 13,3 Hz).
1-14		(E)-2-metoxi-5-(2-nitrovinil)tiofeno	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,98 (3H, s), 6,27 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,19 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,26 (1H, d, J = 13,3 Hz), 8,03 (1H, d, J = 13,3 Hz).
1-15		(E)-1-(difluorometoxi)-4-(2-nitrovinil)benzeno	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 6,59 (1H, t, J = 73,0 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,53-7,59 (3H, m), 7,99 (1H, d, J = 13,3 Hz).
1-16		(E)-5-etil-1,3-difluoro-2-(2-nitrovinil)benzeno	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,26 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,69 (2H, c, J = 7,6 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9,8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 13,4 Hz), 8,13 (1H, d, J = 13,4 Hz).

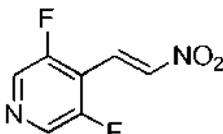
[Tabla 4]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
1-17		(E)-5-(difluorometoxi)-1,3-difluoro-2-(2-nitrovinil)benzene	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 6,60 (1H, t, J = 71,5 Hz), 6,82-6,87 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 13,9 Hz), 8,09 (1H, d, J = 13,9 Hz).
1-18		(E)-5-etoxi-1,3-difluoro-2-(2-nitrovinil)benzene	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,45 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,07 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,54 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 13,8 Hz), 8,11 (1H, d, J = 13,8 Hz).
1-19		(E)-3,5-difluoro-N,N-dimetil-4-(2-nitrovinil)anilina	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,06 (6H, s), 6,22 (2H, d, J = 12,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 13,4 Hz), 8,13 (1H, d, J = 13,4 Hz).
1-20		(E)-6-fluoro-5-(2-nitrovinil)benzofurano	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 6,81-6,82 (1H, m), 7,35 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,69-7,79 (3H, m), 8,17 (1H, d, J = 14,1 Hz).
1-21		(E)-2-metoxi-5-(2-nitrovinil)piridina	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 4,00 (3H, s), 6,83 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,53 (1H, d, J = 14,1 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 7,98 (1H, d, J = 14,1 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,4 Hz).
1-22		(Ez)-N-(3,5-difluoro-4-(2-nitrovinil)fenil)acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,22 (3H, s), 7,30 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,42 (1H, s a), 7,79 (1H, d, J = 13,8 Hz), 8,10 (1H, d, J = 13,8 Hz).
1-23		éster t-butílico del ácido (E)-[3,5-difluoro-4-(2-nitrovinil)fenil](metil)carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,53 (9H, s), 3,31 (3H, s), 7,09 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,81 (1H, d, J = 14,1 Hz), 8,11 (1H, d, J = 14,1 Hz).

[Tabla 5]

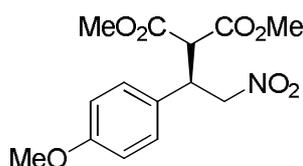
n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
1-24		(E)-4,6-difluoro-5-(2-nitrovinil)-2,3-dihidrobenzofurano	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,29 (2H, t, J = 8,9 Hz), 4,76 (2H, t, J = 8,9 Hz), 6,48 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 14,1 Hz), 8,12 (1H, d, J = 14,1 Hz).
1-25		{[6-fluoro-5-(2-nitrovinil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi}dimetilsilano de (E)-terc-butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 0,16 (3H, s), 0,19 (3H, s), 0,95 (9H, s), 1,92-2,05 (1H, m), 2,45-2,52 (1H, m), 2,72-2,80 (1H, m), 2,96 (1H, dd, J = 15,6, 6,4 Hz), 5,22 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,07 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,32 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,70 (1H, d, J = 14,1 Hz), 8,05 (1H, d, J = 14,1 Hz).
1-26		(E)-1-bencil-6-fluoro-5-(2-nitrovinil)indolina	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,04 (2H, t, J = 8,5 Hz), 3,61 (2H, t, J = 8,5 Hz), 4,38 (2H, s), 6,16 (1H, d, J = 12,1 Hz), 7,09 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,25-7,38 (5H, m), 7,55 (1H, d, J = 13,9 Hz), 8,05 (1H, d, J = 13,9 Hz).

(continuación)

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
1-27		(E)-3,5-difluoro-4-(2-nitrovinil)piridina	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (1H, d, J = 14,1 Hz), 8,06 (1H, d, J = 14,1 Hz), 8,52 (2H, s).

<Ejemplo de Referencia 2-1>

5 [Fórmula Química 43]



Éster dimetílico de ácido (-)-(R*)-2-[1-(4-metoxifenil)-2-nitroetil]malónico

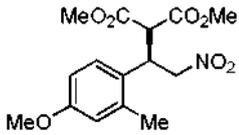
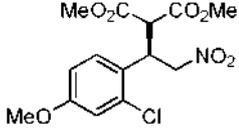
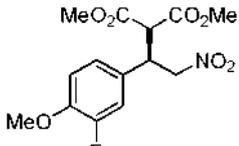
10 Se añadieron éster dimetílico de ácido malónico (0,36 ml) y bis[(S,S)-N,N'-dibencilciclohexano-1,2-diamin]bromuro de níquel (II) (68 mg) a una solución de (E)-1-metoxi-4-(2-nitrovinil)benceno (500 mg) en tolueno (2,8 ml) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 4 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (865 mg).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,57 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,16-4,22 (1H, m), 4,83 (1H, dd, J = 12,7, 9,1 Hz), 4,89 (1H, dd, J = 12,7, 5,1 Hz), 6,84 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9,1 Hz).
[α]_D²⁵ = -20 (c 0,26, EtOH)

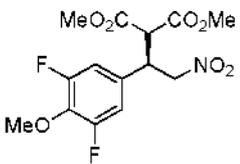
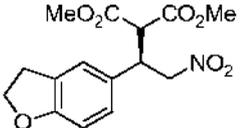
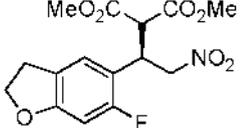
20 Los siguientes Ejemplos de Referencia 2-2 a 2-28 se obtuvieron usando el nitroestireno correspondiente por medio del mismo método que el del Ejemplo de Referencia 2-1.

Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en las Tablas 6 a 12.

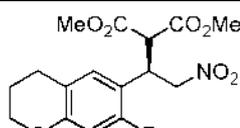
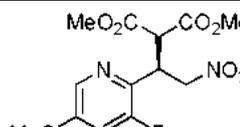
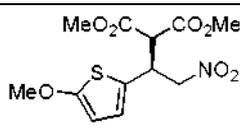
25 [Tabla 6]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
2-2		éster dimetílico del ácido (R*)-2-[1-(4-metoxi-2-metilfenil)-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,40 (3H, s), 3,55 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,80 (1H, J = 9,1 Hz), 4,47-4,53 (1H, m), 4,78-4,89 (2H, m), 6,69-6,72 (2H, m), 7,02-7,05 (1H, m).
2-3		éster dimetílico del ácido (R*)-2-[1-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-nitroetil]malónico	(RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,64 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,08 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,64-4,70 (1H, m), 4,92 (1H, dd, J = 13,4, 4,3 Hz), 5,07 (1H, dd, J = 13,4, 8,6 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 8,6, 3,1 Hz), 6,94 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,6 Hz).
2-4		éster dimetílico del ácido (R*)-2-[1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,57 (3H, s), 3,77 (6H, s), 3,96 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,36 (1H, c, J = 9,7 Hz), 4,89 (2H, d, J = 6,7 Hz), 6,59-6,64 (2H, m), 7,11 (1H, t, J = 8,8 Hz).
2-5		éster dimetílico del ácido (R*)-2-[1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,61 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,80 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,86 (3H, s), 4,14-4,20 (1H, m), 4,79-4,91 (2H, m), 6,87-6,99 (3H, m).

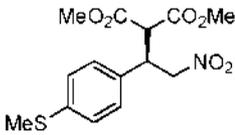
[Tabla 7]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
2-6		éster dimetílico del ácido (R*)-2-[1-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,65 (3H, s), 3,76-3,79 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,98 (3H, s), 4,14-4,19 (1H, m), 4,79-4,91 (2H, m), 6,77-6,84 (2H, m).
2-7		éster dimetílico del ácido (R*)-2-[1-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,61 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,92 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,30-4,37 (1H, m), 4,83-4,91 (2H, m), 6,69 (1H, dd, J = 11,0, 7,3 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 11,0, 7,3 Hz).
2-8		éster dimetílico del ácido (-)-(R*)-2-[1-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,57 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,63-4,70 (1H, m), 4,81 (1H, dd, J = 13,1, 10,1 Hz), 4,91 (1H, dd, J = 13,1, 4,7 Hz), 6,41-6,47 (2H, m). [α] _D ²⁴ = -25 (c 0,11, EtOH)
2-9		éster dimetílico del ácido (R*)-2-[1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,17 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,59 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,81 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,14-4,20 (1H, m), 4,55 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,78-4,90 (2H, m), 6,70 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,05 (1H, s).
2-10		éster dimetílico del ácido (-)-(R*)-2-[1-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,13 (2H, t, J = 8,9 Hz), 3,58 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,96 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,29-4,35 (1H, m), 4,59 (2H, t, J = 8,9 Hz), 4,87 (2H, d, J = 7,3 Hz), 6,48 (1H, d, J = 11,6 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,3 Hz). [α] _D ²⁶ = -20 (c 0,31, EtOH)

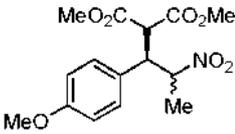
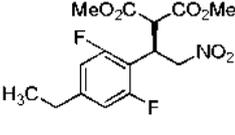
[Tabla 8]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
2-11		éster dimetílico del ácido (R*)-2-[1-(7-fluorocroman-6-il)-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,92-1,98 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,58 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,14 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,30 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,87 (2H, d, J = 7,3 Hz), 6,48 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,6 Hz).
2-12		éster dimetílico del ácido (S*)-2-[1-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,66 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,62-4,67 (1H, m), 4,89 (1H, dd, J = 14,1, 4,3 Hz), 5,09 (1H, dd, J = 14,1, 9,5 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 11,0, 2,4 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,4 Hz).
2-13		éster dimetílico del ácido (S*)-2-[1-(5-metoxitiofen-2-il)-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,70 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,31-4,36 (1H, m), 4,81-4,89 (2H, m), 5,98 (1H, d, J = 4,2 Hz), 6,55 (1H, d, J = 4,2 Hz).

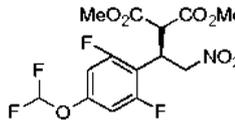
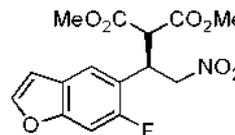
(continuación)

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
2-14		éster dimetílico del ácido (R*)-2-[1-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,58 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,92 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,62-4,69 (1H, m), 4,80 (1H, dd, J = 12,8, 10,4 Hz), 4,91 (1H, dd, J = 12,8, 4,9 Hz), 5,79 (1H, s a), 6,35-6,41 (2H, m).
2-15		éster dimetílico del ácido (R*)-2-[1-[4-(metiltio)fenil]-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,45 (3H, s), 3,59 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,17-4,23 (1H, m), 4,81-4,92 (2H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz).

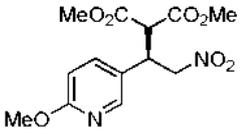
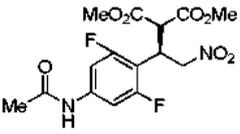
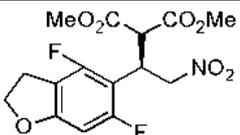
[Tabla 9]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
2-16		éster dimetílico del ácido 2-[(1R*)-1-(4-metoxifenil)-2-nitropropil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,35 (0,6H, d, J = 6,7 Hz), 1,42 (2,4H, d, J = 6,7 Hz), 3,40-3,52 (6H, m), 3,72-4,41 (5H, m), 5,01-5,15 (1H, m), 6,80-7,40 (4H, m).
2-17		éster dimetílico del ácido (R*)-2-[1-(4-etil-2,6-difluorofenil)-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,20 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,60 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,55 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,68-4,75 (1H, m), 4,84 (1H, dd, J = 13,4, 9,8 Hz), 4,93 (1H, dd, J = 13,4, 4,9 Hz), 6,73 (2H, dd, J = 14,1,4,3 Hz).

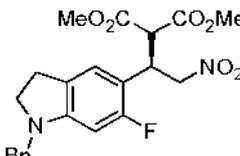
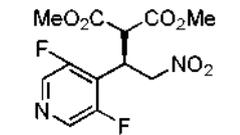
[Tabla 10]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
2-18		éster dimetílico del ácido (R*)-2-[1-[4-(difluorometoxi)-2,6-difluorofenil]-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,58 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,71 (1H, dt, J = 10,3, 4,2 Hz), 4,82 (1H, dd, J = 13,3, 10,3 Hz), 4,93 (1H, dd, J = 13,3, 4,2 Hz), 6,50 (1H, t, J = 72,6 Hz), 6,69-6,74 (2H, m).
2-19		éster dimetílico del ácido (R*)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorofenil)-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,57 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,92 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,96 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,66 (1H, td, J = 10,2, 4,8 Hz), 4,81 (1H, dd, J = 13,0, 10,2 Hz), 4,91 (1H, dd, J = 13,0, 4,8 Hz), 6,39-6,45 (2H, m).
2-20		éster dimetílico del ácido (R*)-2-[1-[4-(dimetilamino)-2,6-difluorofenil]-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,92 (6H, s), 3,57 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,92 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,62 (1H, td, J = 10,4, 5,1 Hz), 4,80 (1H, t, J = 11,3 Hz), 4,89 (1H, dd, J = 12,8, 4,9 Hz), 6,13 (2H, d, J = 12,8 Hz).
2-21		éster dimetílico del ácido (R*)-2-[1-(6-fluorobenzofuran-5-il)-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,54 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,06 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,49-4,55 (1H, m), 4,95 (1H, dd, J = 13,2, 5,2 Hz), 4,99 (1H, dd, J = 13,2, 8,9 Hz), 6,71-6,72 (1H, m), 7,25 (1H, d, J = 12,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz)

[Tabla 11]

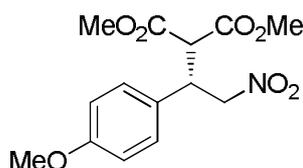
n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
2-22		éster dimetílico del ácido (R*)-2-[1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,62 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,91 (3H, s), 4,17-4,23 (1H, m), 4,80-4,93 (2H, m), 6,71 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,4 Hz).
2-23		éster dimetílico del ácido (R*)-2-[1-(4-acetamida-2,6-difluorofenil)-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,18 (3H, s), 3,57 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,66-4,73 (1H, m), 4,82 (1H, dd, J = 13,1, 10,1 Hz), 4,92 (1H, dd, J = 13,1, 4,9 Hz), 7,16 (2H, d, J = 10,2 Hz), 7,25 (1H, s a),
2-24		éster dimetílico del ácido (R*)-2-(1-{4-[(<i>terc</i> -butoxicarbonil)(metil)amino]-2,6-difluorofenil}-2-nitroetil)malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,48 (9H, s), 3,23 (3H, s), 3,58 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,67-4,75 (1H, m), 4,83 (1H, dd, J = 13,4, 9,8 Hz), 4,93 (1H, dd, J = 13,4, 4,9 Hz), 6,92 (2H, d, J=10,4 Hz).
2-25		éster dimetílico del ácido (R*)-2-[1-(4,6-difluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,20 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,58 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,92 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,62-4,69 (3H, m), 4,80 (1H, dd, J = 12,8, 9,8 Hz), 4,90 (1H, dd, J = 12,8, 4,9 Hz), 6,34 (1H, d, J = 9,8 Hz).

[Tabla 12]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
2-26		éster dimetílico del ácido 2-((1R*)-1-{1-[(<i>terc</i> -butildimetilsilil)oxi]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}-2-nitroetil)malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 0,14 (3H, s), 0,16 (3H, s), 0,94 (9H, d, J = 1,2 Hz), 1,85-1,95 (1H, m), 2,39-2,46 (1H, m), 2,64-2,72 (1H, m), 2,84-2,90 (1H, m), 3,50 (1,5H, s), 3,60 (1,5H, s), 3,76 (1,5H, s), 3,77 (1,5H, s), 3,98 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 4,36-4,45 (1H, m), 4,87-4,97 (2H, m), 5,15-5,19 (1H, m), 6,93-6,97 (1H, m), 7,01-7,04 (1H, m).
2-27		éster dimetílico del ácido (R*)-2-[1-(1-bencil-6-fluoroindolin-5-il)-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,89 (2H, t, J = 8,5 Hz), 3,37 (2H, t, J = 8,5 Hz), 3,60 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,20 (2H, s), 4,28 (1H, dt, J = 9,7, 7,3 Hz), 4,85 (2H, d, J = 7,3 Hz), 6,11 (1H, d, J = 12,1 Hz), 6,82 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,28-7,36 (5H, m).
2-28		éster dimetílico del ácido (R*)-2-[1-(3,5-difluoropiridin-4-il)-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,60 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,96 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,76 (1H, td, J = 9,9, 4,5 Hz), 4,88 (1H, dd, J = 13,8, 10,1 Hz), 4,97 (1H, dd, J = 13,8, 4,6 Hz), 8,36 (2H, s).

5 <Ejemplo de Referencia 3-1>

[Fórmula Química 44]



Éster dimetílico de ácido (+)-(S*)-2-[1-(4-metoxifenil)-2-nitroetil]malónico

- 5 Se usó bis[(R,R)-N,N'-dibencilciclohexan-1,2-diamin]bromuro de níquel (II) como catalizador en lugar de bis[(S,S)-N,N'-dibencilciclohexan-1,2-diamin]bromuro de níquel (II), y se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 2-1 para obtener el compuesto del título.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,57 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,16-4,22 (1H, m), 4,83 (1H, dd, J = 12,7, 9,1 Hz), 4,89 (1H, dd, J = 12,7, 5,1 Hz), 6,84 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9,1 Hz).
 10 [α]_D²⁵ = +14 (c 0,26, EtOH)

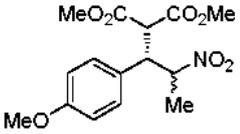
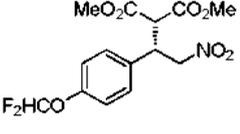
Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 3-1 usando el nitroestireno correspondiente para obtener los siguientes Ejemplos de Referencia 3-2 a 3-8.

- 15 Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en las Tablas 13 a 14.

[Tabla 13]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
3-2		éster dimetílico del ácido (S*)-2-[2-nitro-1-feniletil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,57 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,87 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,22-4,28 (1H, m), 4,85-4,95 (2H, m), 7,22-7,35 (5H, m).
3-3		éster dimetílico del ácido (S*)-2-[1-(3-metoxifenil)-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,60 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,18-4,25 (1H, m), 4,84-4,94 (2H, m), 6,75-6,83 (3H, m), 7,23 (1H, t, J = 7,9 Hz).
3-4		éster dimetílico del ácido (S*)-2-[1-(2-metoxifenil)-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,49 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,16 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,34-4,41 (1H, m), 4,86 (1H, dd, J = 13,0, 4,8 Hz), 5,01 (1H, dd, J = 13,0, 9,6 Hz), 6,84-6,88 (2H, m), 7,12 (1H, dd, J = 7,6, 1,8 Hz), 7,21-7,26 (1H, m).
3-5		éster dimetílico del ácido (+)-(S*)-2-[1-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,57 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,63-4,70 (1H, m), 4,81 (1H, dd, J = 13,1, 10,1 Hz), 4,91 (1H, dd, J = 13,1, 4,7 Hz), 6,41-6,47 (2H, m). [α] _D ²⁴ = +15 (c 0,07, EtOH)
3-6		éster dimetílico del ácido (R*)-2-[1-(5-metoxitiofen-2-il)-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,70 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,31-4,36 (1H, m), 4,81-4,89 (2H, m), 5,98 (1H, d, J = 4,2 Hz), 6,55 (1H, d, J = 4,2 Hz).

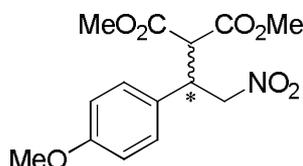
[Tabla 14]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
3-7		éster dimetílico del ácido 2-[(1S*)-1-(4-metoxifenil)-2-nitropropil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,35 (0,6H, d, J = 6,7 Hz), 1,42 (2,4H, d, J = 6,7 Hz), 3,40-3,52 (6H, m), 3,72-4,41 (5H, m), 5,01-5,15 (1H, m), 6,80-7,40 (4H, m).
3-8		éster dimetílico del ácido (S*)-2-[1-(4-difluorometoxi)fenil]-2-nitroetil]malónico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,59 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,22-4,28 (1H, m), 4,82-4,94 (2H, m), 6,49 (1H, t, J = 73,6 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz).

<Ejemplo de Referencia 4-1>

5

[Fórmula Química 45]



Éster dimetílico de ácido (±)-2-[1-(4-metoxifenil)-2-nitroetil]malónico

10

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 2-1 usando (±)-bis[N,N'-dibencilciclohexan-1,2-diamin]bromuro de níquel (II) como catalizador en lugar de bis[(S,S)-N,N'-dibencilciclohexan-1,2-diamin]bromuro de níquel (II) para obtener el compuesto del título.

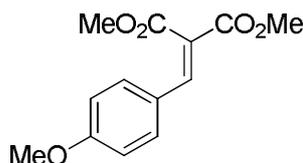
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,57 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,16-4,22 (1H, m), 4,83 (1H, dd, J = 12,7, 9,1 Hz), 4,89 (1H, dd, J = 12,7, 5,1 Hz), 6,84 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9,1 Hz).

15

<Ejemplo de Referencia 5-1>

20

[Fórmula Química 46]



Éster dimetílico de ácido 2-(4-metoxibenciliden)malónico

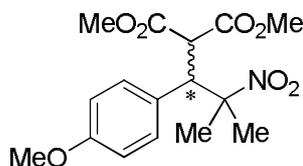
Se añadieron piperidina (0,4 ml) y ácido acético (0,47 ml) a una solución de p-anisaldehído (5,0 ml) y éster dimetílico de ácido malónico (4,7 ml) en benceno (0,9 ml) en una atmósfera de argón, para producir una solución de reacción. La solución de reacción se calentó a reflujo con un aparato Dean-Stark durante 3 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 mol/l, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 4 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9,5 g).

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,83 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,87 (3H, s), 6,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,71 (s, 1H).

35 <Ejemplo de Referencia 6-1>

[Fórmula Química 47]

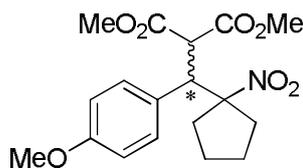


5 Éster dimetílico de ácido (±)-2-[1-(4-metoxifenil)-2-metil-2-nitropropil]malónico

Se añadieron 2-nitropropano (0,14 ml) y fluoruro de potasio unido a alúmina (KF/Al₂O₃) (400 mg) a una solución de éster dimetílico de ácido 2-(4-metoxibenciliden)malónico (250 mg) en sulfóxido de dimetilo (0,8 ml) en una atmósfera de argón, para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y media. Se añadió éter dietílico a la solución de reacción, el material insoluble se retiró mediante filtración, y la solución se lavó con agua y salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 4 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (298 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (3H, s), 1,64 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,22 (2H, s), 6,81 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,10 (2H, d, J = 9,1 Hz).

<Ejemplo de Referencia 6-2>

[Fórmula Química 48]

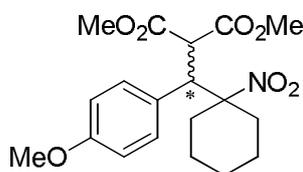


20 Éster dimetílico de ácido (±)-2-[(4-metoxifenil)-(1-nitrociclopentil)metil]malónico

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 6-1 usando nitrociclopentano en lugar de 2-nitropropano para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,43-1,86 (6H, m), 2,33-2,42 (1H, m), 2,45-2,53 (1H, m), 3,35 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,14 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,31 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,04 (2H, d, J = 9,1 Hz).

30 <Ejemplo de Referencia 6-3>

[Fórmula Química 49]



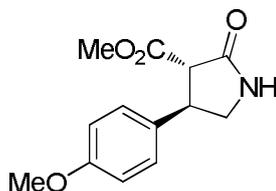
35 Éster dimetílico de ácido (±)-2-[(4-metoxifenil)-(1-nitrociclohexil)metil]malónico

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 6-1 usando nitrociclohexano en lugar de 2-nitropropano para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,10-1,17 (2H, m), 1,22-1,68 (6H, m), 2,35-2,44 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 10,9 Hz), 4,32 (1H, d, J = 10,9 Hz), 6,79 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,02 (2H, d, J = 7,9 Hz).

<Ejemplo de Referencia 7-1>

45

[Fórmula Química 50]



5 Éster metílico de ácido (-)-(3S*,4R*)-4-(4-Metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

Se añadió hexahidrato de cloruro de níquel (II) (1,3 g) a una solución de éster dimetílico de ácido (R*)-2-[1-(4-metoxifenil)-2-nitroetil]malónico (1,7 g) en metanol (110 ml) en una atmósfera de argón, para producir una solución de reacción. A la solución de reacción se le añadió borohidruro de sodio (1,03 g) en varias porciones en enfriamiento con hielo, y la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con agua y salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto en bruto se lavó con etanol-éter diisopropílico, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (840 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,40 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,53 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,76-3,81 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,08 (1H, c, J = 8,9 Hz), 5,85 (1H, s a), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz).
[α]_D²⁵ = -96 (c 0,19, EtOH)

20 Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 7-1 usando el compuesto nitro correspondiente para obtener los siguientes Ejemplos de Referencia 7-2 a 7-42. Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en las Tablas 15 a 25.

[Tabla 15]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
7-2		éster metílico del ácido (3S*,4R*)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,38 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,50 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,76-3,81 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,06 (1H, c, J = 8,8 Hz), 5,94 (1H, s a), 6,90-7,01 (3H, m).

25

[Tabla 16]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
7-3		éster metílico del ácido (3S*,4R*)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,44 (1H, dd, J = 9,7, 7,9 Hz), 3,68 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,75-3,79 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,22 (1H, c, J = 8,9 Hz), 6,15 (1H, s), 6,62-6,68 (2H, m), 7,15 (1H, t, J = 8,5 Hz).
7-4		éster metílico del ácido (3S*,4R*)-4-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,35-3,41 (1H, m), 3,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,79 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,89 (1H, t, J = 8,6 Hz), 4,47 (1H, c, J = 7,9 Hz), 5,70 (1H, s a), 6,82 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,20 (2H, t, J = 8,6 Hz).
7-5		éster metílico del ácido (3S*,4R*)-4-(4-metoxi-2-metilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,36 (3H, s), 3,29-3,36 (1H, m), 3,57 (1H, d, J = 9,1 Hz), 3,76-3,81 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,31 (1H, c, J = 8,4 Hz), 6,09 (1H, s a), 6,73 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 8,5, 3,0 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,5 Hz).

(continuación)

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
7-6		éster metílico del ácido (3S*,4R*)-4-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,37 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,47 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,77- 3,81 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,98 (3H, s) 4,05 (1H, c, J = 8,8 Hz), 5,69 (1H, s a), 6,78- 6,85 (2H, m).
7-7		éster metílico del ácido (3S*,4R*)-4-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,42 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,62 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,75-3,81 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,87 (3H, s) 4,20 (1H, c, J = 8,9 Hz), 6,14 (1H, s a) 6,71 (1H, dd, J = 11,0, 7,3 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 11,0, 7,3 Hz).

[Tabla 17]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
7-8		éster metílico del ácido (-)-(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,51 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,64-3,70 (1H, m), 3,78 (6H, s), 3,78-3,81 (1H, m), 4,46 (1H, c, J = 9,4 Hz), 6,24 (1H, s a), 6,43-6,50 (2H, m). [α] _D ²³ = -120 (c 0,11, EtOH)
7-9		éster metílico del ácido (3S*,4R*)-4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,20 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,38 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,53 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,77 (1H, t, J = 9,0 Hz), 3,78 (3H, s) 4,06 (1H, c, J = 9,0 Hz), 4,57 (2H, t, J = 8,8 Hz), 5,94 (1H, s a), 6,74 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,09 (1H, s).
7-10		éster metílico del ácido (-)-(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,15 (2H, t, J = 8,9 Hz), 3,41 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,66 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,74-3,79 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,19 (1H, c, J = 8,6 Hz), 4,61 (2H, t, J = 8,9 Hz), 5,68 (1H, s a), 6,52 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,03 (1H, d, J = 7,9 Hz). [α] _D ²⁶ = -121 (c 0,20, EtOH)
7-11		éster metílico del ácido (3S*,4R*)-4-(7-fluorocroman-6-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,94-2,01 (2H, m), 2,71 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,42 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,67 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,73-3,78 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,11-4,17 (3H, m), 5,68 (1H, s a), 6,52 (1H, d, J = 11,6 Hz), 6,87 (1H, d, J = 7,9 Hz).

[Tabla 18]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
7-12		éster metílico del ácido (3S*,4R*)-4-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,53 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,77-3,81 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,04 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,52 (1H, c, J = 8,8 Hz), 5,72 (1H, s a), 6,94 (1H, dd, J = 11,0, 2,4 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,4 Hz).

(continuación)

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
7-13		éster metílico del ácido (3S*,4R*)-4-(5-metoxifenil)-2-oxopiperidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,41 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,49 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,75-3,79 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,22 (1H, c, J = 9,1 Hz), 5,78 (1H, s a), 6,01 (1H, d, J = 4,2 Hz), 6,54 (1H, d, J = 4,2 Hz).
7-14		éster metílico del ácido (3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-2-oxopiperidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,25 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,52-3,59 (2H, m), 3,63 (3H, s), 4,12 (1H, c, J = 9,6 Hz), 6,43-6,49 (2H, m), 8,27 (1H, s), 10,41 (1H, s a).
7-15		éster metílico del ácido (3S*,4R*)-4-(4-metilfenil)-2-oxopiperidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,48 (3H, s), 3,41 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,54 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,78 (3H, s), 3,80 (1H, t, J = 8,9 Hz), 4,10 (1H, c, J = 8,9 Hz), 5,92 (1H, s a), 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz).
7-16		éster metílico del ácido (3S*,4R*,5S*)-4-(4-metoxifenil)-5-metil-2-oxopiperidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,67 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,60 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,80-3,90 (1H, m), 3,95-4,05 (2H, m), 6,88 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,21 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,21 (1H, s).

[Tabla 19]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
7-17		éster metílico del ácido (3S*,4R*,5R*)-4-(4-metoxifenil)-5-metil-2-oxopiperidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,27 (3H, d, J = 6,1 Hz), 3,49 (1H, dd, J = 10,9, 8,5 Hz), 3,63 (1H, d, J = 10,9 Hz), 3,68-3,73 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,80 (3H, s), 5,65 (1H, s), 6,89 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9,1 Hz).
7-18		éster metílico del ácido (3S*,4R*)-4-(4-etil-2,6-difluorofenil)-2-oxopiperidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,22 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,62 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,53 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,68 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,78 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,52 (1H, c, J = 9,8 Hz), 6,03 (1H, s a), 6,75 (2H, dd, J = 12,2, 3,1 Hz).
7-19		éster metílico del ácido (3R*,4S*)-2-oxo-4-fenilpiperidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,44 (1H, dd, J = 9,7, 8,5 Hz), 3,59 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,79 (3H, s), 3,80-3,85 (1H, m), 4,14 (1H, c, J = 8,9 Hz), 5,82 (1H, s a), 7,25-7,38 (5H, m).
7-20		éster metílico del ácido (+)-(3R*,4S*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopiperidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,40 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,53 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,76-3,81 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,08 (1H, c, J = 8,9 Hz), 5,85 (1H, s a), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz). [α] _D ²⁵ = +89 (c 0,16, EtOH)

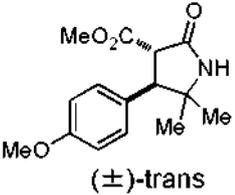
[Tabla 20]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
7-21		éster metílico del ácido (3R*,4S*)-4-(3-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,43 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,59 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,79 (3H, s), 3,79-3,84 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,05-4,15 (1H, m), 6,05-6,25 (1H, a), 6,76-6,86 (3H, m), 7,27 (1H, t, J = 8,0 Hz).
7-22		éster metílico del ácido (3R*,4S*)-4-(2-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,49 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,73 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,77 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,84 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,26 (1H, c, J = 8,5 Hz), 5,85 (1H, s a), 6,89-6,95 (2H, m), 7,20 (1H, dd, J = 7,3, 1,8 Hz), 7,27-7,30 (1H, m).
7-23		éster metílico del ácido (+)-(3R*,4S*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,51 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,64-3,70 (1H, m), 3,78 (6H, s), 3,78-3,81 (1H, m), 4,46 (1H, c, J = 9,4 Hz), 6,24 (1H, s a), 6,43-6,50 (2H, m). [α] _D ²⁴ = +105 (c 0,09, EtOH)
7-24		éster metílico del ácido (3R*,4S*,5R*)-4-(4-metoxifenil)-5-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,67 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,60 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,80-3,90 (1H, m), 3,95-4,05 (2H, m), 6,88 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,21 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,21 (1H, s).
7-25		éster metílico del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-(4-metoxifenil)-5-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,27 (3H, d, J = 6,1 Hz), 3,49 (1H, dd, J = 10,9, 8,5 Hz), 3,63 (1H, d, J 10,9 Hz), 3,68-3,73 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,80 (3H, s), 5,65 (1H, s), 6,89 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9,1 Hz).

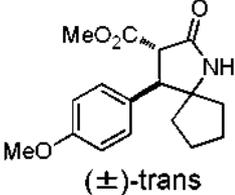
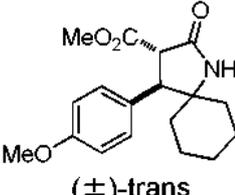
[Tabla 21]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
7-26		éster metílico del ácido (3R*,4R*)-4-(5-metoxitiofen-2-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,41 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,49 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,75-3,79 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,22 (1H, c, J = 9,1 Hz), 5,78 (1H, s), 6,01 (1H, d, J = 4,2 Hz), 6,54 (1H, d, J = 4,2 Hz).
7-27		éster metílico del ácido (3R*,4S*)-4-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,39-3,44 (1H, m), 3,54 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,80 (3H, s), 3,80 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,12 (1H, c, J = 8,8 Hz), 5,98 (1H, s a), 6,50 (1H, t, J = 73,6 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,22-7,26 (2H, m).
7-28		éster metílico del ácido (±)-trans-4-[4-metoxifenil]-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,40 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,53 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,76-3,81 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,08 (1H, c, J = 8,9 Hz), 5,85 (1H, s a), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz).

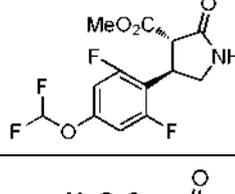
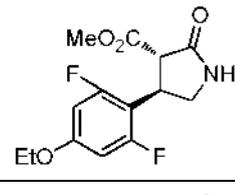
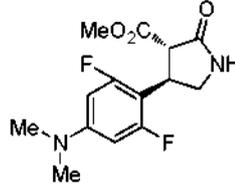
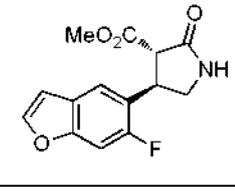
(continuación)

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
7-29	 <p>(±)-trans</p>	éster metílico del ácido (±)-trans-4-(4-metoxifenil)-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 0,92 (3H, s), 1,39 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,80 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,81 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 12,1 Hz), 5,90 (1H, s), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz).

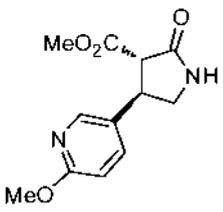
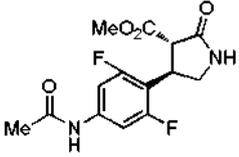
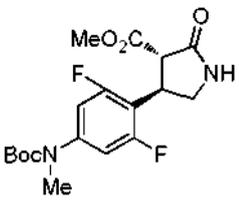
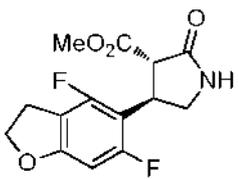
[Tabla 22]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
7-30	 <p>(±)-trans</p>	éster metílico del ácido (±)-trans-4-(4-metoxifenil)-2-oxo-1-azaespiro[4,4]nonano-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 81,21-1,67 (6H, m), 1,77-1,85 (1H, m), 1,88-1,95 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,97 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,01 (1H, s a), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,6 Hz).
7-31	 <p>(±)-trans</p>	éster metílico del ácido (±)-trans-4-(4-metoxifenil)-2-oxo-1-azaespiro[4,5]decano-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 0,78-0,89 (1H, m), 0,92-1,07 (1H, m), 1,16-1,34 (2H, m), 1,41-1,51 (2H, m), 1,52-1,80 (4H, m), 3,69 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,72 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 12,1 Hz), 6,22 (1H, s a), 6,88 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,15 (2H, d, J = 9,1 Hz).

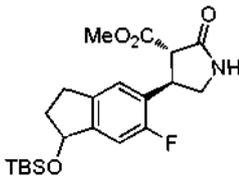
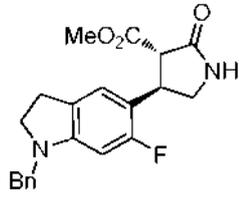
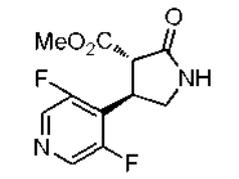
[Tabla 23]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
7-32		éster metílico del ácido (3S*,4R*)-4-[4-(difluorometoxi)-2,6-difluorofenil]-2-oxopiperidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,52 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,68-3,73 (1H, m), 3,79-3,82 (4H, m), 4,49-4,56 (1H, m), 6,27 (1H, a), 6,51 (1H, t, J = 72,1 Hz), 6,72-6,78 (2H, m).
7-33		éster metílico del ácido (3S*,4R*)-4-(4-etoxi-2,6-difluorofenil)-2-oxopiperidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,51 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,67 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,78 (3H, s), 3,79 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,98 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,42-4,49 (1H, m), 6,33 (1H, s), 6,42-6,48 (2H, m).
7-34		éster metílico del ácido (3S*,4R*)-4-[4-(dimetilamino)-2,6-difluorofenil]-2-oxopiperidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,93 (6H, s), 3,50 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,64 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,77-3,80 (4H, m), 4,42 (1H, c, J = 9,6 Hz), 5,83 (1H, s), 6,18 (2H, d, J = 12,2 Hz).
7-35		éster metílico del ácido (3S*,4R*)-4-(6-fluorobenzofuran-5-il)-2-oxopiperidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,50 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,78 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,79 (3H, s), 3,86 (1H, t, J = 8,9 Hz), 4,34-4,40 (1H, m), 6,04 (1H, s), 6,74 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,25-7,28 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,63 (1H, d, J = 1,5 Hz).

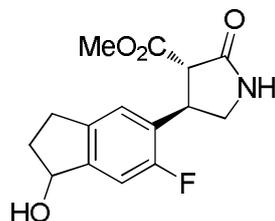
[Tabla 24]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
7-36		éster metílico del ácido (3S*,4R*)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,39 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,51 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,80 (3H, s), 3,78-3,83 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,05-4,11 (1H, m), 6,23 (1H, s), 6,76 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 8,08 (1H, d, J = 2,4 Hz).
7-37		éster metílico del ácido (3S*,4R*)-4-(4-acetamida-2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,19 (3H, s), 3,52 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,66-3,72 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,78-3,81 (1H, m), 4,50 (1H, c, J = 9,4 Hz), 5,88 (1H, s), 7,17 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,32 (1H, s).
7-38		éster metílico del ácido (3S*,4R*)-4-{4-[(<i>tert</i> -butoxicarbonil)(metil)amino]-2,6-difluorofenil}-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,49 (9H, s), 3,25 (3H, s), 3,53 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,66-3,72 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,82 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,52 (1H, c, J = 9,4 Hz), 5,99 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 10,4 Hz).
7-39		éster metílico del ácido (3S*,4R*)-4-(4,6-difluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,21 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,50 (1H, dd, J = 11,6, 6,7 Hz), 3,66 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,77-3,80 (4H, m), 4,46 (1H, c, J = 9,4 Hz), 4,65 (2H, t, J = 8,6 Hz), 6,16 (1H, s), 6,37 (1H, d, J = 10,4 Hz).

[Tabla 25]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
7-40		éster metílico del ácido (3S*,4R*)-4-{1-[(<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 0,14 (3H, s), 0,17 (3H, s), 0,94 (9H, s), 1,87-1,97 (1H, m), 2,41-2,49 (1H, m), 2,67-2,75 (1H, m), 2,91 (1H, dd, J = 15,9, 6,7 Hz), 3,41-3,46 (1H, m), 3,68-3,72 (1H, m), 3,75-3,81 (4H, m), 4,22-4,29 (1H, m), 5,20 (1H, t, J = 7,0 Hz), 5,82 (1H, s), 6,98 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,07 (1H, d, J = 6,7 Hz).
7-41		éster metílico del ácido (3S*,4R*)-4-(1-bencil-6-fluoroindolin-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,93 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,37-3,43 (3H, m), 3,65 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,70-3,75 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,11-4,19 (1H, m), 4,22 (2H, s), 5,81 (1H, a), 6,16 (1H, d, J = 11,6 Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28-7,36 (5H, m).
7-42		éster metílico del ácido (3S*,4R*)-4-(3,5-difluoropiridin-4-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,56 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,76-3,85 (5H, m), 4,60 (1H, c, J = 9,2 Hz), 5,91 (1H, s), 8,37 (2H, s).

[Fórmula Química 51]



5 Éster metílico de ácido (3S*,4R*)-4-(6-fluoro-1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

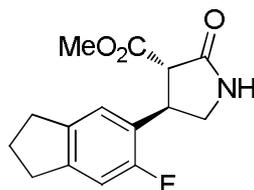
Se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l (15 ml) a una solución de éster metílico de ácido (3S*,4R*)-4-{1-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (2,0 g) en tetrahidrofurano (25 ml) en una atmósfera de argón para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con agua y salmuera en forma sucesiva y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1 seguido por 1 : 4), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (1,37 g).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,80 (1H, dd, J = 7,3, 4,3 Hz), 1,92-2,01 (1H, m), 2,49-2,57 (1H, m), 2,73-2,81 (1H, m), 2,96-3,03 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,70 (1H, dd, J = 9,5, 2,1 Hz), 3,78-3,83 (4H, m), 4,27 (1H, c, J = 8,8 Hz), 5,21 (1H, c, J = 6,3 Hz), 5,87 (1H, s), 7,11 (1H, d, J = 4,3 Hz), 7,13 (1H, s).

<Ejemplo de Referencia 7-44>

20

[Fórmula Química 52]



25 Éster metílico de ácido (3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

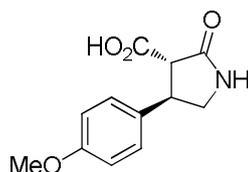
Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (100 mg) a una solución de éster metílico de ácido (3S*,4R*)-4-(6-fluoro-1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (200 mg) en metanol (5 ml) en una atmósfera de argón para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. La solución de reacción se filtró sobre Celite y se lavó con acetato de etilo. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro (170 mg).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,05-2,13 (2H, m), 2,83-2,89 (4H, m), 3,44 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,70 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,76-3,81 (4H, m), 4,25 (1H, c, J = 8,8 Hz), 5,67 (1H, s), 6,92 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,08 (1H, d, J = 6,7 Hz).

<Ejemplo de Referencia 8-1>

35

[Fórmula Química 53]



40 Ácido (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

Una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 mol/l (0,52 ml) se añadió a una solución de éster metílico de ácido (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (130 mg) en metanol (2,6 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l a la solución de reacción para acidificar la solución de reacción (pH: 1), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto en bruto se lavó con acetato de etilo-éter diisopropílico, para obtener el compuesto del

45

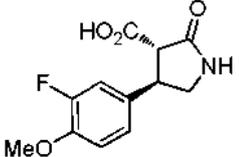
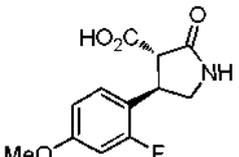
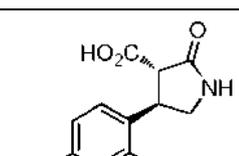
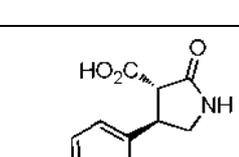
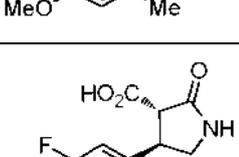
título en forma de un sólido de color blanco (112 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,16 (1H, t, J = 9,4 Hz), 3,42 (1H, d, J = 10,9 Hz), 3,55 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,72 (3H, s), 3,79 (1H, c, J = 9,5 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,03 (1H, s), 12,54 (1H, s a).

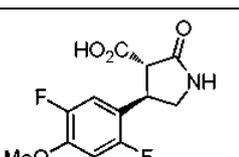
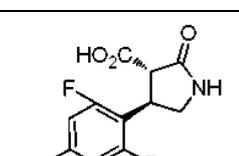
[α]_D²⁷ = -68 (c 0,15, EtOH)

5 Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 8-1 usando la sustancia éster correspondiente para obtener los siguientes Ejemplos de Referencia 8-2 a 8-41. Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en las Tablas 26 a 35.

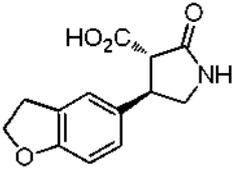
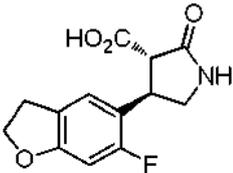
10 [Tabla 26]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
8-2		ácido (3S*,4R*)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,16 (1H, t, J = 9,4 Hz), 3,47 (1H, d, J = 10,9 Hz), 3,54 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,75-3,84 (1H, m), 3,80 (3H, s), 7,06-7,12 (2H, m), 7,24-7,28 (1H, m), 8,05 (1H, s), 12,65 (1H, s a).
8-3		ácido (3S*,4R*)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,18 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,48 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,55 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,74 (3H, s), 4,00 (1H, c, J = 10,3), 6,75-6,83 (2H, m), 7,37 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,09 (1H, s), 12,66 (1H, s a).
8-4		ácido (3S*,4R*)-4-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,11 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,54-3,61 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,20 (1H, c, J = 9,0 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 8,9, 2,8 Hz), 7,02 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,10 (1H, s), 12,67 (1H, s a).
8-5		ácido (3S*,4R*)-4-(4-metoxi-2-metilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,28 (3H, s), 3,08 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,44 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,55 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,70 (3H, s), 3,97-4,04 (1H, m), 6,72-6,76 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,04 (1H, s), 12,61 (1H, s a).
8-6		ácido (3S*,4R*)-4-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,15 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,52-3,57 (2H, m), 3,83 (1H, c, J = 9,6 Hz), 3,88 (3H, s), 7,15-7,22 (2H, m), 8,08 (1H, s), 12,68 (1H, s a).

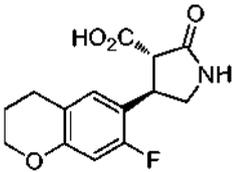
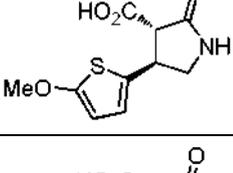
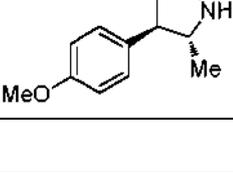
[Tabla 27]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
8-7		ácido (3S*,4R*)-4-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,18 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,49-3,55 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,02 (1H, c, J = 9,5 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 12,2, 7,3 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 12,2, 7,3 Hz), 8,11 (1H, s), 12,67 (1H, s a).
8-8		ácido (-)-(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,25 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,43 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,56 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,76 (3H, s), 4,14 (1H, c, J = 9,4 Hz), 6,73-6,80 (2H, m), 8,20 (1H, s), 12,77 (1H, s a). [α] _D ²³ = -121 (c 0,10, EtOH)

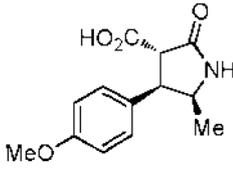
(continuación)

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
8-9		ácido (3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,10-3,17 (3H, m), 3,41 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,53 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,77 (1H, c, J = 9,6 Hz), 4,48 (2H, t, J = 8,6 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (1H, s), 8,03 (1H, s), 12,62 (1H, s a).
8-10		ácido (-)-(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,09-3,19 (3H, m), 3,46 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,52 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,94-4,03 (1H, m), 4,55 (2H, t, J = 8,6 Hz), 6,65 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,09 (1H, s), 12,65 (1H, s a). [α] _D ²⁷ = -114 (c 0,30, EtOH)

[Tabla 28]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
8-11		ácido (3S*,4R*)-4-(7-fluorocroman-6-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,84-1,90 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,16 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,45 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,52 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,94 (1H, c, J = 9,4 Hz), 4,10 (2H, t, J = 5,2 Hz), 6,56 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,08 (1H, s), 12,67 (1H, s a).
8-12		ácido (3S*,4S*)-4-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,28 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,60-3,66 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,21 (1H, c, J = 9,0 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 11,6, 2,4 Hz), 8,06 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 2,4 Hz), 12,70 (1H, s a).
8-13		ácido (3S*,4S*)-4-(5-metoxitiofen-2-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,18 (1H, t, J = 9,4 Hz), 3,30 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,55-3,59 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,91 (1H, c, J = 10,3), 6,12 (1H, d, J = 4,2 Hz), 6,59 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,08 (1H, s), 12,78 (1H, s a).
8-14		ácido (3S*,4R*,5R*)-4-(4-metoxifenil)-5-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,05 (3H, d, J = 6,1 Hz), 3,16 (1H, dd, J = 11,5, 9,1 Hz), 3,49-3,58 (2H, m), 3,72 (3H, s), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,11 (1H, s), 12,54 (1H, s).

[Tabla 29]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
8-15		ácido (3S*,4R*,5S*)-4-(4-metoxifenil)-5-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,66 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,72 (3H, s), 3,77 (1H, d, J = 10,9 Hz), 3,81-3,89 (1H, m), 3,94 (1H, dd, J = 10,9, 7,3 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,12 (1H, s), 12,61 (1H, s).

(continuación)

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
8-16		ácido (3S*,4R*)-4-(4-metilfenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,49 (3H, s), 3,22 (1H, t, J = 9,4 Hz), 3,50 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,62 (1H, t, J = 8,8 Hz), 3,86 (1H, c, J = 9,5 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,10 (1H, s a).
8-17		ácido (3S*,4R*)-4-(4-etil-2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,15 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,59 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,27 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,46 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,58 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,20 (1H, c, J = 9,4 Hz), 6,99 (2H, dd, J = 12,8, 3,1 Hz), 8,22 (1H, s), 12,81 (1H, s a).
8-18		ácido (3R*,4S*)-4-fenil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,47 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,57 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,82 (1H, t, J = 9,1 Hz), 4,05 (1H, c, J = 9,4 Hz), 6,71 (1H, s), 7,24-7,37 (5H, m).
8-19		ácido (+)-(3R*,4S*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,16 (1H, t, J=9,4 Hz), 3,42 (1H, d, J = 10,9 Hz), 3,55 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,72 (3H, s), 3,79 (1H, c, J = 9,5 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,03 (1H, s), 12,54 (1H, s a). [α] _D ²⁵ = +99 (c 0,19, EtOH)

[Tabla 30]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
8-20		ácido (3R*,4S*)-metil-4-(3-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,46 (1H, t, J = 9,4 Hz), 3,56 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,75-3,83 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,01 (1H, c, J = 9,4 Hz), 6,58 (1H, s), 6,79-6,89 (3H, m), 7,26 (1H, t, J = 8,0 Hz).
8-21		ácido (3R*,4S*)-metil-4-(2-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,58 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,71 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,86 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,06 (1H, t, J = 9,4 Hz), 6,31 (1H, s a), 6,91 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,93-6,98 (1H, m), 7,26-7,32 (2H, m).
8-22		ácido (+)-(3R*,4S*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,25 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,43 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,56 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,76 (3H, s), 4,14 (1H, c, J = 9,4 Hz), 6,73-6,80 (2H, m), 8,20 (1H, s), 12,77 (1H, s a). [α] _D ²³ = +120 (c 0,10, EtOH)

(continuación)

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
8-23		ácido (3R*,4S*,5S*)-4-(4-metoxifenil)-5-metil-2-oxopiperolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,05 (3H, d, J = 6,1 Hz), 3,16 (1H, dd, J = 11,5, 9,1 Hz), 3,49-3,58 (2H, m), 3,72 (3H, s), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,11 (1H, s), 12,54 (1H, s).
8-24		ácido (3R*,4S*,5R*)-4-(4-metoxifenil)-5-metil-2-oxopiperolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,66 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,72 (3H, s), 3,77 (1H, d, J = 10,9 Hz), 3,81-3,89 (1H, m), 3,94 (1H, dd, J = 10,9, 7,3 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,12 (1H, s), 12,61 (1H, s).

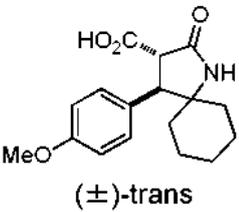
[Tabla 31]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
8-25		ácido (3R*,4R*)-4-(5-metoxitiofen-2-il)-2-oxopiperolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,18 (1H, t, J = 9,4 Hz), 3,30 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,55-3,59 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,91 (1H, c, J = 10,3), 6,12 (1H, d, J = 4,2 Hz), 6,59 (1H, d, J = 4,2 Hz), 8,08 (1H, s), 12,78 (1H, s a).
8-26		ácido (3R*,4S*)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-oxopiperolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,46 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,54 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,83 (1H, t, J = 9,4 Hz), 4,05 (1H, c, J = 9,4 Hz), 6,50 (1H, t, J = 73,9 Hz), 6,80 (1H, s), 7,13 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,31 (2H, d, J = 9,1 Hz).
8-27		ácido (±)-trans-4-(4-metoxifenil)-2-oxopiperolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,16 (1H, t, J = 9,4 Hz), 3,42 (1H, d, J = 10,9 Hz), 3,55 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,72 (3H, s), 3,79 (1H, c, J = 9,5 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,03 (1H, s), 12,54 (1H, s a).
8-28		ácido (±)-trans-4-(4-metoxifenil)-5,5-dimetil-2-oxopiperolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,78 (3H, s), 1,21 (3H, s), 3,50 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,73 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 12,1 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,09 (1H, s), 12,50 (1H, s a).

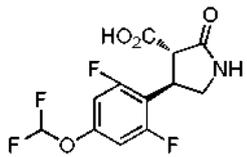
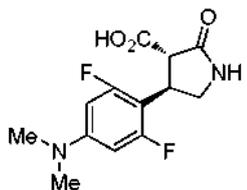
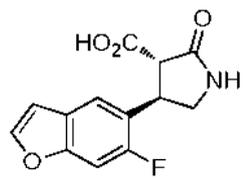
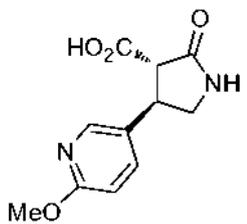
[Tabla 32]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
8-29		ácido (±)-trans-4-(4-metoxifenil)-2-oxo-1-azaespiro[4,4]nonano-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,00-1,81 (8H, m), 3,69 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,72 (3H, s), 3,88 (1H, d, J = 11,6 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,37 (1H, s), 12,48 (1H, s a).

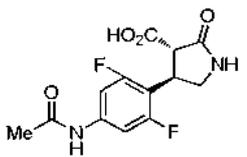
(continuación)

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
8-30		ácido (±)-trans-4-(4-metoxifenil)-2-oxo-1-azaespiro[4,5]decano-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 0,80-0,89 (1H, m), 0,94-1,09 (1H, m), 1,16-1,37 (2H, m), 1,41-1,49 (2H, m), 1,56-1,82 (4H, m), 3,55 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,81 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,72 (1H, s a), 6,90 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,15(2H, d, J = 9,1 Hz).

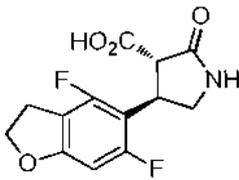
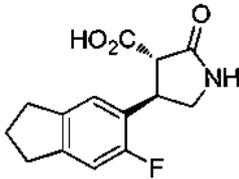
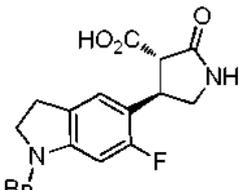
[Tabla 33]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
8-31		ácido (3S*,4R*)-4-[4-(difluorometoxi)-2,6-difluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,58 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,69-3,74 (1H, m), 3,82 (1H, d, J = 10,9 Hz), 4,35 (1H, dt, J = 10,3, 9,7 Hz), 6,26 (1H, a), 6,51 (1H, t, J = 72,1 Hz), 6,74-6,80 (2H, m).
8-32		ácido (3S*,4R*)-4-(4-etoxi-2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,29 (3H, t, J = 6,3 Hz), 3,24 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,42 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,56 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,03 (2H, c, J = 6,3 Hz), 4,14 (1H, ddd, J = 9,8, 9,2, 9,2 Hz), 6,74 (2H, d, J = 10,4 Hz), 8,19 (1H, s), 12,81 (1H, s).
8-33		ácido (3S*,4R*)-4-[4-(dimetilamino)-2,6-difluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,88 (6H, s), 3,21 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,37 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,50 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,08 (1H, c, J = 9,4 Hz), 6,36 (2H, d, J = 12,8 Hz), 8,11 (1H, s), 12,75 (1H, s).
8-34		ácido (3S*,4R*)-4-(6-fluorobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,32 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,52 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,63 (1H, t, J = 9,1 Hz), 4,09-4,16 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,56 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,71 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,06 (1H, s), 12,78 (1H, s a)
8-35		ácido (3S*,4R*)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,43-3,51 (2H, m), 3,82 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,93 (3H, s), 4,01 (1H, c, J = 9,4 Hz), 6,37 (1H, s a), 6,77 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,4 Hz).

[Tabla 34]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
8-36		ácido (3S*,4R*)-4-(4-acetamida-2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,05 (3H, s), 3,26 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,44 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,57 (1H, t, J = 9,5 Hz), 4,16 (1H, c, J = 9,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 11,0 Hz), 8,21 (1H, s), 10,30 (1H, s), 12,80 (1H, s a).

(continuación)

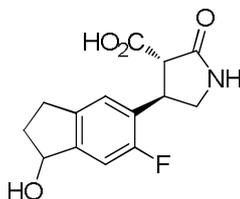
n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
8-37		ácido (3S*,4R*)-4-{4-[(<i>tert</i> -butoxicarbonil)(metil)amino]-2,6-difluorofenil}-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,49 (9H, s), 3,25 (3H, s), 3,58 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,70 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,84 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,34 (1H, c, J = 9,8 Hz), 6,16 (1H, s a), 6,94 (2H, d, J = 10,4 Hz).
8-38		ácido (3S*,4R*)-4-(4,6-difluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,17-3,26 (3H, m), 3,42 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,54 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,14 (1H, c, J = 9,6 Hz), 4,63 (2H, t, J = 8,6 Hz), 6,64 (1H, d, J = 11,0 Hz), 8,19 (1H, s), 12,53 (1H, s a).
8-39		ácido (3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,97-2,04 (2H, m), 2,76-2,84 (4H, m), 3,18 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,47 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,55 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,98-4,05 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,08 (1H, s), 12,71 (1H, s a).
8-40		ácido (3S*,4R*)-4-(1-bencil-6-fluoroindolin-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,93-2,97 (2H, m), 3,43-3,51 (3H, m), 3,68-3,78 (2H, m), 3,97 (1H, c, J = 9,2 Hz), 4,26 (2H, s), 6,15 (1H, a), 6,28 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,01 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,30-7,38 (5H, m).

[Tabla 35]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
8-41		ácido (3S*,4R*)-4-(3,5-difluoropiridin-4-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,28 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,43 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,64 (1H, t, J = 9,5 Hz), 4,30 (1H, c, J = 8,8 Hz), 8,18 (1H, s), 8,51 (2H, s), 13,00 (1H, s a).

5 <Ejemplo de Referencia 8-42>

[Fórmula Química 54]



10

Ácido (3S*,4R*)-4-(6-Fluoro-1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

15

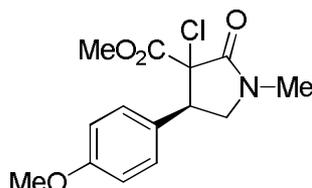
Una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 mol/l (0,44 ml) se añadió a una solución de éster metílico de ácido (3S*,4R*)-4-{1-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (180 mg) en metanol (0,88 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l a la solución de reacción para acidificar la solución de reacción (pH: 1), y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró, y el producto

en bruto se lavó con una mezcla de acetato de etilo y metanol con una relación de 6 : 1, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (110 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,74-1,81 (1H, m), 2,29-2,36 (1H, m), 2,61-2,69 (1H, m), 2,81-2,87 (1H, m), 3,19 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,49 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,56 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,04 (1H, c, J = 9,2 Hz), 4,99 (1H, c, J = 6,7 Hz), 5,32 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,06 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,30 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,11 (1H, s), 12,69 (1H, s a).

<Ejemplo de Referencia 9-1>

[Fórmula Química 55]



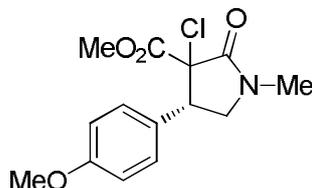
Éster metílico de ácido (4R*)-3-cloro-4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

Se añadió cloruro de sulfurilo (200 µl) a una solución de éster metílico de ácido (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (250 mg) en tetrahydrofurano (5 ml) en una atmósfera de argón para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la solución de reacción en enfriamiento con hielo, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 9 : 1 seguido por acetato de etilo), para obtener éster metílico de ácido (4R*)-3-cloro-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico como un compuesto intermediario.

A una solución del éster metílico de ácido (4R*)-3-cloro-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico obtenido (222 mg) en N,N-dimetilformamida (3,4 ml), se le añadió hidruro de sodio (56 mg, 60 % en aceite) en enfriamiento con hielo para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó durante 5 minutos, después se añadió yodometano (97 µl) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 9 : 1 seguido por acetato de etilo), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (184 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,07 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,61-3,65 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,88-3,99 (2H, m), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz).

<Ejemplo de Referencia 9-2>

[Fórmula Química 56]



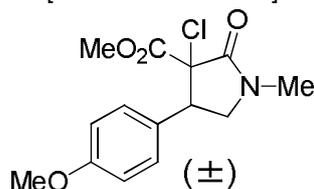
Éster metílico de ácido (4S*)-3-cloro-4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 9-1 usando éster metílico de ácido (+)-(3R*,4S*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico en lugar de éster metílico de ácido (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico para obtener el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,07 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,61-3,65 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,88-3,99 (2H, m), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz).

<Ejemplo de Referencia 9-3>

[Fórmula Química 57]



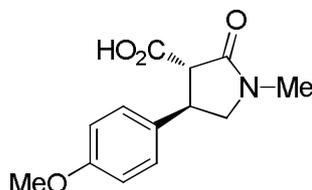
Éster metílico de ácido (±)-3-cloro-4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

- 5 Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 9-1 usando éster metílico de ácido (±)-trans-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico en lugar de éster metílico de ácido (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico para obtener el compuesto del título.
 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,07 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,61-3,65 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,88-3,99 (2H, m), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz).

<Ejemplo de Referencia 10-1>

[Fórmula Química 58]

15

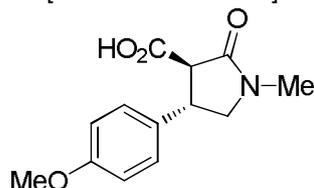


Ácido (3S*,4R*)-4-(4-Metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

- 20 Se añadieron zinc metálico (595 mg) y ácido acético (0,3 ml) a una solución de éster metílico de ácido (4R*)-3-cloro-4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (184 mg) en metanol (11 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se filtró sobre Celite para eliminar el material insoluble, y el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 mol/l y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano seguido por acetato de etilo : hexano = 1 : 1), para obtener éster metílico de ácido (3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico como compuesto intermediario.
- 25
- 30 Una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 mol/l (0,57 ml) se añadió a una solución del éster metílico de ácido (3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico obtenido (130 mg) en metanol (2,8 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 70 °C durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l a la solución de reacción para acidificar la solución de reacción (pH: 1), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto en bruto se lavó con acetato de etilo-éter diisopropílico, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (133 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,78 (3H, s), 3,27-3,34 (1H, m), 3,45 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,65 (1H, t, J = 8,8 Hz), 3,70-3,77 (1H, m), 3,72 (3H, s), 6,89 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 12,70 (1H, s a).

40 <Ejemplo de Referencia 10-2>

[Fórmula Química 59]

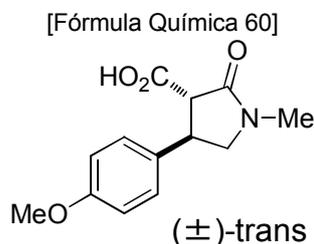


45 Ácido (3R*,4S*)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 10-1 usando éster metílico de ácido (4S*)-3-cloro-4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico en lugar de éster metílico de ácido (4R*)-3-cloro-4-(4-

metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico para obtener el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,78 (3H, s), 3,27-3,34 (1H, m), 3,45 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,65 (1H, t, J = 8,8 Hz), 3,70-3,77 (1H, m), 3,72 (3H, s), 6,89 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 12,70 (1H, s a).

5 <Ejemplo de Referencia 10-3>

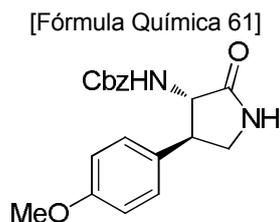


10 Ácido (±)-trans-4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 10-1 usando éster metílico de ácido (±)-3-Cloro-4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico en lugar de éster metílico de ácido (4R*)-3-cloro-4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico para obtener el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,78 (3H, s), 3,27-3,34 (1H, m), 3,45 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,65 (1H, t, J = 8,8 Hz), 3,70-3,77 (1H, m), 3,72 (3H, s), 6,89 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 12,70 (1H, s a).

15

<Ejemplo de Referencia 11-1>



20

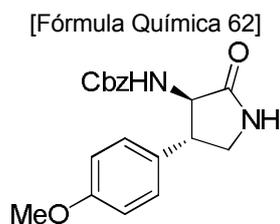
Éster bencílico de ácido (-)-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico

25 Se añadieron trietilamina (3,95 ml) y azida de difenilfosforilo (6,2 ml) a una solución de ácido (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (6,04 g) en tolueno (128 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La temperatura de reacción de la solución de reacción se elevó hasta 80°C, y la solución de reacción después se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadió alcohol bencílico (13,3 ml), y la solución de reacción se agitó a 120 °C durante 5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo seguido por acetato de etilo : metanol = 10 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,3 g).

30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,36 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,49-3,70 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,42 (1H, dd, J = 11,5, 8,5 Hz), 5,07 (2H, s), 5,16 (1H, s a), 5,98 (1H, s a), 6,89 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,22 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,20-7,40 (5H, m).

35

<Ejemplo de Referencia 11-2>



40

Éster bencílico de ácido (+)-[(3R*,4S*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico

45 Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 11-1 usando ácido (+)-(3R*,4S*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico en lugar de ácido (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico para obtener el compuesto del título.

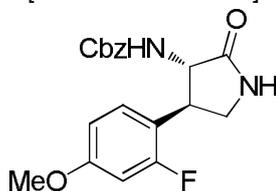
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,36 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,49-3,70 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,42 (1H, dd, J = 11,5, 8,5 Hz), 5,07 (2H, s), 5,16 (1H, s a), 5,98 (1H, s a), 6,89 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,22 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,20-7,40 (5H, m).

$[\alpha]_D^{27} = +81$ (c 0,16, EtOH)

<Ejemplo de Referencia 12-1>

5

[Fórmula Química 63]



Éster benílico de ácido (-)-[(3S*,4R*)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico

- 10 Se añadieron trietilamina (1,0 ml) y azida de difenilfosforilo (1,5 ml) a una solución de ácido (3S*,4R*)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (1,6 g) en una mezcla de tolueno (63 ml) y acetonitrilo (10 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La temperatura de reacción de la solución de reacción se elevó hasta 80 °C, y la solución de reacción después se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción, se le añadió alcohol benílico (3,3 ml), y la solución de reacción se agitó a 110 °C
- 15 durante 3,5 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 mol/l, agua, y salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1 seguido por acetato de etilo: metanol = 10 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (767 mg).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,40 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,63-3,82 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,62 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 5,07 (2H, s a), 5,16 (1H, s a), 6,01 (1H, s a), 6,58-6,73 (2H, m), 7,25-7,33 (6H, m).
 $[\alpha]_D^{24} = -134$ (c 0,16, EtOH)

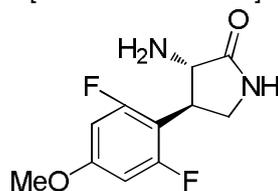
- 25 Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 12-1 usando el compuesto ácido carboxílico correspondiente para obtener los siguientes Ejemplos de Referencia 12-2 a 12-4. Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 36.

[Tabla 36]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
12-2		éster benílico del ácido (-)-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,48-3,62 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,80-3,96 (1H, m), 4,67-4,75 (1H, m), 5,05(2H, s), 5,38 (1H, d a, J = 8,0 Hz), 6,42-6,53 (2H, m), 6,60 (1H, s), 7,26-7,36 (5H, m). $[\alpha]_D^{24} = -107$ (c 0,10, EtOH)
12-3		éster benílico del ácido (-)-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,05-3,25 (2H, m), 3,37 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,55-3,80 (2H, m), 4,50-4,65 (3H, m), 5,04-5,14 (3H, m), 5,83 (1H, s), 6,50 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,10-7,22 (1H, m), 7,26-40 (5H, m). $[\alpha]_D^{29} = -185$ (c 0,16, EtOH)
12-4		éster benílico del ácido (-)-[(3S*,4R*)-4-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,29-3,36 (1H, m), 3,45 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,83 (3H, s), 3,91-3,98 (1H, m), 4,38 (1H, t, J = 9,8 Hz), 4,93 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,98 (1H, d, J = 12,8 Hz), 7,27-7,35 (5H, m), 7,40 (1H, dd, J = 11,6, 1,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,94 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 1,8 Hz). $[\alpha]_D^{29} = -126$ (c 0,12, EtOH)

- 30 <Ejemplo de Referencia 13-1>

[Fórmula Química 64]



5 (-)-(3S*,4R*)-3-Amino-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona

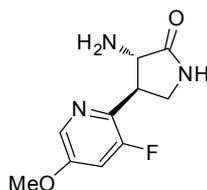
Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (81 mg) a una solución de éster bencílico de ácido (-)-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico (811 mg) en etanol (30 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La solución de reacción se filtró sobre Celite, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1 seguido por acetato de etilo: metanol = 9 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (520 mg).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,22 (1H, t, J = 8,0 Hz), 3,34-3,43 (2H, m), 3,47 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,76 (3H, s), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,88 (1H, s).

15 [α]_D²⁴ = -90 (c 0,11, EtOH)

<Ejemplo de Referencia 13-2>

[Fórmula Química 65]



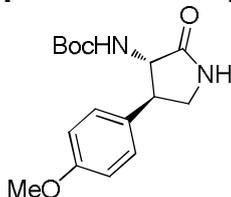
20 (3S*,4R*)-3-Amino-4-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-2-ona

25 Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 13-1 usando éster bencílico de ácido (-)-[(3S*,4R*)-4-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico en lugar de éster bencílico de ácido (-)-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico para obtener el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,84 (2H, s), 3,22 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,40 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,51-3,58 (1H, m), 3,61 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,83 (3H, s), 7,41 (1H, dd, J = 11,9, 1,4 Hz), 7,77 (1H, s), 8,19 (1H, d, J = 1,4 Hz).

30 <Ejemplo de Referencia 14-1>

[Fórmula Química 66]



35 Éster *tert*-butílico de ácido (-)-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico

Se añadieron trietilamina (2,64 ml) y azida de difenilfosforilo (4,07 ml) a una solución de ácido (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (4,05 g) en tolueno (80 ml) para producir una primera solución de reacción. La primera solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La temperatura de reacción de la primera solución de reacción se elevó a 80 °C, y la primera solución de reacción después se agitó durante 20 minutos. Después de ello, la primera solución de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron dioxano (50 ml) y ácido clorhídrico 1 mol/l (50 ml) para producir una segunda solución de reacción. La segunda solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La segunda solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua (40 ml), y la mezcla se lavó con éter dietílico. La fase acuosa se concentró a presión reducida, y se añadieron metanol (77 ml), trietilamina (10 ml), y dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,28 g) al residuo para producir una tercera solución de reacción. La tercera solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La tercera solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró

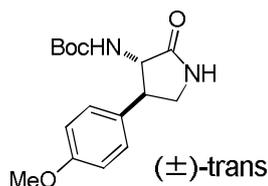
a presión reducida, y el producto en bruto se lavó con cloroformo para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,97 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (9H, s), 3,10-3,17 (1H, m), 3,37-3,45 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,12 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,07 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,83 (1H, s a).

[α]_D²⁷ = -64 (c 0,14, EtOH)

<Ejemplo de Referencia 14-2>

[Fórmula Química 67]



Éster *tert*-butílico de ácido (±)-trans-[4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 14-1 usando ácido (±)-trans-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico en lugar de ácido (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico para obtener el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (9H, s), 3,10-3,17 (1H, m), 3,37-3,45 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,12 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,07 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,83 (1H, s a).

<Ejemplo de Referencia 15-1>

[Fórmula Química 68]



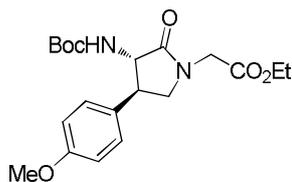
Éster *tert*-butílico de ácido [(3S*,4R*)-1-etil-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico

Se añadieron una solución de éster *tert*-butílico de ácido (-)-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico (181 mg) en N,N-dimetilformamida (0,9 ml) y una solución de yodoetilo (50 µl) en tetrahidrofurano (1,2 ml) a una solución de hidruro de sodio (42 mg, 60 % en aceite) en tetrahidrofurano (2,3 ml) con enfriamiento, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 4 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (65 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,17 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,38 (9H, s), 3,31-3,60 (5H, m), 3,80 (3H, s), 4,30 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,84 (1H, s a), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,6 Hz).

<Ejemplo de Referencia 15-2>

[Fórmula Química 69]



Éster etílico de ácido 2-[(3S*,4R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il] acético

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 15-1 usando éster etílico de ácido bromoacético en lugar de yodoetilo como agente de alquilación para obtener el compuesto del título.

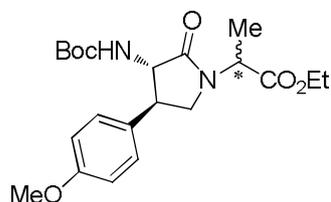
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,39 (9H, s), 3,50-3,65 (3H, m), 3,80 (3H, s), 3,96 (1H, d, J = 17,8

Hz), 4,21 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,31 (1H, d, J = 17,8 Hz), 4,34 (1H, t, J = 8,6 Hz), 4,87 (1H, s a), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,6 Hz).

<Ejemplo de Referencia 15-3>

5

[Fórmula Química 70]



10 Éster etílico de ácido 2-((3S*,4R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il)propiónico.

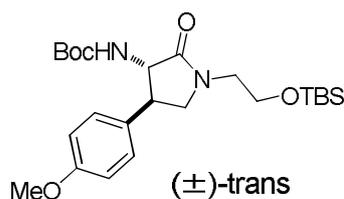
Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 15-1 usando éster etílico de ácido 2-bromopropiónico en lugar de yodoetilo como agente de alquilación para obtener el compuesto del título.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,27-1,48 (15H, m), 3,29-3,80 (3H, m), 3,80 (3H, s), 4,15-4,31 (3H, m), 4,57 (0,5H, s a), 4,80 (0,5H, s a), 4,88-4,99 (1H, m), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9,2 Hz).

<Ejemplo de Referencia 16-1>

20

[Fórmula Química 71]



Éster *tert*-butilico de ácido (±)-*trans*-({1-{2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etil}-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbámico

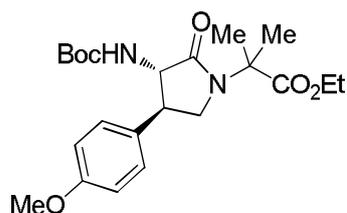
25 A una solución de éster *tert*-butilico de ácido (±)-*trans*-(4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbámico (1,03 g) y (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (1,44 ml) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se le añadió hidruro de sodio (141 mg, 60 % en aceite) en varias porciones con enfriamiento para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera en forma sucesiva y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,1 g).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,37 (9H, s), 3,30-3,47 (2H, m), 3,52 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,57-3,64 (1H, m), 3,71 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,76-3,80 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,33 (1H, t, J = 9,4 Hz), 4,81 (1H, s a), 6,89 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,8 Hz).

<Ejemplo de Referencia 17-1>

40

[Fórmula Química 72]



Éster etílico de ácido 2-((3S*,4R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il)-2-metilpropiónico

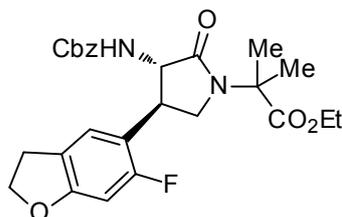
45 Se añadió hexametildisilazida de litio (3,8 ml, solución 1,3 mol/l en tetrahidrofurano) a una solución de éster etílico de ácido 2-((3S*,4R*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il) acético (384 mg) en

tetrahidrofurano (10 ml) a -78 °C, para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,31 ml) a la solución de reacción, la temperatura se elevó a la temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó durante 24 horas. Se añadió una solución acuosa 10 % de ácido cítrico a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 4 : 1 seguido

después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 4 : 1 seguido por acetato de etilo), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (222 mg).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,36 (9H, s), 1,50 (3H, s), 1,57 (3H, s), 3,34-3,42 (2H, m), 3,70-3,77 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,20 (2H, c, J = 7,4 Hz), 4,36 (1H, t, J = 10,4 Hz), 4,83 (1H, s a), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,6 Hz).

<Ejemplo de Referencia 17-2>

[Fórmula Química 73]



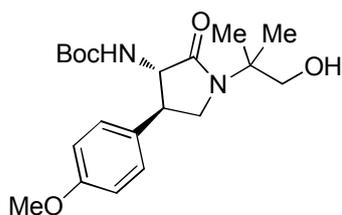
Éster etílico de ácido 2-((3S^{*},4R^{*})-3-[[benciloxi]carbonil]amino)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-1-il)-2-metilpropanoico

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 17-1 usando éster etílico de ácido 2-((3S^{*},4R^{*})-3-[[benciloxi]carbonil]amino)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-1-il)acético en lugar de éster *terc*-butílico de ácido (-)-[(3S^{*},4R^{*})-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico para obtener el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,50 (3H, s), 1,56 (3H, s), 3,10-3,22 (2H, m), 3,37 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,52-3,66 (1H, m), 3,69-3,80 (1H, m), 4,20 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,57-4,65 (1H, m), 4,60 (2H, t, J = 8,6 Hz), 5,00-5,13 (3H, m), 6,51 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,17-7,23 (1H, m), 7,28-7,36 (5H, m).

<Ejemplo de Referencia 18-1>

[Fórmula Química 74]



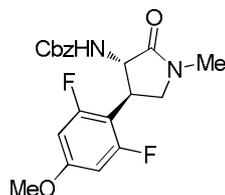
Éster *terc*-butílico de ácido [(3S^{*},4R^{*})-1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico

Se añadió borohidruro de litio (1,5 ml, 3 mol/l solución en tetrahidrofurano) a una solución de éster etílico de ácido 2-((3S^{*},4R^{*})-3-[(*terc*-butoxicarbonil]amino)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il)-2-metilpropiónico (421 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) con enfriamiento con hielo, para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 4 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (88 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,40 (9H, s), 3,28-3,39 (2H, m), 3,65-3,75 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,92 (1H, s a), 4,32 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,57 (1H, s a), 4,86 (1H, s a), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,6 Hz).

<Ejemplo de Referencia 19-1>

[Fórmula Química 75]



5 Éster benílico de ácido [(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico

Se añadió *tert*-butóxido de potasio (60 mg) y yodometano (33 μ l) a una solución de éster benílico de ácido (-)-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico (200 mg) en N,N-dimetilformamida (5,3 ml) con enfriamiento con hielo, para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó durante 2 horas. Se

añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1 seguido por acetato de etilo), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (100 mg).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,95 (3H, s), 3,40-3,62 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,80-3,84 (1H, m), 4,57-4,67 (1H, m), 5,04 (2H s), 5,20 (1H, s a), 6,40-6,51 (2H, m), 7,26-7,33 (5H, m).

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 19-1 usando un agente correspondiente de alquilación para obtener los siguientes Ejemplos de Referencia 19-2 a 19-9. Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en las Tablas 37 a 39.

20

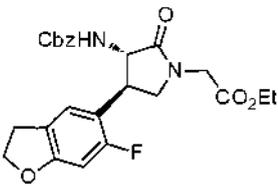
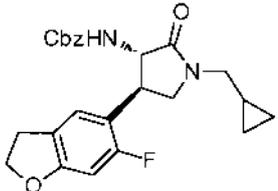
[Tabla 37]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
19-2		éster benílico del ácido [(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1-propilpirrolidin-3-il]carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,52-1,65 (2H, m), 3,20-3,35 (1H, m), 3,36-3,63 (3H, m), 3,65-3,85 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,63-4,70 (1H, m), 5,03 (2H, s), 5,21 (1H, s a), 6,42-6,52 (2H, m), 7,25-7,35 (5H, m).
19-3		éster benílico del ácido [(3S*,4R*)-1-bencil-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,30-3,47 (2H, m), 3,73-3,82 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,50 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,61 (1H, d, J = 15,3 Hz), 4,70 (1H, t, J = 9,8 Hz), 5,04 (2H, d, J = 11,2 Hz), 5,27 (1H, s a), 6,42 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,26-7,37 (10H, m).
19-4		éster benílico del ácido [(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1-(piridin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il]carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,56 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,76-3,95 (4H, m), 4,61-4,79 (3H, m), 5,03-5,08 (2H, m), 5,26 (1H, s a), 6,42 (2H, d, J = 9,8 Hz), 7,20-7,31 (7H, m), 7,71 (1H, s a), 8,54 (1H, d, J = 4,9 Hz).

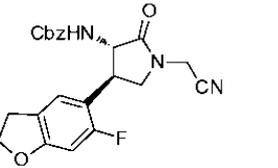
[Tabla 38]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
19-5		éster etílico del ácido 2-((3S*,4R*)-3-((benciloxi)carbonil)amino)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]acético	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,30 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,47-3,60 (1H, m), 3,70-3,95 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,06 (1H, d, J = 17,8 Hz), 4,22 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,22-4,27 (1H, d, J = 17,8 Hz), 4,76 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,98-5,10 (2H, m), 5,19 (1H, s a), 6,40-6,55 (2H, m), 7,26-2,36 (5H, m).

(continuación)

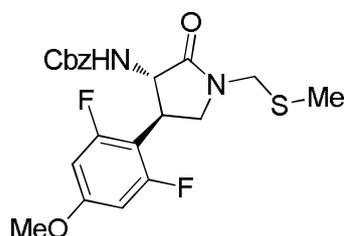
n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
19-6		éster etílico del ácido 2-((3S*,4R*)-3-((benciloxi)carbonil]amino)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-1-il)acético	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,09-3,23 (2H, m), 3,49-3,59 (1H, m), 3,59-3,76 (2H, m), 3,98 (1H, d, J = 17,7 Hz), 4,11-4,31 (1H, m), 4,21 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,58-4,66 (3H, m), 5,00-5,20 (1H, m), 5,08 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,10-7,20 (1H, m), 7,26-7,36 (5H, m).
19-7		éster bencílico del ácido [(3S*,4R*)-1-(ciclopropilmetil)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 0,22-0,26 (2H, m), 0,52-0,57 (2H, m), 0,85-0,99 (1H, m), 3,09 (1H, dd, J = 13,9, 7,3 Hz), 3,10-3,22 (2H, m), 3,37 (1H, dd, J = 13,9, 7,0 Hz), 3,43 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,55-3,77 (2H, m), 4,58-4,64 (3H, m), 5,02-5,17 (3H, m), 6,52 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,10-7,22 (1H, m), 7,28-7,36 (5H, m).

[Tabla 39]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
19-8		éster bencílico del ácido [(3S*,4R*)-1-(cianometil)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,14-3,19 (2H, m), 3,48-3,54 (1H, m), 3,70-3,80 (2H, m), 4,23-4,27 (1H, m), 4,44-4,52 (2H, m), 4,62 (2H, t, J = 9,1 Hz), 5,06-5,13 (3H, m), 6,52-6,54 (1H, m), 7,09-7,12 (1H, m), 7,32-7,34 (5H, m).
19-9		éster bencílico del ácido {(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-2-oxopirrolidin-3-il}carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,53 (3H, s), 3,12-3,16 (2H, m), 3,43-3,47 (1H, m), 3,67-3,73 (2H, m), 4,57-4,66 (4H, m), 4,80-4,84 (1H, m), 5,07 (2H, s), 5,42 (1H, a), 6,59 (1H, d, J = 10,9 Hz), 7,13-7,14 (1H, m), 7,27-7,32 (5H, m).

5 <Ejemplo de Referencia 19-10>

[Fórmula Química 76]



10

Éster bencílico de ácido {(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-[(metiltio)metil]-2-oxopirrolidin-3-il}carbámico

15

Se añadieron sulfuro de clorometilmetilo (73 µl), yoduro de tetrabutilamonio (12 mg), y *tert*-butóxido de potasio (86 mg) a una solución de éster bencílico de ácido [(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico (120 mg) en N,N-dimetilformamida (3,2 ml) con enfriamiento con hielo, para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 9 : 1 seguido por 1 : 1), para obtener el compuesto del título (56 mg).

20

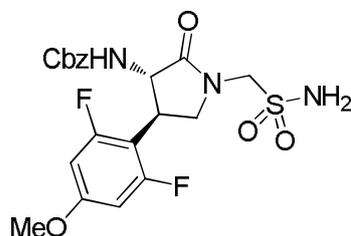
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,14 (3H, s a), 3,60-3,69 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,85-3,93 (1H, m), 4,49 (2H, s), 4,58-4,66

(1H, m), 5,03 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,09 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,20 (1H, s a), 6,48 (2H, d, J = 9,8 Hz), 7,28-7,34 (5H, m).

<Ejemplo de Referencia 19-11>

5

[Fórmula Química 77]



Éster bencílico de ácido [(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1-(sulfamoilmetil)pirrolidin-3-il]carbámico

10

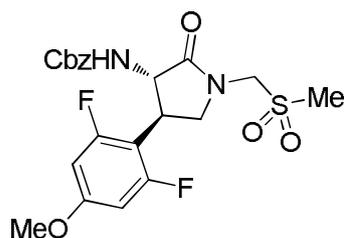
Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 19-10 usando 1-clorometansulfonamida en lugar de sulfuro de clorometilmetilo de para obtener el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,60-3,70 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,21-4,24 (4H, m), 5,05 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,11-5,17 (2H, m), 5,29 (2H, s a), 5,63 (1H, s a), 6,48 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,29-7,38 (5H, m).

15

<Ejemplo de Referencia 19-12>

[Fórmula Química 78]



20

Éster bencílico de ácido {(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-[(metilsulfonil)metil]-2-oxopirrolidin-3-il}carbámico

Se añadió ácido meta-cloroperoxisbenzoico (79 mg) a una solución de éster bencílico de ácido {(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-[(metiltio)metil]-2-oxopirrolidin-3-il}carbámico (56 mg) en diclorometano (2,2 ml) con enfriamiento con hielo para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de sulfito de sodio solución a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 9 : 1 seguido por acetato de etilo), para obtener el compuesto del título (57 mg).

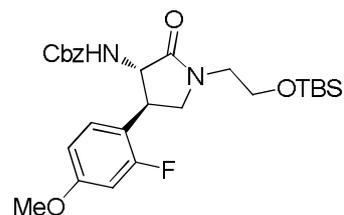
30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,01 (3H, s a), 3,75-3,81 (4H, m), 4,06-4,22 (2H, m), 4,30-4,41 (2H, m), 4,86 (1H, d, J = 14,7 Hz), 5,04 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,12 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,29 (1H, d, J = 4,2 Hz), 6,48 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,28-7,37 (5H, m).

35

<Ejemplo de Referencia 20-1>

[Fórmula Química 79]



40

Éster bencílico de ácido ((3S*,4R*)-1-{2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil}-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il}carbámico

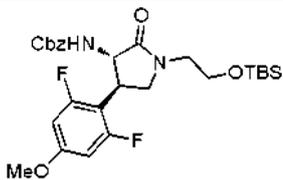
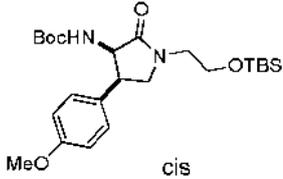
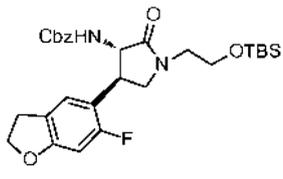
A una solución de éster bencílico de ácido (-)-[(3S*,4R*)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico (346 mg) y (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (2,0 ml) en N,N-dimetilformamida (9,7 ml), se le añadió *tert*-butóxido de potasio (216 ml) en varias porciones para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 9 : 1 seguido por acetato de etilo), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (204 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,06 (6H, s), 0,88 (9H, s), 3,32-3,41 (1H, m), 3,48-3,63 (3H, m), 3,75- 3,81 (6H, m), 4,64 (1H, dd, J = 11,0, 8,0 Hz), 5,00-5,15 (3H, m), 6,58-6,73 (2H, m), 7,24-7,32 (6H, m).

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 20-1 usando una sustancia de 2-oxopirrolidina correspondiente para obtener los siguientes Ejemplos de Referencia 20-2 a 20-4.

15 Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 40.

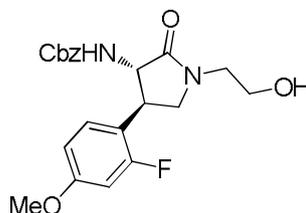
[Tabla 40]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
20-2		éster bencílico del ácido ((3S*,4R*)-1-{2-[(<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi]etil}-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 0,00 (6H, s), 0,82 (9H, s), 3,24-3,33 (1H, m), 3,48-3,62 (3H, m), 3,66-3,75 (6H, m), 4,64-4,70 (1H, m), 4,97 (2H, s), 5,16 (1H, s a), 6,35-6,45 (2H, m), 7,21-7,27 (5H, m).
20-3		éster <i>tert</i> -butílico del ácido (1-{2-[(<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi]etil}-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 0,08 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,36(9H, s), 3,48 (1H, dt, J = 14,0, 4,9 Hz), 3,89 (1H, dt, J = 14,0, 4,9 Hz), 3,66 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,79 (3H, s), 3,84 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,92 (1H, dd, J = 10,4, 6,1 Hz), 4,57-4,61 (2H, m), 6,80 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,6 Hz).
20-4		éster bencílico del ácido ((3S*,4R*)-1-{2-[(<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi]etil}-4-(6-fluoro-2,3-di hidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il)carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 0,06 (6H, s), 0,88 (9H, s), 3,10-3,20 (2H, m), 3,32-3,39 (1H, m), 3,47-3,61 (3H, m), 3,70-3,79 (3H, m), 4,58-4,64 (3H, m), 5,00-5,15 (3H, m), 6,51 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,10-7,20 (1H, m), 7,26-7,40 (5H, m).

<Ejemplo de Referencia 21-1>

20

[Fórmula Química 80]



25 Éster bencílico de ácido [(3S*,4R*)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxi)etil]-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico

A una solución de éster bencílico de ácido ((3S*,4R*)-1-{2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etil}-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbámico (219 mg) en tetrahydrofurano (4,2 ml), se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (465 µl, solución 1,0 M en tetrahydrofurano) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1, acetato de etilo, y después acetato de etilo : metanol = 10 : 1), para

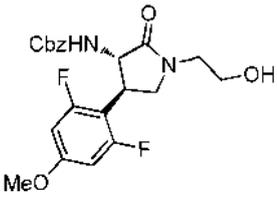
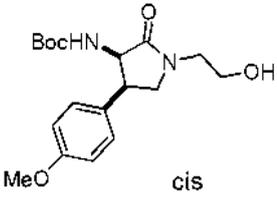
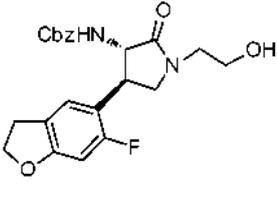
30

obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (150 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,73 (1H, s a), 3,40-3,64 (3H, m), 3,65-3,89 (7H, m), 4,53 (1H, t, J = 9,2 Hz), 5,00-5,12 (2H, s a), 5,25 (1H, s a), 6,57-6,73 (2H, m), 7,23-7,35 (6H, m).

- 5 Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 21-1 usando una sustancia correspondiente de [(*terc*-butildimetilsilil)oxi]jetilo para obtener los siguientes Ejemplos de Referencia 21-2 a 21-4. Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 41.

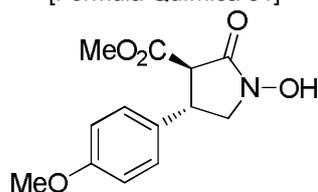
[Tabla 41]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
21-2		éster benílico del ácido [(3 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxietyl)-2-oxopiperidin-3-il] carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,70 (1H, s a), 3,40-3,48 (1H, m), 3,59-3,70 (3H, m), 3,78 (3H, s), 3,80-3,94 (3H, m), 4,50-4,61 (1H, m), 5,01-5,09 (2H, m), 5,29 (1H, s a), 6,41-6,52 (2H, m), 7,27-7,36 (5H, m).
21-3		éster <i>terc</i> -butílico del ácido [1-(2-hidroxietyl)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopiperidin-3-il]carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,36 (9H, s), 2,71 (1H, s a), 3,50 (1H, dt, J = 14,0, 4,9 Hz), 3,62-3,68 (2H, m), 3,79-3,92 (7H, m), 4,57 (1H, t, J = 7,3 Hz), 4,64 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,6 Hz).
21-4		éster benílico del ácido [(3 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1-(2-hidroxietyl)-2-oxopiperidin-3-il]carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 3,10-3,18 (3H, m), 3,30-3,63 (6H, m), 4,42 (1H, t, J = 9,8 Hz), 4,56 (2H, t, J = 8,6 Hz), 4,74 (1H, t, J = 4,0 Hz), 4,99 (2H, s), 6,65 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,28-7,35 (6H, m), 7,62 (1H, d, J = 9,8 Hz).

10

<Ejemplo de Referencia 22-1>

[Fórmula Química 81]



15

Éster metílico de ácido (3*R**,4*S**)-1-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-2-oxopiperidin-3-carboxílico

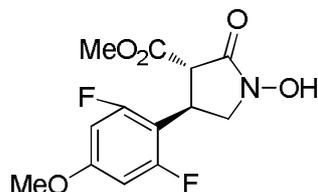
Se añadieron polvo de zinc (2,0 g) y una solución acuosa (5 ml) de cloruro de amonio (0,9 g) a una solución de éster dimetílico de ácido (+)-(*S*)-2-[1-(4-metoxifenil)-2-nitroetil]malónico (1,04 g) en metanol (30 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y la solución de reacción se filtró sobre Celite. El material filtrado se lavó con ácido clorhídrico 1 mol/l, agua, y salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (760 mg).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,57 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,68 (1H, t, J = 8,1 Hz), 3,78 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,95 (1H, c, J = 8,1 Hz), 4,03 (1H, t, J = 8,5 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,8 Hz).

25 <Ejemplo de Referencia 22-2>

30

[Fórmula Química 82]



5 Éster metílico de ácido (3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-hidroxi-2-oxopirrolidin-3- carboxílico

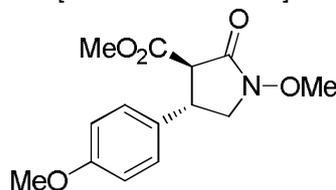
Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 22-1 usando éster dimetílico de ácido (-)-(R)-2-[1-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-nitroetil]malónico en lugar de éster dimetílico de ácido (+)-(S*)-2-[1-(4-metoxifenil)-2-nitroetil]malónico para obtener el compuesto del título.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,72-3,82 (8H, m), 3,93 (1H, t, J = 8,8 Hz), 4,33 (1H, c, J = 8,8 Hz), 6,48 (2H, d, J = 8,6 Hz).

<Ejemplo de Referencia 23-1>

15

[Fórmula Química 83]



Éster metílico de ácido (3R*,4S*)-1-metoxi-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3- carboxílico

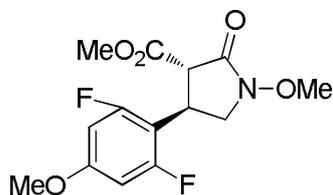
20 Se añadió carbonato de potasio (276 mg) y yodometano (0,12 ml) a una solución de éster metílico de ácido (3R*,4S*)-1-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (265 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml), para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y la mezcla se lavó con agua y salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía

25 en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (220 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,48 (1H, d, J = 9,1 Hz), 3,51 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,78 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,90 (1H, dd, J = 8,5, 8,2 Hz), 3,98 (1H, t, J = 8,2 Hz), 6,89 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,16 (2H, d, J = 9,1 Hz).

30 <Ejemplo de Referencia 23-2>

[Fórmula Química 84]



35

Éster metílico de ácido (3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metoxi-2-oxopirrolidin-3- carboxílico

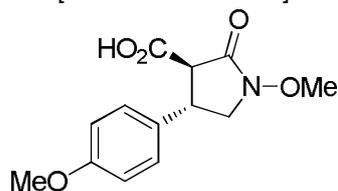
Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 23-1 usando éster metílico de ácido (3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-hidroxi-2-oxopirrolidin-3-carboxílico en lugar de éster metílico de ácido (3R*,4S*)-1-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico para obtener el compuesto del título.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,62 (3H, s), 3,62-3,91 (10H, m), 6,43-6,50 (2H, m).

<Ejemplo de Referencia 24-1>

45

[Fórmula Química 85]



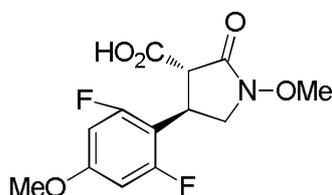
5 Ácido (3R*,4S*)-1-Metoxi-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3- carboxílico

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 8-1 usando éster metílico de ácido (3R*,4S*)-1-metoxi-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico en lugar de éster metílico de ácido (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico para obtener el compuesto del título.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,47 (1H, d, J = 9,1 Hz), 3,60 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,80 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,85-3,93 (1H, m), 3,99 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,90 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,1 Hz).

<Ejemplo de Referencia 24-2>

[Fórmula Química 86]



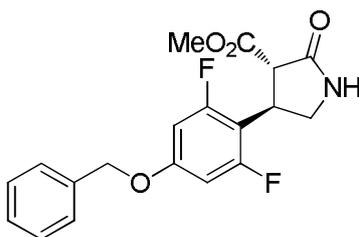
15 Ácido (3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metoxi-2-oxopirrolidin-3- carboxílico

20 Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 8-1 usando éster metílico de ácido (3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metoxi-2-oxopirrolidin-3- carboxílico en lugar de éster metílico de ácido (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3- carboxílico para obtener el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,68-3,91 (9H, m), 4,18-4,26 (1H, m), 6,46-6,52 (2H, m).

25 <Ejemplo de Referencia 25-1>

[Fórmula Química 87]



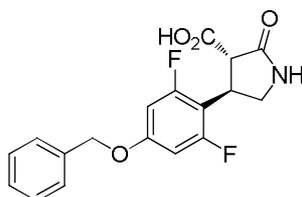
30 Éster metílico de ácido (3S*,4R*)-4-[4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil]-2-oxopirrolidin-3- carboxílico

35 Se añadieron carbonato de potasio (268 mg) y bromuro de bencilo (0,23 ml) a una solución de éster metílico de ácido (3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-2-oxopirrolidin-3- carboxílico (500 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml), para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (643 mg).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,50 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,66 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,76-3,80 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,46 (1H, c, J = 9,5 Hz), 5,02 (2H, s), 5,89 (1H, s a), 6,54 (2H, d, J = 10,3 Hz), 7,36-7,40 (5H, m).

45 <Ejemplo de Referencia 26-1>

[Fórmula Química 88]



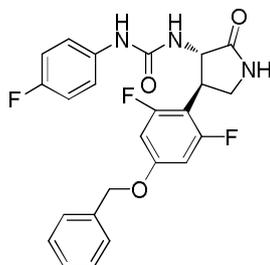
5 Ácido (3S*,4R*)-4-[4-(benziloxy)-2,6-difluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 8-1 usando éster metílico de ácido (3S*,4R*)-4-[4-(benziloxy)-2,6-difluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-carboxílico para obtener el compuesto del título.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,25 (1H, t, J = 9,4 Hz), 3,43 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,56 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,15 (1H, c, J = 9,4 Hz), 5,11 (2H, s), 6,85 (2H, d, J = 10,9 Hz), 7,32-7,44 (5H, m), 8,18 (1H, s), 12,76 (1H, s a).

<Ejemplo de Referencia 27-1>

[Fórmula Química 89]



15

1-[(3S*,4R*)-4-[4-(benziloxy)-2,6-difluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea

20 Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 1-1 usando ácido (3S*,4R*)-4-[4-(benziloxy)-2,6-difluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-carboxílico en lugar de ácido (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico para obtener el compuesto del título.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,27-3,32 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,79 (1H, c, J = 9,8 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 5,10 (2H, s), 6,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,82 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,99-7,05 (2H, m), 7,30-7,44 (7H, m), 8,05 (1H, s), 8,66 (1H, s).

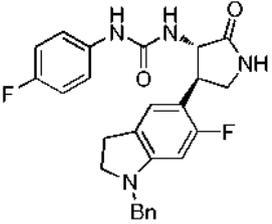
Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 27-1 usando una sustancia de ácido carboxílico correspondiente para obtener los siguientes Ejemplos de Referencia 27-2 a 27-4. Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 42.

30

[Tabla 42]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
27-2		1-[(3S*,4R*)-4-[4-(benziloxy)-2,6-difluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il]-3-fenilurea	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,56-3,61 (2H, m), 4,05-4,11 (1H, m), 4,67 (1H, t, J = 8,9 Hz), 4,99 (2H, s), 5,88 (1H, s a), 6,34 (1H, s a), 6,51 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,92 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,13 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,30-7,40 (5H, m), 7,46 (1H, s a).
27-3		éster <i>tert</i> -butilico del ácido (3,5-difluoro-4-[(3R*,4S*)-4-[3-(4-fluorofenil)ureido]-5-oxopirrolidin-3-il]fenil)(metil)carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,49 (9H, s), 3,25 (3H, s), 3,59-3,71 (2H, m), 4,18-4,26 (1H, m), 4,54-4,59 (1H, m), 5,75 (1H, s a), 6,03 (1H, s a), 6,80-6,85 (2H, m), 6,92 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,13-7,18 (2H, m), 7,29 (1H, s a).

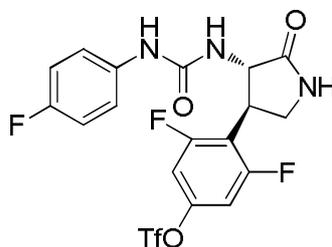
(continuación)

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
27-4		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(1-bencil-6-fluoroindolin-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,84 (2H, t, J = 8,5 Hz), 3,13 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,27-3,29 (2H, m), 3,38 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,56-3,64 (1H, m), 4,25 (2H, s), 4,48 (1H, dd, J = 11,5, 9,1 Hz), 6,36-6,40 (2H, m), 7,03 (2H, t, J = 9,1 Hz), 7,14 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,25-7,37 (7H, m), 7,88 (1H, s), 8,55 (1H, s). EM (IEN ⁺) m/z: 463 (MH ⁺). [α] _D ²² = -155 (c 0,10, EtOH)

<Ejemplo de Referencia 28-1>

5

[Fórmula Química 90]



3,5-Difluoro-4-((3R*,4S*)-4-[3-(4-fluorofenil)ureido]-5-oxopirrolidin-3-il]feniléster de ácido trifluorometansulfónico

10

A una solución de 1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea (365 mg) en diclorometano (5 ml), se le añadieron piridina (0,4 ml) y anhídrido trifluorometansulfónico (0,25 ml) en atmósfera de argón con enfriamiento con hielo para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1 seguido por acetato de etilo), para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (388 mg).

15

20

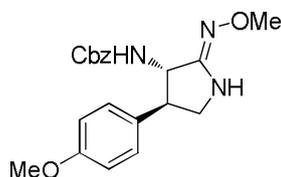
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,36 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,52 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,93 (1H, c, J = 9,6 Hz), 4,55 (1H, dd, J = 10,4, 7,9 Hz), 6,51 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,27-7,33 (2H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,13 (1H, s), 8,74 (1H, s).

EM (IEN⁺) m/z: 498 (MH⁺).

25

<Ejemplo de Referencia 29-1>

[Fórmula Química 91]



30

Éster bencílico de ácido [(3S*,4R*,Z)-2-(metoxiimino)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]carbámico

35

Se añadió hexafluorofosfato de trietiloxonio (446 mg) a una suspensión de éster bencílico de ácido (-)-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico (500 mg) en diclorometano (3,7 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de ello, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida para obtener éster bencílico de ácido [(3R*,4S*)-5-etoxi-3-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-4-il]carbámico como intermediario en forma de un aceite de color amarillo.

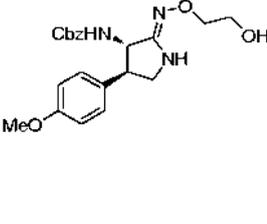
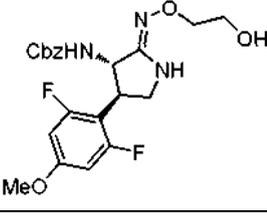
Se añadió clorhidrato de O-metilhidroxilamina (91 mg) a una solución de éster bencílico de ácido [(3R*,4S*)-5-etoxi-3-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-4-il]carbámico (325 mg) en metanol (2 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Después de ello, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la solución de reacción con enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 2 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (228 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,15 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,22-3,30 (1H, m), 3,45 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,59 (3H, s), 3,72 (3H, s), 4,60 (1H, t, J = 9,7 Hz), 4,96 (2H, s), 6,63 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20-7,34 (7H, m), 7,59 (1H, d, J = 9,1 Hz).

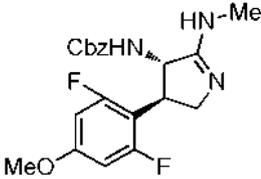
Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 29-1 usando una sustancia correspondiente de Cbz y amina para obtener los siguientes Ejemplos de Referencia 29-2 a 29-7.

Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en las Tablas 43 a 44.

[Tabla 43]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
29-2		éster bencílico del ácido [(3S*,4R*,Z)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-(metoxiimino)pirrolidin-3-il]carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,35 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,48-3,69 (2H, m), 3,70-3,81 (6H, m), 4,92-5,11 (5H, m), 6,51-6,72 (2H, m), 7,24-7,34 (6H, m).
29-3		éster bencílico del ácido [(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-(metoxiimino)pirrolidin-3-il]carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,52-3,58 (2H, m), 3,60-3,81 (7H, m), 4,94-5,18 (5H, m), 6,40-6,48 (2H, m), 7,26-7,31 (5H, m).
29-4		éster bencílico del ácido {(3S*,4R*,Z)-2-[(2-hidroxietoxi)imino]-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,16 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,24-3,30 (1H, m), 3,47 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,53-3,59 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,80 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,44 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,60 (1H, t, J = 9,7 Hz), 4,96 (2H, s), 6,63 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20-7,34 (7H, m), 7,61 (1H, d, J = 9,1 Hz).
29-5		éster bencílico del ácido {(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-[(2-hidroxietoxi)imino]pirrolidin-3-il]carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,87 (1H, s), 3,50-3,64 (2H, m), 3,65-3,80 (4H, m), 3,83-3,90 (2H, m), 4,08 (1H, dd, J = 4,3, 4,3 Hz), 4,80-5,15 (3H, m), 5,13 (1H, dd, J = 9,8, 8,0 Hz), 5,25 (1H, s), 6,40-6,50 (2H, m), 7,26-7,32 (5H, m).

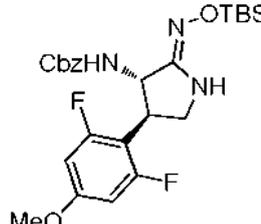
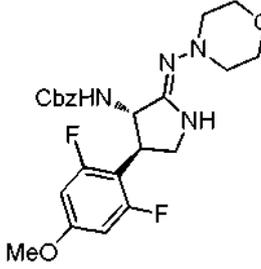
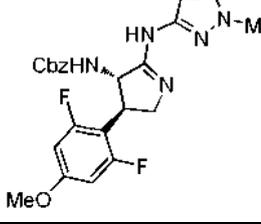
[Tabla 44]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
29-6		éster bencílico del ácido [(3R*,4S*)-3-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-5-(metilamino)-3,4-dihidro-2H-pirrol-4-il]carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,66 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,34-3,43 (1H, m), 3,45-3,56 (1H, m), 3,63-3,73 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,86 (1H, t, J = 9,5 Hz), 4,92 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,99 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,99-6,06 (1H, m), 6,70 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,22-7,36 (5H, m), 7,69 (1H, d, J = 9,2 Hz).
29-7		éster bencílico del ácido ((3S*,4R*,2)-2-[[<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi]imino]-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,05 (6H, s), 0,90 (9H, s), 3,18 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,22-3,40 (1H, m), 3,49 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,72 (3H, s), 4,55 (1H, t, J = 9,7 Hz), 4,91 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,03 (1H, d, J = 13,3 Hz), 6,49 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20-7,33 (7H, m), 7,58 (1H, d, J = 9,1 Hz).

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 29-1 usando una sustancia correspondiente de Cbz y amina para obtener los siguientes Ejemplos de Referencia 29-8 a 29-13.

- 5 Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en las Tablas 45 a 46.

[Tabla 45]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	Datos del espectro
29-8		éster bencílico del ácido ((3S*,4R*,Z)-2-[[<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi]imino]-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 0,15 (6H, s), 0,94 (9H, s), 3,50-3,62 (2H, m), 3,65-3,80 (4H, m), 5,01 (2H, s a), 5,06-5,13 (1H, m), 5,31 (1H, s), 6,45 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,25-7,35 (5H, m).
29-9		éster bencílico del ácido [(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-(morfolinimino)pirrolidin-3-il]carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,66-2,72 (4H, m), 3,52-3,82 (10H, m), 4,90-5,07 (3H, m), 5,27 (1H, s a), 5,70 (1H, s a), 6,40-6,50 (2H, m), 7,25-7,35 (5H, m).
29-10		éster bencílico del ácido {(3R*,4S*)-3-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-3,4-dihidro-2H-pirrol-4-il]carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,50-3,80 (6H, m), 3,82 (3H, s), 4,95-5,15 (3H, m), 6,06 (1H, s), 6,42-6,52 (2H, m), 7,21 (1H, s), 7,25-7,40 (5H, m), 8,50 (1H, s a).

(continuación)

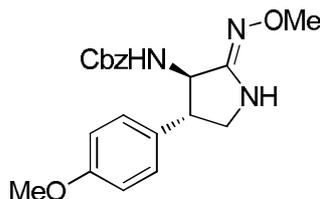
n.º de ref.	Est.	Nombre químico	Datos del espectro
29-11		éster bencílico del ácido [(3R*,4S*)-3-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-5-(fenilamino)-3,4-dihidro-2H-pirrol-4-il]carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 83,50-3,90 (5H, m), 4,18-4,32 (1H, m), 4,90-5,20 (3H, m), 6,40-6,50 (2H, m), 7,10-7,40 (10H, m), 7,55 (1H, s a).

[Tabla 46]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	Datos del espectro
29-12		éster bencílico del ácido {(3S*,4R*,Z)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-[(2-hidroxi)imino]pirrolidin-3-il}carbámico	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,00 (1H, s a), 3,10-3,20 (2H, m), 3,32-3,36 (1H, m), 3,50-3,65 (2H, m), 3,86 (2H, s), 4,07-4,09 (1H, m), 4,93-5,11 (4H, m), 5,23 (1H, s), 6,50 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,15 (1H, d, J = 6,12 Hz), 7,26-7,40 (5H, m)
29-13		éster etílico del ácido 3-((Z)-{(3S,4R)-3-[(benciloxicarbonil)amino]-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ilideno}amino)propanoico	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ: 1,28 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,64-2,78 (1H, m), 3,50-4,20 (9H, m), 4,02-4,09 (1H, m), 4,65-4,75 (1H, m), 4,95-5,20 (3H, m), 5,75 (1H, s a), 6,42-6,52 (2H, m), 7,27-7,37 (5H, m).

5 <Ejemplo de Referencia 30-1>

[Fórmula Química 92]



10

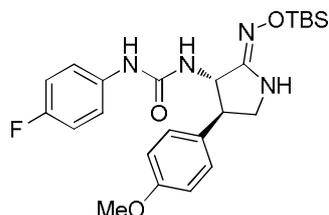
Éster bencílico de ácido [(3R*,4S*,Z)-2-(metoxiimino)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]carbámico

15 Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 29-1 usando éster bencílico de ácido (+)-[(3R*,4S*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico en lugar de éster bencílico de ácido (-)-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico para obtener el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,15 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,22-3,30 (1H, m), 3,45 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,59 (3H, s), 3,72 (3H, s), 4,60 (1H, t, J = 9,7 Hz), 4,96 (2H, s), 6,63 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20-7,34 (7H, m), 7,59 (1H, d, J = 9,1 Hz).

20 <Ejemplo de Referencia 31-1>

[Fórmula Química 93]



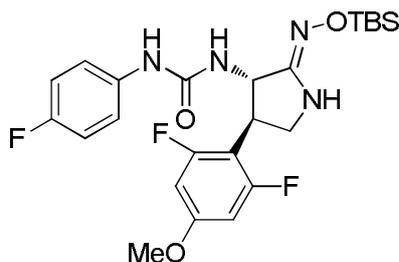
5 1-((3S*,4R*,Z)-2-[[*tert*-Butildimetilsilil]oxi]imino)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)-3-(4-fluorofenil)urea

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 32-1 usando éster bencílico de ácido ((3S*,4R*,Z)-2-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]imino)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)carbámico en lugar de éster bencílico de ácido [(3S*,4R*,Z)-2-(metoxiimino)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)carbámico para obtener el compuesto del título.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,04 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,89 (9H, s), 3,17 (1H, t, J = 8,8 Hz), 3,28-3,37 (1H, m), 3,53 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,71 (3H, s), 4,74 (1H, t, J = 9,1 Hz), 6,34 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,56 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,00-7,04 (2H, m), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30-7,34 (2H, m), 8,45 (1H, s).
EM (FD⁺) m/z: 472 (M⁺).

15 <Ejemplo de Referencia 31-2>

[Fórmula Química 94]



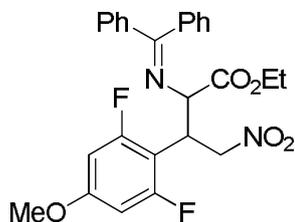
20 1-((3S*,4R*,Z)-2-[[*tert*-Butildimetilsilil]oxi]imino)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)-3-(4-fluorofenil)urea

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 32-1 usando éster bencílico de ácido ((3S*,4R*,Z)-2-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]imino)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)carbámico en lugar de éster bencílico de ácido [(3S*,4R*,Z)-2-(metoxiimino)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]carbámico para obtener el compuesto del título.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,12 (6H, s), 0,93 (9H, s), 3,57-3,64 (2H, m), 3,73-3,82 (1H, m), 3,76 (3H, s), 5,12-5,21 (1H, m), 5,38 (1H, s a), 5,47 (1H, s), 6,46 (2H, d, J = 10,8 Hz), 6,86-6,93 (2H, m), 7,17-7,22 (2H, m), 7,39 (1H, s a).

<Ejemplo de Referencia 32-1>

30 [Fórmula Química 95]



35 Éster etílico de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-[(difenilmetileno)amino]-4-nitrobutanoico

Se añadió diisopropilamida de litio (1,1 ml, 1,05 M en tetrahidrofurano/hexano) a una solución de éster etílico de ácido 2-[(difenilmetileno)amino] acético (300 mg) en tetrahidrofurano (2,3 ml) a -78 °C para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó durante 1 hora, se añadió una solución de (E)-1,3-difluoro-5-metoxi-2-(2-nitrovinil)benzeno (241 mg) en tetrahidrofurano, y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. La temperatura de la solución de reacción se elevó gradualmente hasta la temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2 : 1), para obtener el

35

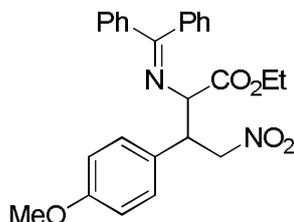
40

compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (543 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,12 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,73 (3H, s), 4,00-4,06 (2H, m), 4,43 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,73-4,95 (3H, m), 6,36 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,31-7,38 (6H, m), 7,81-7,85 (2H, m).

5 <Ejemplo de Referencia 32-2>

[Fórmula Química 96]



10

Éster etílico de ácido 2-[(Difenilmetil)amino]-3-(4-metoxifenil)-4-nitrobutanoico

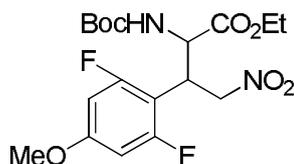
Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 32-1 usando (E)-1-metoxi-4-(2-nitrovinil)benceno en lugar de (E)-1,3-difluoro-5-metoxi-2-(2-nitrovinil)benceno para obtener el compuesto del título.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (3H, t, J = 6,7 Hz), 3,76 (3H, s), 3,90-4,36 (6H, m), 7,05 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24-7,47 (10H, m), 7,63 (2H, d, J = 8,6 Hz).

<Ejemplo de Referencia 33-1>

20

[Fórmula Química 97]



25

Éster etílico de ácido 2-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-3-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4-nitrobutanoico

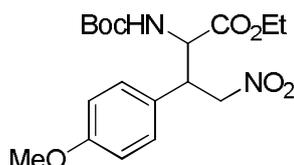
Se añadió ácido acético (4,2 ml) y agua (0,8 ml) a éster etílico de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-[(difenilmetil)amino]-4-nitrobutírico (530 mg) a temperatura ambiente para producir una primera solución de reacción. La primera solución de reacción se agitó a 60 °C durante 7 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio al residuo hasta que el pH llegó a 8, para producir una segunda solución de reacción. Después de ello, se añadió tetrahidrofurano (5,0 ml) a la segunda solución de reacción, después se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (290 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La segunda solución de reacción se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (tolueno : acetato de etilo = 2 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (315 mg).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,08 (3H, t a), 1,46 (9H, s), 3,78 (3H, s), 4,00-4,10 (2H, m), 4,22-4,33 (1H, m), 4,71 (1H, t a), 4,88 (2H, d, J = 7,9 Hz), 5,22 (1H, d a), 6,45 (2H, d, J = 10,4 Hz).

<Ejemplo de Referencia 33-2>

40

[Fórmula Química 98]



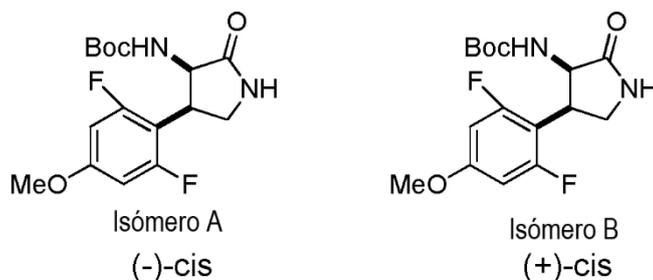
45 Éster etílico de ácido 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(4-metoxifenil)-4-nitrobutanoico

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 33-1 usando éster etílico de ácido 2-[(Difenilmetil)amino]-3-(4-metoxifenil)-4-nitrobutanoico en lugar de éster etílico de ácido 3-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-[(difenilmetil)amino]-4-nitrobutanoico para obtener el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,08 (3H, t a), 1,46 (9H, s), 3,78 (3H, s), 3,82 (1H, c, J = 8,6 Hz), 4,02 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,55 (1H, t, J = 6,7 Hz), 4,77 (1H, dd, J = 13,4, 9,2 Hz), 4,85 (1H, dd, J = 13,4, 5,5 Hz), 5,12 (1H, s a), 6,85 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,6 Hz).

5 <Ejemplo de Referencia 34-1>

[Fórmula Química 99]



10

Éster *tert*-butílico de ácido (-)-[4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico

Éster *tert*-butílico de ácido (+)-[4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico

15 Se usó éster etílico de ácido 2-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-3-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-4-nitrobutanoico en lugar de éster dimetílico de ácido (R⁻)-2-[1-(4-metoxifenil)-2-nitroetil]malónico, y se obtuvo éster *tert*-butílico de ácido (±)-[4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico por el mismo método que el del Ejemplo de Referencia 7-1. El compuesto obtenido se sometió a resolución óptica por cromatografía líquida de alto rendimiento (hexano : éter metílico *tert*-butílico : etanol = 45 : 25 : 30, velocidad de flujo: 15,0 ml) usando una columna para separación de enantiómeros (CHIRALPAK ID). Se obtuvo un isómero A(-) con un tiempo de retención de 13,4 minutos y un isómero B(+) con un tiempo de retención de 22,5 minutos que correspondían a los compuestos del título en forma de un sólido de color blanco por resolución óptica.

20

Isómero A(-):

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (9H, s), 3,40 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,78 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 10,4, 8,6 Hz), 4,46 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 9,8, 6,1 Hz), 4,94 (1H, d, J = 5,5 Hz), 5,75 (1H, s), 6,44 (2H, d, J = 10,0 Hz).
[α]_D²⁵ = -131 (c 0,10, EtOH)

30

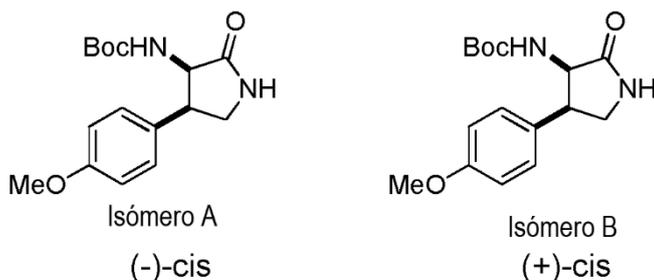
Isómero B(+):

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (9H, s), 3,40 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,78 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 10,4, 8,6 Hz), 4,46 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 9,8, 6,1 Hz), 4,94 (1H, d, J = 5,5 Hz), 5,90 (1H, s), 6,44 (2H, d, J = 10,0 Hz).
[α]_D²⁵ = +144(c 0,10, EtOH)

35

<Ejemplo de Referencia 34-2>

[Fórmula Química 100]



40

Éster *tert*-butílico de ácido (-)-[4-(4-Metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico

Éster *tert*-butílico de ácido (+)-[4-(4-Metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico

45

Se usó éster etílico de ácido 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(4-metoxifenil)-4-nitrobutanoico en lugar de éster dimetílico de ácido (*R*^{*})-2-[1-(4-metoxifenil)-2-nitroetil]malónico, y se obtuvo éster *tert*-butílico de ácido (\pm)-[4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico por el mismo método que el del Ejemplo de Referencia 7-1. El compuesto obtenido se sometió a resolución óptica por cromatografía líquida de alto rendimiento (hexano : éter metílico *tert*-butílico : etanol = 45 : 25 : 30, velocidad de flujo: 15,0 ml) usando una columna para separación de enantiómeros (CHIRALPAK ID). Se obtuvo un isómero A(-) con un tiempo de retención de 7,5 minutos y un isómero B(+) con un tiempo de retención de 10,2 minutos que correspondían a los compuestos del título en forma de un sólido de color blanco por resolución óptica.

10 Isómero A(-):

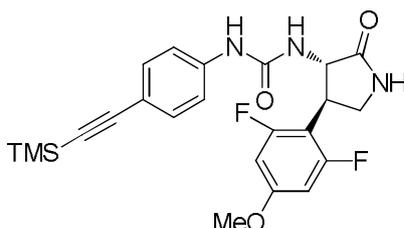
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (9H, s), 3,56 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,80 (3H, s), 3,84 (1H, dd, J = 10,4, 6,1 Hz), 3,92 (1H, s a), 4,56 (2H, s), 5,75 (1H, s), 6,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,6 Hz).
[α]_D²² = -88 (c 0,10, EtOH)

15 Isómero B(+):

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (9H, s), 3,56 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,80 (3H, s), 3,84 (1H, dd, J = 10,4, 6,1 Hz), 3,92 (1H, s a), 4,56 (2H, s), 5,75 (1H, s), 6,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,6 Hz).
[α]_D²² = +98 (c 0,10, EtOH)

20 <Ejemplo de Referencia 35-1>

[Fórmula Química 101]



25

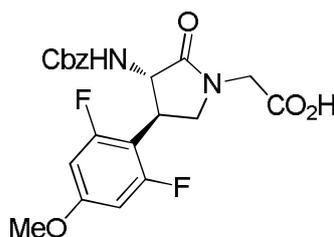
1-[(3S^{*},4R^{*})-4-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-{4-[(trimetilsilil)etnil]fenil}urea

30 Se añadieron trimetilsililacetileno (115 μ l) y trietilamina (115 μ l) a una solución de 1-[(3S^{*},4R^{*})-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-iodofenil)urea (80 mg), dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (11,5 mg), y yoduro de cobre (I) (15,6 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 50 °C durante 9 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1, acetato de etilo, y después acetato de etilo : metanol = 4 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (67 mg).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,22 (9H, s), 3,52-3,63 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,09 (1H, c, J = 9,2 Hz), 4,65 (1H, dd, J = 10,4, 7,4 Hz), 6,08 (1H, s a), 6,36-6,45 (3H, m), 7,16 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,81 (1H, s a).

40 <Ejemplo de Referencia 36-1>

[Fórmula Química 102]



45

Ácido 2-((3S^{*},4R^{*})-3-[(benciloxi)carbonil]amino)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il)acético

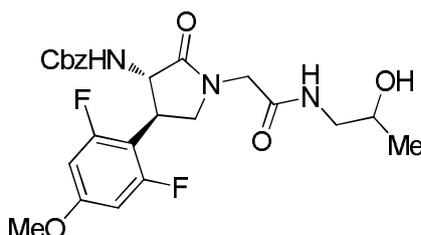
50 Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 mol/l (1,26 ml) a una solución de éster etílico de ácido 2-((3S^{*},4R^{*})-3-[(benciloxi)carbonil]amino)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il)acético (521 mg) en metanol (25 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5

horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l a la solución de reacción para tornar ácida a la solución de reacción (pH: 1) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (465 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,50-3,58 (2H, m), 3,72-3,79 (4H, m), 3,87 (1H, d, J = 17,7 Hz), 4,11 (1H, d, J = 17,7 Hz), 4,48 (1H, t, J = 10,0 Hz), 4,94 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,99 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,78 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,25-7,35 (5H, m), 7,74 (1H, d, J = 9,2 Hz), 12,9 (1H, s).

<Ejemplo de Referencia 37-1>

[Fórmula Química 103]

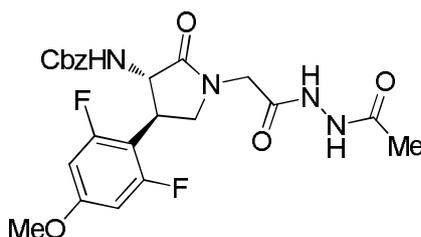


Éster bencílico de ácido ((3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-[2-[(2-hidroxiopropil)amino]-2-oxoetil]-2-oxopirrolidin-3-il)carbámico

Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (35 mg), 1-amino-2-propanol (20 µl), y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (57 mg) a una solución de ácido 2-((3S*,4R*)-3-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]acético (100 mg) en diclorometano (1,0 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo seguido por acetato de etilo : metanol = 4 : 1), para obtener el compuesto del título (96 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,00 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,98-3,05 (2H, m), 3,54 (2H, t, J = 9,2 Hz), 3,60-3,66 (1H, m), 3,77-3,81 (4H, m), 4,04 (1H, d, J = 16,5 Hz), 4,47 (1H, t, J = 9,8 Hz), 4,68 (1H, c, J = 2,0 Hz), 4,97 (2H, dd, J = 17,4, 12,5 Hz), 6,76 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,26-7,33 (5H, m), 7,73 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,94 (1H, t, J = 5,5 Hz).

<Ejemplo de Referencia 37-2>

[Fórmula Química 104]



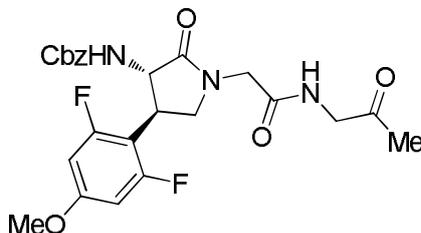
Éster bencílico de ácido ((3S*,4R*)-1-[2-[2-[(acetilhidrazinil)-2-oxoetil]-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 37-1 usando acetilhidrazina en lugar de 1-amino-2-propanol como amina para obtener el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,84 (3H, s), 3,55 (2H, d, J = 10,4 Hz), 3,76 (4H, s), 3,85 (1H, d, J = 16,5 Hz), 4,12 (1H, d, J = 16,5 Hz), 4,50 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,97 (2H, dd, J = 16,5, 12,2 Hz), 6,75 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,25-7,33 (5H, m), 7,70 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,94 (2H, s).

<Ejemplo de Referencia 38-1>

[Fórmula Química 105]



- 5 Éster bencílico de ácido ((3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1-{2-oxo-2-[(2-oxopropil)amino]etil}pirrolidin-3-il)carbámico

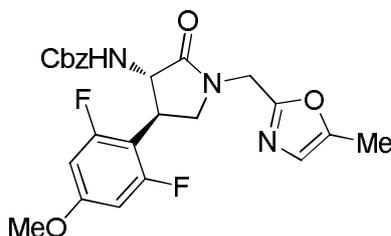
Se añadió ácido 2-yodooxibenzoico (131 mg) a una solución de éster bencílico de ácido ((3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-{2-[(2-hidroxipropil)amino]-2-oxoetil}-2-oxopirrolidin-3-il)carbámico (96 mg) en sulfóxido de dimetilo (2,0 ml), para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró para obtener el compuesto del título (84 mg).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,02 (3H, s), 3,46-3,54 (2H, m), 3,69 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,73 (3H, s), 3,82 (1H, d, J = 16,5 Hz), 3,91 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,07 (1H, d, J = 16,5 Hz), 4,45 (1H, t, J = 11,0 Hz), 4,92 (2H, dd, J = 16,5, 12,2 Hz), 6,72 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,22-7,31 (5H, m), 7,67 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,23 (1H, t, J = 5,5 Hz).

<Ejemplo de Referencia 39-1>

20

[Fórmula Química 106]



- 25 Éster bencílico de ácido {(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-[(5-metiloxazol-2-il)metil]-2-oxopirrolidin-3-il}carbámico

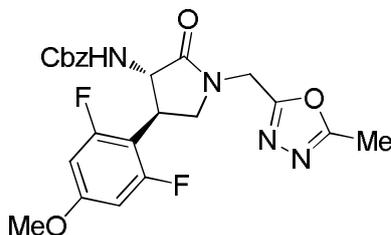
Se añadieron trifetilfosfina (325 mg) y trietilamina (860 μl) a una solución de éster bencílico de ácido ((3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1-{2-oxo-2-[(2-oxopropil)amino]etil}pirrolidin-3-il)carbámico (76 mg) en tetracloruro de carbono (7,8 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 80 °C durante 30 minutos, se añadió diclorometano (2 ml), y la solución de reacción se agitó a 80 °C durante 4 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera en forma sucesiva y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 9 : 1), para obtener el compuesto del título (15 mg).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,30 (3H, s), 3,58 (2H, s a), 3,77 (4H, s), 4,64 (2H, s), 4,75 (1H, dd, J = 10,4, 7,3 Hz), 5,02 (2H, d, J = 12,2 Hz), 5,22 (1H, s a), 6,45 (2H, d, J = 9,8 Hz), 6,67 (1H, s), 7,27-7,35 (5H, m).

<Ejemplo de Referencia 39-2>

40

[Fórmula Química 107]

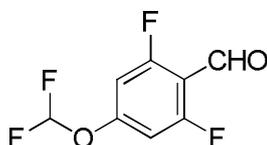


Éster bencílico de ácido {(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-2-oxopirrolidin-3-il}carbámico

5 Se añadieron trifetilfosfina (151 mg), trietilamina (160 µl), y 1,1,1,2,2,2-hexafluoroetano (136 mg) a una solución de éster bencílico de ácido {(3S*,4R*)-1-[2-(2-acetilo hidrazinil)-2-oxoetil]-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il}carbámico (113 mg) en diclorometano (11,5 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo
10 después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1 seguido por acetato de etilo), para obtener el compuesto del título (69 mg).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,54 (3H, s), 3,61 (2H, d, J = 8,6 Hz), 3,77 (3H, s), 3,82-3,92 (1H, m), 4,70 (1H, t, J = 9,8 Hz), 4,76 (2H, s), 5,01-5,10 (2H, m), 5,29 (1H, s a), 6,45 (2H, d, J = 9,8 Hz), 7,26-7,35 (5H, m).

15 <Ejemplo de Referencia 40-1>

[Fórmula Química 108]



20 4-(Difluorometoxi)-2,6-difluorobenzaldehído

Una solución de reacción de 2,6-difluoro-4-hidroxibenzaldehído (1,41 g), carbonato de potasio (1,48 g), y clorodifluoroacetato de sodio (2,73 g) en una mezcla de N,N-dimetilformamida (15,8 ml) y agua (1,84 ml) se agitó a 100 °C durante 1 hora y media.

25 La solución de reacción se enfrió con hielo, se añadieron agua (4,1 ml) y ácido clorhídrico concentrado (2,8 ml), y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido de sodio a la solución de reacción con enfriamiento con hielo para ajustar el pH a 10, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 95 : 5 seguido por 3 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro (1,61 g).
30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,63 (1H, t, J = 71,5 Hz), 6,78 (2H, d, J = 9,1 Hz), 10,26 (1H, s).

35 <Ejemplo de Referencia 41-1>

[Fórmula Química 109]



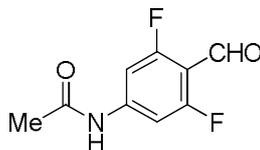
40 Trifluorometansulfonato de 3,5-difluoro-4-formilfenilo

Se añadieron piridina (0,8 ml) y anhídrido trifluorometansulfónico (1,18 ml) a una solución de 2,6-difluoro-4-hidroxibenzaldehído (1,03 g) en diclorometano (30 ml) en una atmósfera de argón con enfriamiento con hielo para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,5 g).
45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,99-7,04 (2H, m), 10,32 (1H, s).

50

<Ejemplo de Referencia 42-1>

[Fórmula Química 110]



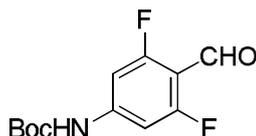
5 N-(3,5-difluoro-4-formilfenil)acetamida

Se añadieron acetamida (225 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (116 mg), Xantphos (145 mg), y carbonato de cesio (1,24 g) a una solución de trifluorometansulfonato de 3,5-difluoro-4-formilfenilo (737 mg) en tolueno (15 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 100 °C en una atmósfera de argón durante 10 5 horas. La solución de reacción se filtró sobre Celite y se lavó con acetato de etilo. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1 seguido por acetato de etilo), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (255 mg).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,22 (3H, s), 7,24 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,44 (1H, s a), 10,23 (1H, s).

<Ejemplo de Referencia 42-2>

[Fórmula Química 111]



20

Éster *terc*-butílico de ácido (3,5-difluoro-4-formilfenil)carbámico

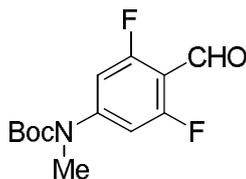
Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo de Referencia 42-1 usando carbamato de *terc*-butilo en lugar de acetamida como reactivo para obtener el compuesto del título.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,53 (9H, s), 6,77 (1H, s a), 7,07 (2H, d, J = 11,0 Hz), 10,20 (1H, s).

<Ejemplo de Referencia 43-1>

30

[Fórmula Química 112]

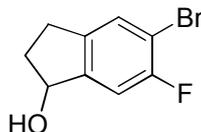
35 Éster *terc*-butílico de ácido (3,5-difluoro-4-formilfenil)(metil)carbámico

Se añadieron yodometano (110 µl) e hidruro de sodio (51 mg, 60 % en aceite) a una solución de éster *terc*-butílico de ácido (3,5-difluoro-4-formilfenil)carbámico (220 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml) con enfriamiento para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera en forma sucesiva y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 4 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (150 mg).

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,53 (9H, s), 3,32 (3H, s), 7,05 (2H, d, J = 11,0 Hz), 10,25 (1H, s).

45 <Ejemplo de Referencia 44-1>

[Fórmula Química 113]



5 5-Bromo-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol

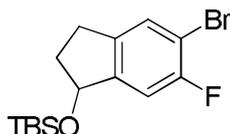
Se añadió borohidruro de sodio (56 mg) a una solución de 5-bromo-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (310 mg) en una mezcla de tetrahidrofurano (7 ml) y etanol (7 ml) en una atmósfera de argón con enfriamiento con hielo para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió

10 agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (290 mg).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,78 (1H, d, J = 7,3 Hz), 1,92-2,01 (1H, m), 2,50-2,58 (1H, m), 2,74-2,82 (1H, m), 2,96-3,03 (1H, m), 5,19 (1H, c, J = 6,7 Hz), 7,15 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,41 (1H, d, J = 6,7 Hz).

<Ejemplo de Referencia 45-1>

[Fórmula Química 114]



20

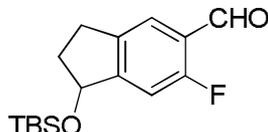
[(5-Bromo-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi](*terc*-butil)dimetilsilano

25 Se añadieron trietilamina (0,34 ml), N,N-dimetil-4-aminopiridina (7,4 mg), y dimetilclorosilano de *terc*-butilo (274 mg) a una solución de 5-bromo-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (280 mg) en N,N-dimetilformamida (2,4 ml) en una atmósfera de argón, para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 9 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (410 mg).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,14 (3H, s), 0,17 (3H, s), 0,94 (9H, s), 1,89-1,98 (1H, m), 2,40-2,48 (1H, m), 2,68-2,76 (1H, m), 2,88-2,94 (1H, m), 5,16 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,36 (1H, d, J = 6,1 Hz).

35 <Ejemplo de Referencia 46-1>

[Fórmula Química 115]



40

1-[(*terc*-Butildimetilsilil)oxi]-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbaldehido

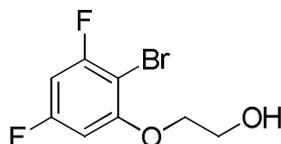
Se añadió lentamente n-butilitio (4,15 ml, 2,65 mol/l hexano solución) a una solución de [(5-bromo-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi](*terc*-butil)dimetilsilano (3,45 g) en tetrahidrofurano (50 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó durante 40 minutos. Después de ello, se añadió N,N-dimetilformamida (1,26 ml) a la solución de reacción, y la solución de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,63 g).

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,16 (3H, s), 0,19 (3H, s), 0,95 (9H, s), 1,91-2,01 (1H, m), 2,44-2,52 (1H, m), 2,71-2,79 (1H, m), 2,96 (1H, dd, J = 14,7, 7,9 Hz), 5,22 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,05 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,67 (1H, d, J = 6,7 Hz), 10,32 (1H, s).

<Ejemplo de Referencia 47-1>

[Fórmula Química 116]

5



2-(2-Bromo-3,5-difluorofenoxi)etanol

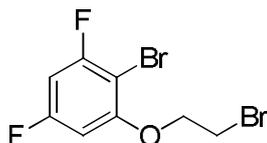
10 Se añadieron etilenglicol (2,65 ml) y N-metil-2-pirrolidona (2 ml) a 2-bromo-1,3,5-trifluorobenceno (2,0 g) en una atmósfera de argón y se añadió *tert*-butóxido de potasio (1,28 g) con enfriamiento con hielo para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó con calentamiento a 90 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo

15 después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 9 : 1 seguido por 1 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,43 g).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,10 (1H, t, J = 6,4 Hz), 4,00-4,04 (2H, m), 4,13 (2H, t, J = 4,6 Hz), 6,48-6,52 (1H, m), 6,55-6,61 (1H, m).

20 <Ejemplo de Referencia 48-1>

[Fórmula Química 117]

25



2-Bromo-1-(2-bromoetoxi)-3,5-difluorobenceno

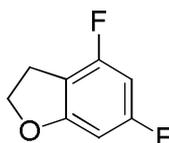
30 Se añadieron tetrabromuro de carbono (606 mg) y trifetilfosfina (575 mg) a una solución de 2-(2-bromo-3,5-difluorofenoxi)etanol (370 mg) en diclorometano (3,7 ml) en una atmósfera de argón con enfriamiento con hielo para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió acetato de etilo, y el sólido precipitado se retiró mediante filtración. El material filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano seguido por hexano : acetato de etilo = 9 : 1), para obtener el

35 compuesto del título en forma de un sólido incoloro (453 mg).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,69 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,32 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,47 (1H, dt, J = 10,0, 2,3 Hz), 6,59 (1H, td, J = 8,4, 2,3 Hz).

<Ejemplo de Referencia 49-1>

40

[Fórmula Química 118]



4,6-Difluoro-2,3-dihidrobencofurano

45

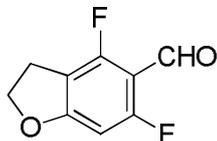
Se añadió n-butillitio (0,55 ml, solución 2,65 mol/l en hexano) a una solución de 2-bromo-1-(2-bromoetoxi)-3,5-difluorobenceno (440 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó durante 2 horas, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del título (205 mg).

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,20 (2H, t, J = 8,9 Hz), 4,65 (2H, t, J = 8,9 Hz), 6,28-6,34 (2H, m).

<Ejemplo de Referencia 50-1>

[Fórmula Química 119]

5



4,6-Difluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbaldehído

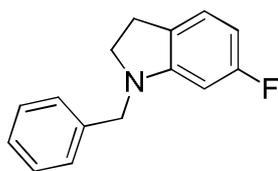
10 Se añadió oxiclóruo de fósforo (778 μ l) a una solución de 4,6-difluoro-2,3-dihydrobenzofurano (650 mg) en N,N-dimetilformamida (710 μ l) en una atmósfera de argón, para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 100 °C durante 20 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se añadió agua helada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (121 mg).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,27 (2H, t, J = 8,9 Hz), 4,77 (2H, t, J = 8,9 Hz), 6,41 (1H, d, J = 11,0 Hz), 10,16 (1H, s).

<Ejemplo de Referencia 51-1>

20

[Fórmula Química 120]



25 1-Bencil-6-fluoroindolina

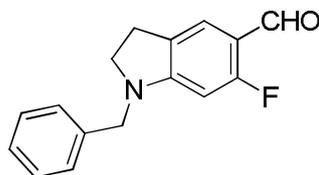
Se añadieron carbonato de potasio (4,45 g) y bromuro de bencilo (3,83 ml) a una solución de 6-fluoroindolina (4,2 g) en metanol (38 ml), para producir una solución de reacción. La solución de reacción se calentó a reflujo por 3 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y los insolubles se retiraron mediante filtración. El material filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo = 1 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo pálido (6,14 g).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,92 (2H, t, J = 8,5 Hz), 3,38 (2H, t, J = 8,5 Hz), 4,23 (2H, s), 6,18 (1H, dd, J = 10,9, 2,4 Hz), 6,27-6,32 (1H, m), 6,93-6,97 (1H, m), 7,25-7,34 (5H, m).

35

<Ejemplo de Referencia 52-1>

[Fórmula Química 121]



40

1-Bencil-6-fluoroindolin-5-carbaldehído

45 Se añadió oxiclóruo de fósforo (518 μ l) a una solución de 1-bencil-6-fluoroindolina (1,0 g) en N,N-dimetilformamida (4,9 ml) con enfriamiento con hielo, para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió agua helada. Una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido de sodio se añadió al agua helada para ajustar el pH a 10, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 8 : 1 seguido por 2 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,07 g).

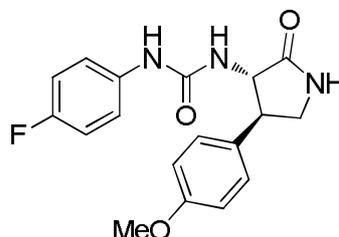
50

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,02 (2H, t, J = 8,5 Hz), 3,61 (2H, t, J = 8,5 Hz), 4,39 (2H, s), 6,05 (1H, d, J = 12,1 Hz), 7,25-7,38 (5H, m), 7,48-7,49 (1H, m), 10,02 (1H, s).

<Ejemplo 1-1>

5

[Fórmula Química 122]



10 (-)-1-(4-Fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea

Se añadió trietilamina (131 µl) y azida de difenilfosforilo (171 µl) a una solución de ácido (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico (170 mg) en tolueno (3,6 ml) en una atmósfera de argón para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La temperatura se elevó hasta 90 °C y la solución de reacción se agitó durante 1 hora. Después, se añadió 4-fluoroanilina (140 µl) a la solución de reacción, y la solución de reacción se agitó a 120 °C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 4 : 1, acetato de etilo, y acetato de etilo : metanol = 10 : 1 sucesivamente), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (44 mg).

15

20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,11-3,17 (1H, m), 3,38-3,48 (2H, m), 3,69 (3H, s), 4,45 (1H, dd, J = 10,9, 9,1 Hz), 6,38 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,01 (2H, t, J = 9,1 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32-7,35 (2H, m), 7,88 (1H, s), 8,53 (1H, s).

25

EM (IEN⁺) m/z: 344 (MH⁺).

[α]_D²⁸ = -156 (c 0,10, EtOH)

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 1-1 usando el ácido carboxílico correspondiente y una amina aromática para obtener los siguientes Ejemplos 1-2 a 1-87.

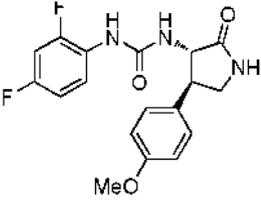
30

Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en las Tablas 47 a 75.

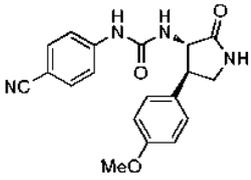
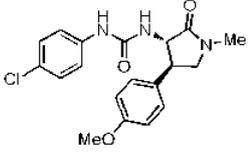
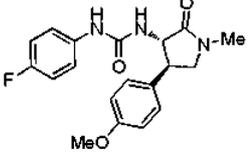
[Tabla 47]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-2		(-)-1-(4-clorofenil)-3-[(3 S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,11-3,21 (1H, m), 3,41-3,50 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,46 (1H, dd, J = 10,9, 9,1 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,29 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,90 (1H, s), 8,67 (1H, s). EM (IEN ⁺) m/z: 360 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -130 (c 0,10, EtOH)
1-3		(-)-1-(3,4-difluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,13-3,20 (1H, m), 3,42-3,51 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,45 (1H, t, J = 9,7 Hz), 6,52 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,98-7,03 (1H, m), 7,21-7,28 (1H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,53-7,60 (1H, m), 7,91 (1H, s), 8,76 (1H, s). EM (IEN ⁺) m/z: 362 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -149 (c 0,10, EtOH)

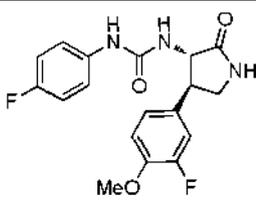
(continuación)

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-4		(-)-1-(2,4-difluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,17 (1H, t, J = 99,1 Hz), 3,36-3,49 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,47 (1H, dd, J 11,2, 8,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,93-6,98 (1H, m), 7,19-7,25 (1H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,93 (1H, s), 7,94-8,01 (1H, m), 8,28 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 362 (MH+). [α] _D ²⁸ = -126 (c 0,10, EtOH)

[Tabla 48]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-5		(-)-1-(4-cianofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,14-3,21 (1H, m), 3,43-3,52 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,48 (1H, t, J 9,7 Hz), 6,67 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,29 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,53 (2H, dd, J = 7,0, 2,1 Hz), 7,64 (2H, dd, J = 7,0, 2,1 Hz), 7,93 (1H, s), 9,09 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 351 (MH+). [α] _D ²⁸ = -166 (c 0,10, EtOH)
1-6		(-)-1-(4-clorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (3H, s), 3,29 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,43 (1H, c, J = 9,5 Hz), 3,54 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,71 (3H, s), 4,46 (1H, t, J = 10,0 Hz), 6,53 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,29 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,71 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 374 (MH+). [α] _D ²⁶ = -170 (c 0,10, EtOH)
1-7		1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (3H, s), 3,28 (1H, t, J = 10,0 Hz), 3,43 (1H, c, J = 9,5 Hz), 3,54 (1H, t, J = 8,8 Hz), 3,71 (3H, s), 4,47 (1H, t, J = 10,0 Hz), 6,46 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,02 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (2H, dd, J = 8,8, 4,8 Hz), 8,58 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 358 (MH+).

[Tabla 49]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-8		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,13-3,20 (1H, m), 3,43-3,50 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,47 (1H, t, J 9,7 Hz), 6,42 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,00-7,14 (4H, m), 7,29-7,37 (3H, m), 7,91 (1H, s), 8,58 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 362 (MH+). [α] _D ²⁸ = -130 (c 0,10, EtOH)

(continuación)

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-9		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,17 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,45 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,68 (1H, c, J = 9,8 Hz), 3,73 (3H, s), 4,56 (1H, dd, J = 11,3, 8,9 Hz), 6,41 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,74-6,80 (2H, m), 7,00-7,05 (2H, m), 7,32-7,37 (2H, m), 7,45 (1H, t, J = 8,9 Hz), 7,94 (1H, s), 8,59 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 362 (MH+). [α] _D ²⁸ = -99 (c 0,10, EtOH)
1-10		1-[(3S*,4R*)-4-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,07 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,50 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,74 (3H, s), 3,91 (1H, c, J = 9,8 Hz), 4,66 (1H, dd, J = 11,3, 8,9 Hz), 6,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,00-7,06 (3H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,94 (1H, s), 8,57 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 378 (MH+).

[Tabla 50]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-11		(-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxi-2-metilfenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,27 (3H, s), 3,05 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,46 (1H, t, J = 8,4 Hz), 3,69 (3H, s), 3,74 (1H, dd, J = 9,8, 8,4 Hz), 4,51 (1H, dd, J = 11,5, 9,1 Hz), 6,37 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,71 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 8,5, 3,0 Hz), 7,00-7,04 (2H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,89 (1H, s), 8,51 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 358 (MH+). [α] _D ²³ = -187 (c 0,35, EtOH)
1-12		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,27-3,33 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,75 (3H, s), 3,79 (1H, c, J = 9,8 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,73 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,30-7,34 (2H, m), 8,05 (1H, s), 8,66 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 380 (MH+). [α] _D ²⁸ = -156 (c 0,10, EtOH)
1-13		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,18 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,43 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,72 (1H, c, J = 9,8 Hz), 3,80 (3H, s), 4,53 (1H, dd, J = 11,6, 8,6 Hz), 6,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,00-7,10 (3H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 7,52 (1H, dd, J = 11,6, 8,6 Hz), 7,96 (1H, s), 8,62 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 380 (MH+). [α] _D ²⁸ = -123 (c 0,10, EtOH)

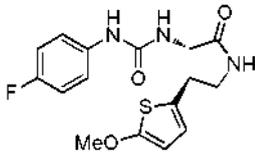
[Tabla 51]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-14		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,13-3,19 (1H, m), 3,45-3,56 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,49 (1H, dd, J = 11,3, 8,9 Hz), 6,44 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,01-7,07 (2H, m), 7,19-7,26 (2H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 7,95 (1H, s), 8,61 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 380 (MH+). [α] _D ²⁸ =-111 (c 0,10, EtOH)
1-15		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,10-3,18 (3H, m), 3,39-3,47 (2H, m), 4,40-4,49 (3H, m), 6,40 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,00-7,08 (3H, m), 7,24 (1H, s), 7,33-7,37 (2H, m), 7,88 (1H, s), 8,55 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 356 (MH+). [α] _D ²⁸ =-130 (c 0,10, EtOH)
1-16		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,09-3,18 (3H, m), 3,39-3,46 (1H, m), 3,67 (1H, c, J = 10,0 Hz), 4,50-4,57 (3H, m), 6,41 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,62 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,02 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,33-7,38 (3H, m), 7,93 (1H, s), 8,60 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 374 (MH+). [α] _D ²⁸ =-152 (c 0,10, EtOH)

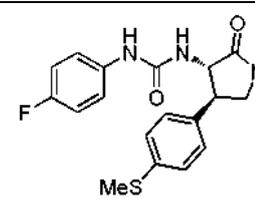
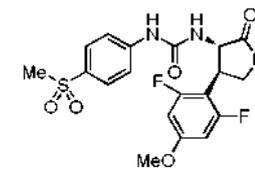
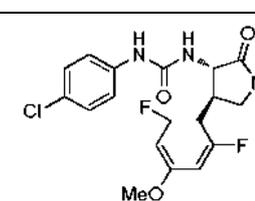
[Tabla 52]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-17		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(7-fluorocroman-6-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,84-1,90 (2H, m), 2,60-2,73 (2H, m), 3,16 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,42 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,64 (1H, c, J = 9,8 Hz), 4,09 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,51 (1H, dd, J = 11,3, 8,9 Hz), 6,40 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,54 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,00-7,06 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 7,92 (1H, s), 8,58 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 388 (MH+). [α] _D ²⁸ =-22 0 (c 0,10, EtOH)
1-18		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,38 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,47 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,83 (3H, s), 3,96 (1H, c, J = 9,5 Hz), 4,51 (1H, dd, J = 10,4, 7,9 Hz), 6,48 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,01 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,29-7,35 (2H, m), 7,38 (1H, dd, J = 11,6, 2,4 Hz), 7,95 (1H, s), 8,20 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,62 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 363 (MH+). [α] _D ²⁸ =-142 (c 0,10, EtOH)

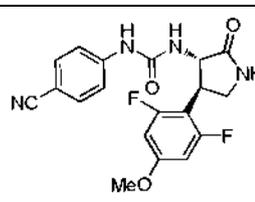
(continuación)

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-19		(-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(5-metoxifenil)-2-il]-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,18 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,49 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,60 (1H, c, J = 9,5 Hz), 3,78 (3H, s), 4,28 (1H, dd, J = 10,9, 9,1 Hz), 6,11 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,62 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,01-7,08 (2H, m), 7,36-7,41 (2H, m), 7,93 (1H, s), 8,64 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 350 (MH+). [α] _D ²⁸ = -129 (c 0,10, EtOH)

[Tabla 53]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-20		(-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metilfenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,49 (3H, s), 3,20-3,27 (1H, m), 3,50-3,58 (2H, m), 4,54 (1H, t, J = 9,7 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,05-7,11 (2H, m), 7,26 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35-7,42 (4H, m), 7,97 (1H, s), 8,61 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 360 (MH+). [α] _D ²⁷ = -544 (c 0,26, DMSO)
1-21		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-metilsulfonylfenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,10 (3H, s), 3,29-3,31 (1H, m), 3,46 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,79-3,87 (1H, m), 4,58 (1H, dd, J = 11,0, 8,0 Hz), 6,70-6,78 (3H, m), 7,57 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,72 (2H, d, J = 9,2 Hz), 8,09 (1H, s), 9,25 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 440 (MH+). [α] _D ²⁷ = -138 (c 0,10, EtOH)
1-22		(-)-1-(4-clorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,27-3,31 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,75 (3H, s), 3,75-3,83 (1H, m), 4,56 (1H, t, J = 9,6 Hz), 6,51 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,73 (2H, d, J = 12,0 Hz), 7,22 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,35 (2H, d, J = 9,2 Hz), 8,06 (1H, s), 8,79 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 396 (MH+). [α] _D ²⁷ = -195 (c 0,10, EtOH)

[Tabla 54]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-23		(-)-1-(4-cianofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,26-3,33 (1H, m), 3,45 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,75 (3H, s), 3,78-3,86 (1H, m), 4,58 (1H, dd, J = 11,0, 8,0 Hz), 6,70-6,77 (3H, m), 7,51 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,63 (2H, d, J = 9,2 Hz), 8,09 (1H, s), 9,24 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 387 (MH+). [α] _D ²⁶ = -163 (c 0,10, EtOH)

(continuación)

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-24		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-metoxifenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,29 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,43 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,66 (s, 3H), 3,70-3,82 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,55 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,34 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,71-6,79 (4H, m), 7,22 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,03 (1H, s), 8,40 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 392 (MH+). [α] _D ²⁸ = -168 (c 0,29, EtOH)
1-25		(-)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,29 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,43 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,72-3,82 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,55 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 5,90 (2H, s), 6,37 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 6,70-6,76 (3H, m), 7,06 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,04 (1H, s), 8,50 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 406 (MH+). [α] _D ²⁸ = -150 (c 0,30, EtOH)

[Tabla 55]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-26		(-)-1-(5-clorotiazol-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,28-3,31 (1H, m), 3,46 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,75 (3H, s), 3,82-3,91 (1H, m), 4,55 (1H, dd, J=9,8, 6,8 Hz), 6,75 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,88 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,31 (1H, s), 8,11 (1H, s), 10,9 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 403 (MH+). [α] _D ²⁷ = -88 (c 0,10, EtOH)
1-27		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(pirimidin-4-il)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,27-3,31 (1H, m), 3,46 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,75 (3H, s), 3,80-3,88 (1H, m), 4,60 (1H, dd, J = 10,4, 8,0 Hz), 6,75 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,86 (1H, s a), 8,14 (1H, s), 8,44 (1H, d, J=5,5 Hz), 8,70 (1H, s), 9,68 (1H, s a). EM (IEN+) m/z: 364 (MH+). [α] _D ²⁹ = -180 (c 0,10, DMSO)
1-28		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(piridin-2-il)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,27-3,30 (1H, m), 3,40-3,47 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,79-3,88 (1H, m), 4,58-4,63 (1H, m), 6,73 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,90-6,93 (1H, m), 7,28 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,62-7,67 (1H, m), 8,10 (1H, m), 8,14-8,16 (1H, m), 8,37-8,43 (1H, m), 9,22 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 363 (MH+). [α] _D ²⁷ = -188 (c 0,10, EtOH)

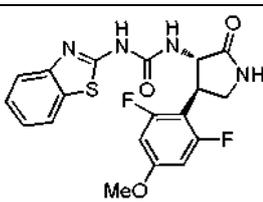
[Tabla 56]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-29		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(piridin-3-il)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,28-3,31 (1H, m), 3,45 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,82 (1H, c, J = 9,5 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 8,6, 4,9 Hz), 7,78-7,82 (1H, m), 8,07 (1H, s), 8,08-8,10 (1H, m), 8,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,87 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 363 (MH+). [α] _D ²⁷ = -168 (c 0,10, EtOH)
1-30		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(pirimidin-5-il)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,28-3,50 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,75-3,90 (1H, m), 4,58 (1H, dd, J = 9,8, 8,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,08 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,78 (2H, s), 9,11 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 364 (MH+). [α] _D ²⁸ = -139 (c 0,10, DMSO)
1-31		(-)-1-(6-cloropiridin-3-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,28-3,31 (1H, m), 3,45 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,83 (1H, c, J = 9,2 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,70-6,79 (3H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 8,6, 3,0 Hz), 8,07 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 3,0 Hz), 9,07 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 397 (MH+). [α] _D ²⁷ = -152 (c 0,10, EtOH)

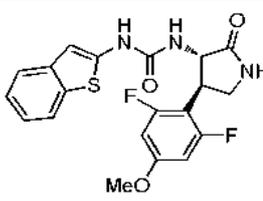
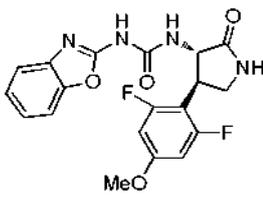
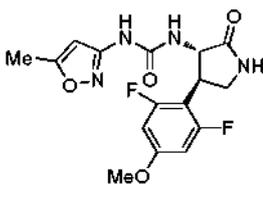
[Tabla 57]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-32		(-)-1-(5-cloropiridin-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,29-3,35 (1H, m), 3,47 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,81 (1H, c, J = 9,2 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,73-7,79 (2H, m), 8,11 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 3,0 Hz), 9,35 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 397 (MH+). [α] _D ²⁷ = -180 (c 0,10, EtOH)
1-33		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(pirazin-2-il)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,36-3,30 (1H, m), 3,48 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,85 (1H, c, J = 9,5 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,12 (1H, s), 8,16-8,22 (2H, m), 8,79 (1H, s), 9,51 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 364 (MH+). [α] _D ²¹ = -178 (c 0,10, DMSO)

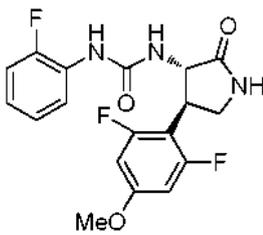
(continuación)

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-34		(-)-1-(benzo[d]thiazol-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,29- 3,36 (1H, m), 3,48 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,75 (3H, s), 3,89 (1H, c, J = 9,2, Hz), 4,60 (1H, dd, J = 10,4, 9,2 Hz), 6,75 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,06-7,23 (2H, m), 7,30- 7,37 (1H, m), 7,54-7,62 (1H, m), 7,83 (1H, d, J = 6,7 Hz), 8,14 (1H, s), 11,0 (1H, s a). EM (IEN+) m/z: 419 (MH+). [α] _D ²⁸ = -164 (c 0,10, DMSO)

[Tabla 58]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-35		(-)-1-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,27-3,31 (1H, m), 3,46 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,75 (3H, s), 3,86 (1H, c, J = 9,2 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,66 (1H, s), 6,75 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,82 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,09 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,21 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,09 (1H, s), 10,1 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 418 (MH+). [α] _D ²⁷ = -74 (c 0,10, EtOH)
1-36		(-)-1-(benzo[d]oxazol-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,32-3,38 (1H, m), 3,51 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,97 (1H, c, J = 9,5 Hz), 4,67 (1H, dd, J = 9,8, 8,0 Hz), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,17-7,30 (2H, m), 7,46-7,57 (2H, m), 8,16 (1H, s), 8,57 (1H, d, J = 7,3 Hz), 11,14 (1H, s a). EM (IEN+) m/z: 403 (MH+). [α] _D ²⁸ = -158 (c 0,10, EtOH)
1-37		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,29 (3H, s), 3,27-3,32 (1H, m), 3,45 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,76-3,84 (1H, m), 4,55 (1H, t, J = 9,8 Hz), 6,31 (1H, s), 6,70-6,81 (3H, m), 8,09 (1H, s), 9,44 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 367 (MH+). [α] _D ²⁷ = -154 (c 0,10, EtOH)

[Tabla 59]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-38		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(2-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,29-3,35 (1H, m), 3,46 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,67-3,74 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,57 (1H, dd, J 11,0, 8,6 Hz), 6,75 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,88-6,96 (2H, m), 7,03 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,12-7,18 (1H, m), 7,93-7,98 (1H, m), 8,11 (1H, s), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz). EM (IEN+) m/z: 380 (MH+). [α] _D ²⁷ = -152 (c 0,10, EtOH)

(continuación)

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-39		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(5-metiltiophen-2-il)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,25 (3H, s), 3,26-3,32 (1H, m), 3,43 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,76-3,84 (1H, m), 4,53 (1H, dd, J = 9,2, 8,0 Hz), 6,17 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,38 (1H, s a), 6,52 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,73 (2H, d, J = 10,3 Hz), 8,03 (1H, s), 9,42 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 382 (MH+). [α] _D ²⁷ = -162 (c 0,10, EtOH)
1-40		(-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*,5S*)-4-(4-metoxifenil)-5-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,68 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,64-3,71 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,74-3,80 (1H, m), 4,79 (1H, dd, J = 12,1, 9,1 Hz), 6,37 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,89 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,01-7,06 (2H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35-7,39 (2H, m), 8,05 (1H, s), 8,51 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 358 (MH+). [α] _D ²⁵ = -149 (c 0,22, EtOH).

[Tabla 60]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-41		(-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*,5R*)-4-(4-metoxifenil)-5-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,04 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 11,5, 9,1 Hz), 3,45-3,54 (1H, m), 3,71 (3H, s), 4,53 (1H, dd, J = 11,5, 8,5 Hz), 6,34 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,99-7,03 (2H, m), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,31-7,34 (2H, m), 7,98 (1H, s), 8,50 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 358 (MH+). [α] _D ²⁵ = -108 (c 0,39, EtOH).
1-42		1-[(3S*,4R*)-4-(4-etil-2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil) urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,15 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,58 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,29-3,36 (1H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 3,86 (1H, c, J = 9,8 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,48 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,96 (2H, d, J = 9,8 Hz), 7,01 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,30-7,34 (2H, m), 8,06 (1H, s), 8,68 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 378 (MH+).
1-43		(+)-1-(4-clorofenil)-3-[(3R*,4S*)-2-oxo-4-fenilpirolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,17-3,23 (1H, m), 3,49-3,58 (2H, m), 4,51 (1H, dd, J = 11,2, 8,5 Hz), 6,51 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,21-7,25 (3H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 7,36-7,39 (4H, m), 7,94 (1H, s), 8,70 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 330 (MH+). [α] _D ²⁵ = +122 (c 0,35, DMSO)

[Tabla 61]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-44		(+)-1-(4-clorofenil)-3-[(3R*,4S*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,11-3,21 (1H, m), 3,41-3,50 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,46 (1H, dd, J 10,9, 9,1 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,29 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,90 (1H, s), 8,67 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 360 (MH+). [α] _D ²⁵ = +146 (c 0,30, EtOH)
1-45		(+)-1-(4-clorofenil)-3-[(3R*,4S*)-4-(3-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,16-3,23 (1H, m), 3,47-3,56 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,52 (1H, t, J 9,7 Hz), 6,49 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,97 (1H, s), 7,20-7,24 (3H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,92 (1H, s), 8,68 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 360 (MH+). [α] _D ²⁵ = +115 (c 0,35, DMSO)
1-46		(+)-1-(4-clorofenil)-3-[(3R*,4S*)-4-(2-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,09 (1H, t, J = 9,4 Hz), 3,40-3,50 (1H, m), 3,69-3,75 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,72 (1H, dd, J = 11,2, 8,8 Hz), 6,45 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,88-6,93 (1H, m), 6,98 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,20-7,24 (3H, m), 7,34-7,39 (3H, m), 7,88 (1H, s), 8,66 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 360 (MH+). [α] _D ²⁵ = +110 (c 0,35, EtOH)

[Tabla 62]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-47		(+)-1-[(3R*,4S*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,27-3,33 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,75 (3H, s), 3,79 (1H, c, J = 9,8 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,73 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,30-7,34 (2H, m), 8,05 (1H, s), 8,66 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 380 (MH+). [α] _D ²⁸ +175 (c 0,10, EtOH)
1-48		(+)-1-(4-clorofenil)-3-[(3R*,4S*)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (3H, s), 3,29 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,43 (1H, c, J = 9,5 Hz), 3,54 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,71 (3H, s), 4,46 (1H, t, J = 10,0 Hz), 6,53 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,29 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,71 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 374 (MH+). [α] _D ²⁵ = +162 (c 0,31, EtOH)

(continuación)

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-49		(+)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3R*,4S*,5S*)-4-(4-metoxifenil)-5-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,04 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 11,5, 9,1 Hz), 3,45-3,54 (1H, m), 3,71 (3H, s), 4,53 (1H, dd, J = 11,5, 8,5 Hz), 6,34 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,99-7,03 (2H, m), 7,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,31-7,34 (2H, m), 7,98 (1H, s), 8,50 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 358 (MH+). [α] _D ²⁵ +116 (c 0,38, EtOH).

[Tabla 63]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-50		(+)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3R*,4S*,5R*)-4-(4-metoxifenil)-5-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,68 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,64-3,71 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,74-3,80 (1H, m), 4,79 (1H, dd, J = 12,1, 9,1 Hz), 6,37 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,89 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,01-7,06 (2H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35-7,39 (2H, m), 8,05 (1H, s), 8,51 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 358 (MH+). [α] _D ²⁵ +167 (c 0,45, EtOH).
1-51		(+)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3R*,4S*)-4-(5-metoxitiofen-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,18 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,49 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,60 (1H, c, J = 9,5 Hz), 3,78 (3H, s), 4,28 (1H, dd, J = 10,9, 9,1 Hz), 6,11 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,62 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,04 (2H, m), 7,37-7,40 (2H, m), 7,93 (1H, s), 8,64 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 350 (MH+). [α] _D ²⁵ = +122 (c 0,10, EtOH).
1-52		(+)-1-[(3R*,4S*)-4-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,17-3,22 (1H, m), 3,47-3,57 (2H, m), 4,50 (1H, dd, J = 10,9, 9,1 Hz), 6,44 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,00-7,37 (1H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 7,44 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,94 (1H, s), 8,57 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 380 (MH+). [α] _D ²³ = +107 (c 0,35, EtOH).

[Tabla 64]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-53		(±)-trans-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,11-3,21 (1H, m), 3,41-3,50 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,46 (1H, dd, J = 10,9, 9,1 Hz), 6,47 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,29 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,90 (1H, s), 8,67 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 360 (MH+).
1-54		(±)-trans-1-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,11-3,17 (1H, m), 3,38-3,48 (2H, m), 3,69 (3H, s), 4,45 (1H, dd, J = 10,9, 9,1 Hz), 6,38 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,01 (2H, t, J = 9,1 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32-7,35 (2H, m), 7,88 (1H, s), 8,53 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 344 (MH+).

(continuación)

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-55		(±)-trans-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,79 (3H, s), 3,29 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,43 (1H, c, J = 9,5 Hz), 3,54 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,71 (3H, s), 4,46 (1H, t, J = 10,0 Hz), 6,53 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,29 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,71 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 374 (MH+).

[Tabla 65]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-56		1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-hidroxifenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,26-3,31 (1H, m), 3,43 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,72-3,79 (4H, m), 4,64 (1H, dd, J = 10,3, 7,8 Hz), 6,29 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,57-6,60 (2H, m), 6,73 (2H, d, J = 10,9 Hz), 7,06-7,09 (2H, m), 8,02 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,92 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 378 (MH+).
1-57		1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(3-hidroxifenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,27-3,32 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,72-3,80 (4H, m), 4,56 (1H, dd, J = 10,9, 8,5 Hz), 6,27 (1H, dd, J = 7,3, 1,8 Hz), 6,37 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 7,2, 1,8 Hz), 6,73 (2H, d, J = 10,9 Hz), 6,91-6,96 (2H, m), 8,05 (1H, s), 8,49 (1H, s), 9,16 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 378 (MH+).
1-58		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(3-metilisotiazol-5-il)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,21 (3H, s), 3,27-3,32 (1H, m), 3,45 (1H, t, J = 9,6 Hz), 3,75 (3H, s), 3,87 (1H, c, J = 9,6 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 9,6, 8,6 Hz), 6,46 (1H, s), 6,75 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,09 (1H, s), 10,5 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 383 (MH+). [α] _D ²⁶ = -2,64 (c 0,03, EtOH)

[Tabla 66]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-59		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(1H-indol-5-il)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,30 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,77 (1H, c, J = 9,2 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,27 (1H, s a), 6,32 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,71-6,77 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 8,6, 1,8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (1H, t, J = 3,0 Hz), 7,52 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,04 (1H, s), 8,31 (1H, s), 10,9 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 401 (MH+). [α] _D ²⁷ = -156 (c 0,11, EtOH)

(continuación)

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-60		1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-yodofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,25-3,34 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,79 (1H, c, J = 9,2 Hz), 4,55 (1H, dd, J = 11,8,6 Hz), 6,53-6,65 (1H, m), 6,79-6,77 (2H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,05 (1H, s), 8,79-8,88 (1H, m). EM (IEN+) m/z: 488 (MH ⁺).
1-61		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[4-(oxazol-2-il)fenil]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,26-3,33 (1H, m), 3,46 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,82 (1H, c, J = 9,2 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 10,4, 8,0 Hz), 6,64 (1H, s a), 6,71-6,78 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,49 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,08 (1H, s), 8,11 (1H, s), 9,02 (1H, s a). EM (IEN+) m/z: 429 (MH ⁺). [α] _D ²⁹ = -166 (c 0,15, EtOH)

[Tabla 67]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-62		(-)-1-(4-ciclopropilfenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,52-0,56 (2H, m), 0,81-0,87 (2H, m), 1,76-1,82 (1H, m), 3,29 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,77 (1H, c, J = 9,2 Hz), 4,55 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,39 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,70-6,76 (2H, m), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,04 (1H, s), 8,50 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 402 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -157 (c 0,14, EtOH)
1-63		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,29-3,35 (1H, m), 3,47 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,76 (3H, s), 3,80-3,88 (1H, m), 4,60 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,75 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,50-7,55 (4H, m), 8,09 (1H, s), 9,11 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 430 (MH ⁺). [α] _D ²⁶ = -95 (c 0,13, EtOH)
1-64		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(3-fluoro-4-metilfenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,10 (3H, s), 3,25-3,35 (1H, m), 3,41-3,47 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,77-3,83 (1H, m), 4,55 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,52 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,73 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,06 (1H, t, J = 8,9 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 12,5, 2,1 Hz), 8,05 (1H, s), 8,77 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 394 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -125 (c 0,13, EtOH)

[Tabla 68]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-65		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluoro-3-metilfenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,14 (3H, s), 3,26-3,33 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,75 (3H, s), 3,77-3,83 (1H, m), 4,55 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,73 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,07-7,12 (1H, m), 7,23-7,26 (1H, m), 8,04 (1H, s), 8,57 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 394 (MH+). [α] _D ²⁶ = -151 (c 0,14, EtOH)
1-66		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(6-metilpiridin-3-il)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,34 (3H, s), 3,25-3,34 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,75 (3H, s), 3,77-3,85 (1H, m), 4,56 (1H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 6,57 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 8,05 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,72 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 377 (MH+). [α] _D ²⁴ = -168 (c 0,22, EtOH)
1-67		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,25-3,35 (1H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,81-3,90 (1H, m), 4,59 (1H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,71 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,06-8,11 (2H, m), 8,62 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,36 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 431 (MH+). [α] _D ²⁴ = -236 (c 0,20, EtOH)

[Tabla 69]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-68		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,98 (3H, s), 3,26-3,33 (1H, m), 3,40-3,47 (1H, m), 3,70-3,79 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,56 (1H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 6,31 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,54 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,73 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,05 (1H, s), 8,39 (1H, s), 9,08 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 392 (MH+). [α] _D ²⁵ = -198 (c 0,15, EtOH)
1-69		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(2-fluoro-4-metilfenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,21 (3H, s), 3,26-3,33 (1H, m), 3,46 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,66-3,74 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,56 (1H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,82-6,8 (2H, m), 6,97 (1H, d, J = 12,8 Hz), 7,78 (1H, t, J = 8,3 Hz), 8,10 (1H, s), 8,27 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 394 (MH+). [α] _D ²⁶ = -188 (c 0,12, EtOH)
1-70		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,90-1,99 (2H, m), 2,74 (4H, c, J = 7,7 Hz), 3,26-3,33 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,72-3,80 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,56 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,37 (1H, td J = 8,6 Hz), 6,73 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,97-7,03 (2H, m), 7,25 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,45 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 402 (MH+). [α] _D ²⁶ = -186 (c 0,26, EtOH)

[Tabla 70]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-71		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluoro-3-hidroxifenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,26-3,33 (1H, m), 3,43 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,73-3,81 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,56 (1H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 6,36 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,58-6,62 (1H, m), 6,73 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 11,0, 9,2 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 7,9, 2,4 Hz), 8,05 (1H, s), 8,54 (1H, s), 9,65 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 396 (MH+). [α] _D ²⁶ = -188 (c 0,12, EtOH)
1-72		(-)-1-(4-cloro-3-hidroxifenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,26-3,33 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,76-3,82 (1H, m), 4,56 (1H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 6,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 6,73 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,07 (1H, s), 8,67 (1H, s), 9,95 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 412 (MH+). [α] _D ²⁶ = -189 (c 0,18, EtOH)
1-73		1-(4-ciano-3-hidroxifenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,26-3,33 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,76-3,84 (1H, m), 4,57 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,71-6,76 (3H, m), 7,29 (1H, s), 7,35 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,09 (1H, s), 9,08 (1H, s), 10,81 (1H, s a). EM (IEN+) m/z: 403 (MH+).

[Tabla 71]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-74		1-[(3S*,4R*)-4-[4-(difluorometoxi)-2,6-difluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,28-3,34 (1H, m), 3,46-3,50 (1H, m), 3,86 (1H, c, J = 9,7 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 10,9, 7,9 Hz), 6,48 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,99-7,08 (4H, m), 7,30-7,33 (2H, m), 7,32 (1H, t, J = 73,3 Hz), 8,09 (1H, a), 8,70 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 416 (MH+).
1-75		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(4-etoxi-2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,25-3,34 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75-3,82 (1H, m), 4,02 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 10,4, 8,3 Hz), 6,68-6,75 (1H, m), 6,71 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,01 (2H, t, J = 9,0 Hz), 7,34 (2H, dd, J = 9,0, 4,9 Hz), 8,03 (1H, s), 8,89 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 394 (MH+). [α] _D ²⁶ = -149 (c 0,13, EtOH)

(continuación)

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-76		1-((3S*,4R*)-4-[4-(dimetilamino)-2,6-difluorofenil]-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,87 (6H, s), 3,27 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,39 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,71 (1H, c, J = 10,0 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,34 (2H, d, J = 12,2 Hz), 6,52 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,31-7,37 (2H, m), 7,99 (1H, s), 8,71 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 393 (MH+).

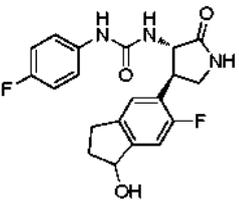
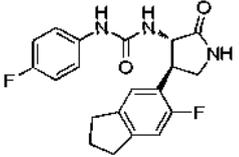
[Tabla 72]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-77		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(6-fluorobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,21-3,26 (1H, m), 3,51-3,55 (1H, m), 3,80-3,87 (1H, m), 4,65 (1H, dd, J = 11,3, 8,8 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,94 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,00 (2H, t, J = 9,0 Hz), 7,34 (2H, dd, J = 9,0, 4,9 Hz), 7,54 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,80 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,97 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,87 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 372 (MH+). [α] _D ²⁵ = -201 (c 0,10, EtOH)
1-78		(-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,17-3,24 (1H, m), 3,42-3,52 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,47-4,52 (1H, m), 6,60 (1H, s a), 6,79 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,02 (2H, dd, J = 9,2, 8,6 Hz), 7,35 (2H, dd, J = 9,2, 4,9 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,95 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,75 (1H, s a). EM (IEN+) m/z: 345 (MH+). [α] _D ²⁶ = -103 (c 0,12, EtOH)
1-79		(-)-N-(3,5-difluoro-4-[(3R*,4S*)-4-[3-(4-fluorofenil)ureido]-5-oxopirrolidin-3-il]fenil)acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,03 (3H, s), 3,28-3,35 (1H, m), 3,42-3,48 (1H, m), 3,81 (1H, c, J = 9,8 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 6,4 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,97-7,04 (2H, m), 7,25-7,34 (4H, m), 8,06 (1H, s), 8,67 (1H, s), 10,26 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 407 (MH+). [α] _D ²⁴ = -31 (c 0,12, EtOH)

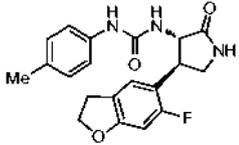
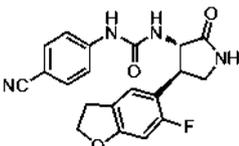
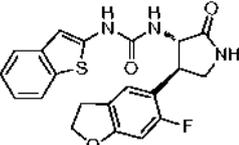
[Tabla 73]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-80		1-[(3S*,4R*)-4-2,3-dihydrobenzofuran-5-il]-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,18 (2H, t, J = 88,6 Hz), 3,28 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,42 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,79 (1H, c, J = 9,8 Hz), 4,55 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 4,62 (2H, t, J = 8,6 Hz), 6,48 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,62 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,99-7,05 (2H, m), 7,31-7,37 (2H, m), 8,03 (1H, s), 8,68 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 392 (MH+).

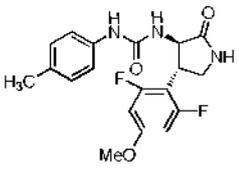
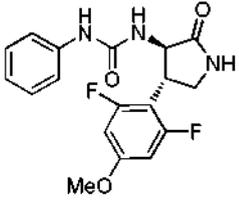
(continuación)

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-81		1-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 81,74-1,81 (1H, m), 2,28-2,36 (1H, m), 2,62-2,69 (1H, m), 2,79-2,86 (1H, m), 3,18 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,46 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,74 (1H, c, J = 10,0 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 11,3, 8,9 Hz), 4,98 (1H, c, J = 6,3 Hz), 5,28 (1H, t, J = 5,2 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,99-7,05 (3H, m), 7,33-7,38 (3H, m), 7,95 (1H, s), 8,79 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 388 (MH+).
1-82		1-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,96-2,04 (2H, m), 2,80 (4H, c, J = 8,2 Hz), 3,18 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,45 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,72 (1H, c, J = 9,8 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 11,3, 8,9 Hz), 6,54 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,99-7,05 (3H, m), 7,32-7,37 (3H, m), 7,94 (1H, s), 8,69 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 372 (MH+).

[Tabla 74]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-83		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(p-tolil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,19 (3H, s), 3,11 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,15 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,42 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,61-3,68 (1H, m), 4,50-4,56 (3H, m), 6,46 (1H, s a), 6,62 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,92 (1H, s), 8,52 (1H, s a). EM (IEN+) m/z: 370 (MH+). [α] _D ²⁸ = -158 (c 0,20, EtOH)
1-84		(-)-1-(4-cianofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,04-3,21 (3H, m), 3,43 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,66-3,73 (1H, m), 4,51-4,56 (3H, m), 6,63 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,29 (1H, s a), 7,36 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,94 (1H, s), 9,70 (1H, s a). EM (IEN+) m/z: 381 (MH+). [α] _D ²⁷ = -138 (c 0,12, EtOH)
1-85		(-)-1-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,12 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,18 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,44 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,69-3,76 (1H, m), 4,52-4,56 (3H, m), 6,62-6,64 (2H, m), 7,01 (1H, s a), 7,07 (1H, dd, J = 7,9, 7,4 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 7,9, 7,4 Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,95 (1H, s), 10,21 (1H, s a). EM (IEN+) m/z: 412 (MH+). [α] _D ²⁹ = -128 (c 0,14, EtOH)

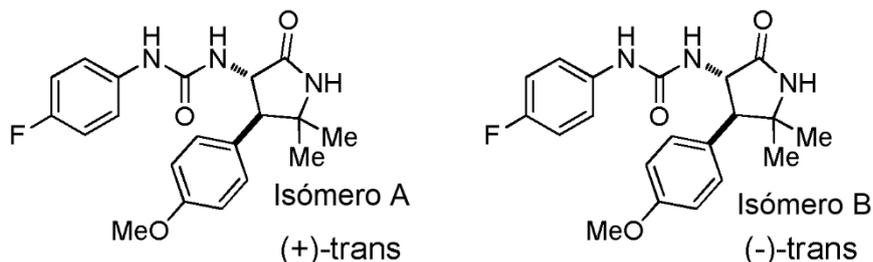
[Tabla 75]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
1-86		(+)-1-[(3R*,4S*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(p-tolil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,18 (3H, s), 3,29-3,49 (2H, m), 3,71-3,78 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,56 (1H, dd, J 11,0, 8,6 Hz), 6,41 (1H, d a, J = 8,6 Hz), 6,73 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,04 (1H, s), 8,51 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 376 (MH+). [α] _D ²⁵ +108 (c 0,13, EtOH)
1-87		(+)-1-[(3R*,4S*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-fenilurea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,30 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,45 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,75 (3H, s), 3,76-3,82 (m, 1H), 4,57 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,86 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,18 (2H, dd, J = 8,6, 7,3 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,06 (1H, s), 8,62 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 362 (MH+). [α] _D ²⁴ = + 153 (c 0,10, EtOH)

<Ejemplo 2-1>

5

[Fórmula Química 123]



10

(+)-trans-1-(4-Fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il]urea

(-)-trans-1-(4-Fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il]urea

15

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 1-1 usando ácido (±)-trans-4-(4-metoxifenil)-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-carboxílico en lugar de ácido (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico para obtener (±)-trans-1-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il]urea.

20

La (±)-trans-1-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il]urea obtenida se sometió a resolución óptica por cromatografía líquida de alto rendimiento (éter metílico *tert*-butílico : etanol = 4 : 1, velocidad de flujo: 15,0 ml) usando una columna para la separación de los enantiómeros (Daicel Corporation, CHIRALPAK ID). Se obtuvo un isómero A(+) con un tiempo de retención de 6,94 minutos y un isómero B(-) con un tiempo de retención de 16,14 minutos que correspondían a los compuestos del título en forma de sólido de color blanco.

Isómero A(+):

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,78 (3H, s), 1,22 (3H, s), 3,26 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,72 (3H, s), 4,88 (1H, dd, J = 12,1, 9,1 Hz), 6,31 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,02 (2H, t, J = 9,1 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,34 (2H, dd, J = 9,1, 4,8 Hz), 8,01 (1H, s), 8,48 (1H, s).

EM (IEN+) m/z: 372 (MH+).

[α]_D²⁵ = +133 (c 0,21, CHCl₃)

30

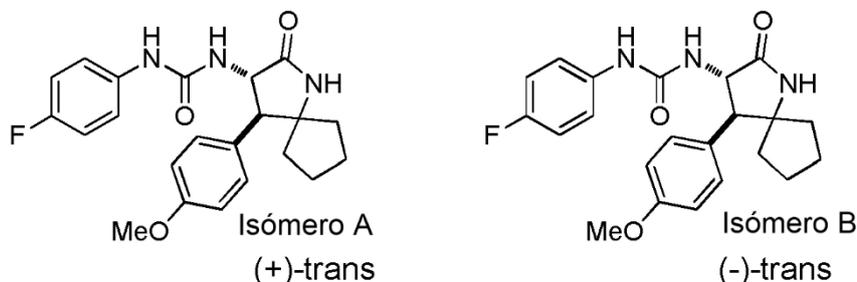
Isómero B(-):

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,78 (3H, s), 1,22 (3H, s), 3,26 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,72 (3H, s), 4,88 (1H, dd, J = 12,1, 9,1 Hz), 6,31 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,02 (2H, t, J = 9,1 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,34

(2H, dd, J = 9,1, 4,8 Hz), 8,01 (1H, s), 8,48 (1H, s).
 EM (IEN⁺) m/z: 372 (MH⁺).
 $[\alpha]_D^{25} = -147$ (c 0,21, CHCl₃)

5 <Ejemplo 3-1>

[Fórmula Química 124]



10

(+)-trans-1-(4-Fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxo-1-azaespiro[4.4]nonan-3-il]urea

(-)-trans-1-(4-Fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxo-1-azaespiro[4.4]nonan-3-il]urea

15 Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 1-1 usando ácido (±)-trans-4-(4-metoxifenil)-2-oxo-1-azaespiro[4.4]nonan-3-carboxílico en lugar de ácido (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico para obtener (±)-trans-1-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxo-1-azaespiro[4.4]nonan-3-il]urea. La (±)-trans-1-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxo-1-azaespiro[4.4]nonan-3-il]urea obtenida se sometió a resolución óptica por cromatografía líquida de alto rendimiento (éter metílico *tert*-butílico : etanol = 4 : 1, velocidad de flujo: 20,0 ml) usando una columna para la separación de los enantiómeros (CHIRALPAK ID). Se obtuvo un isómero A(+) con un tiempo de retención de 9,02 minutos y un isómero B(-) con un tiempo de retención de 14,27 minutos que correspondían a los compuestos del título en forma de sólido de color blanco.

20

Isómero A(+):

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05-1,81 (8H, m), 3,45 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,71 (3H, s), 4,82 (1H, dd, J = 12,1, 9,1 Hz), 6,31 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,88 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,02 (2H, t, J = 9,1 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,34 (2H, dd, J = 9,1, 4,8 Hz), 8,28 (1H, s), 8,47 (1H, s).

EM (IEN⁺) m/z: 398 (MH⁺).

30

HRMS (IEN⁺) para C₂₂H₂₅FN₃O₃ (MH⁺): calculado, 398,18799; encontrado, 398,18738.

$[\alpha]_D^{24} = +124$ (c 0,31, CHCl₃).

Isómero B(-):

35

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05-1,81 (8H, m), 3,45 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,71 (3H, s), 4,82 (1H, dd, J = 12,1, 9,1 Hz), 6,31 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,88 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,02 (2H, t, J = 9,1 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,34 (2H, dd, J = 9,1, 4,8 Hz), 8,28 (1H, s), 8,47 (1H, s).

EM (IEN⁺) m/z: 398 (MH⁺).

40

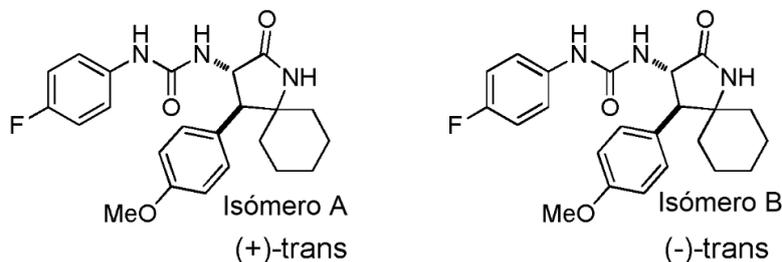
HRMS (IEN⁺) para C₂₂H₂₅FN₃O₃ (MH⁺): calculado, 398,18799; encontrado, 398,18880.

$[\alpha]_D^{24} = -125$ (c 0,31, CHCl₃).

<Ejemplo 4-1>

[Fórmula Química 125]

45



(+)-trans-1-(4-Fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-3-il]urea

(-)-trans-1-(4-Fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-3-il]urea

- 5 Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 1-1 usando ácido (\pm)-trans-4-(4-metoxifenil)-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-3-carboxílico en lugar de ácido (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico para obtener (\pm)-trans-1-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-3-il]urea. La (\pm)-trans-1-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxo-1-azaespiro[4.5]decan-3-il]urea obtenida se sometió a resolución óptica por
10 cromatografía líquida de alto rendimiento (éter metílico *tert*-butílico : etanol = 85 : 15, velocidad de flujo: 15,0 ml) usando una columna para la separación de los enantiómeros (CHIRALPAK ID). Se obtuvo un isómero A(+) con un tiempo de retención de 12,16 minutos y un isómero B(-) con un tiempo de retención de 17,07 minutos que correspondían a los compuestos del título en forma de sólido de color blanco.

Isómero A(+):

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,55-0,67 (1H, m), 0,76-0,92 (1H, m), 1,29-1,71 (8H, m), 3,14 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,72 (3H, s), 4,89 (1H, dd, J = 12,2, 8,6 Hz), 6,31 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,02 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,34 (2H, dd, J = 9,1, 4,8 Hz), 8,01 (1H, s), 8,48 (1H, s).
EM (IEN⁺) m/z: 412 (MH⁺).
20 HRMS (IEN⁺) para C₂₃H₂₇FN₃O₃ (MH⁺): calculado, 412,20364; encontrado, 412,20364.
[α]_D²⁵ = +133 (c 0,32, CHCl₃).

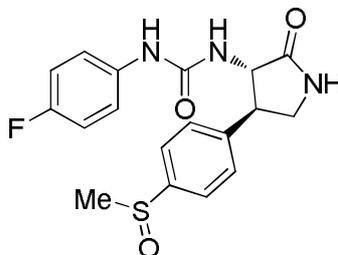
Isómero B(-):

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,55-0,67 (1H, m), 0,76-0,92 (1H, m), 1,29-1,71 (8H, m), 3,14 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,72 (3H, s), 4,89 (1H, dd, J = 12,2, 8,6 Hz), 6,31 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,02 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,34 (2H, dd, J = 9,1, 4,8 Hz), 8,01 (1H, s), 8,48 (1H, s).
EM (IEN⁺) m/z: 412 (MH⁺).
30 HRMS (IEN⁺) para C₂₃H₂₇FN₃O₃ (MH⁺): calculado, 412,20364; encontrado, 412,20416.
[α]_D²⁵ = -137 (c 0,31, CHCl₃).

<Ejemplo 5-1>

[Fórmula Química 126]

35

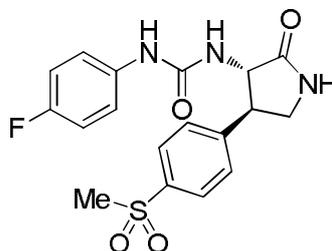


(-)-1-(4-Fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metilsulfinilfenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea

- 40 Se añadió ácido meta-cloroperóxibenzoico (mCPBA) (70 mg) a una solución de 1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metiltiofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea (100 mg) en diclorometano (5 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución saturada de carbonato ácido de sodio se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con una mezcla de diclorometano-metanol. El extracto se lavó con agua y salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a
45 presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 5 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (85 mg).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,71 (3H, s), 3,23 (1H, t, J = 9,4 Hz), 3,50-3,68 (2H, m), 4,55 (1H, dd, J = 11,5, 8,5 Hz), 6,47 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,32-7,37 (2H, m), 7,58-7,64 (4H, m), 7,97 (1H, s), 8,59 (1H, s).
EM (IEN⁺) m/z: 376 (MH⁺).
50 [α]_D²⁶ = -168 (c 0,14, EtOH).

<Ejemplo 6-1>

[Fórmula Química 127]



5

(-)-1-(4-Fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metilsulfonilfenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea

10

Se añadió ácido meta-cloroperoxisbenzoico (mCPBA) (140 mg) a una solución de 1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metiltiofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea (84 mg) en diclorometano (5 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución saturada de carbonato ácido de sodio se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con una mezcla de diclorometano-metanol. El extracto se lavó con agua y salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 5 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (67 mg).

15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,19 (3H, s), 3,25 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,55 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,64-3,72 (1H, m), 4,57 (1H, dd, J = 10,9, 8,5 Hz), 6,49 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 7,68 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,00 (1H, s), 8,61 (1H, s).

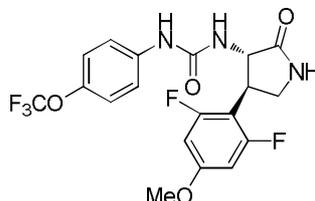
EM (IEN⁺) m/z: 392 (MH⁺).

[α]_D²⁶ = -189 (c 0,14, EtOH).

20

<Ejemplo 7-1>

[Fórmula Química 128]



25

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea

30

Se añadió isocianato de 4-(trifluorometoxi)fenilo (36 μl) a una solución de (-)-(3S*,4R*)-3-amino-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona (58 mg) en tetrahidrofurano (2,4 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 9 : 1 seguido por acetato de etilo), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (94 mg).

35

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,27-3,31 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,74 (3H, s), 3,76-3,84 (1H, m), 4,57 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,56 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,06 (1H, s), 8,89 (1H, s).

EM (IEN⁺) m/z: 446 (MH⁺).

[α]_D²⁷ = -150 (c 0,10, EtOH).

40

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 7-1 usando el isocianato correspondiente para obtener los siguientes Ejemplos 7-2 a 7-14.

Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en las Tablas 76 a 80.

45

[Tabla 76]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
7-2		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-fenilurea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,30 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,45 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,75 (3H, s), 3,76-3,82 (m, 1H), 4,57 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,86 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,18 (2H, dd, J = 8,6, 7,3 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,06 (1H, s), 8,62 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 362 (MH+). [α] _D ²⁷ = -162 (c 0,10, EtOH)
7-3		(-)-1-[4-(<i>tert</i> -butil)fenil]-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,21 (9H, s), 3,27-3,48 (2H, m), 3,71-3,80 (1H, m), 3,74 (3H, s), 4,56 (1H, dd, J = 11,0, 8,0 Hz), 6,39 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,73 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,17-7,23 (4H, m), 8,04 (1H, s), 8,51 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 418 (MH+). [α] _D ²⁷ = -117 (c 0,11, EtOH)
7-4		éster etílico del ácido (-)-4-[(3S*,4R*)-3-[4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]ureido]benzoico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,28 (3H, t, J = 6,8 Hz), 3,28-3,39 (1H, m), 3,45 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,78-3,86 (1H, m), 4,23 (2H, c, J = 6,8 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,08 (1H, s), 9,13 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 434 (MH+). [α] _D ²⁷ = -161 (c 0,10, EtOH)

[Tabla 77]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
7-5		(-)-1-[(1,1'-bifenil)-4-il]-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,29-3,34 (1H, m), 3,46 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,75 (3H, s), 3,81 (1H, c, J = 8,6 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 8,6, 8,6 Hz), 6,51 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,28 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,38-7,43 (4H, m), 7,50 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,07 (1H, s), 8,75 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 438 (MH+). [α] _D ²⁷ = -168 (c 0,10, EtOH)
7-6		(-)-1-(4-acetilfenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,45 (3H, s), 3,26-3,31 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,74 (3H, s), 3,81 (1H, c, J = 9,2 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 9,2, 8,6 Hz), 6,65 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,73 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,07 (1H, s), 9,11 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 404 (MH+). [α] _D ²⁷ = -153 (c 0,10, EtOH)

(continuación)

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
7-7		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fenoxifenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,30 (1H, t, J=9,2 Hz), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,79 (1H, c, J = 9,2 Hz), 4,57 (1H, t, J = 8,6 Hz), 6,47 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,88-6,91 (4H, m), 7,05 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,30-7,35 (4H, m), 8,05 (1H, s), 8,67 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 454 (MH+). [α] _D ²⁷ = -163 (c 0,10, EtOH)

[Tabla 78]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
7-8		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(3-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,28-3,33 (1H, m), 3,40-3,49 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,81 (1H, c, J 9,5 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 11,0, 8,0 Hz), 6,57 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,64-6,70 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,17-7,23 (1H, m), 7,32-7,37 (1H, m), 8,07 (1H, s), 8,90 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 380 (MH+). [α] _D ²⁷ = -152 (c 0,10, EtOH)
7-9		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(3,4-difluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,27-3,36 (1H, m), 3,40-3,48 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,81 (1H, c, J = 9,2 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 9,2, 8,6 Hz), 6,60 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,97-7,03 (1H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,49-7,56 (1H, m), 8,06 (1H, s), 8,91 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 398 (MH+). [α] _D ²⁷ = -138 (c 0,10, EtOH)

[Tabla 79]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
7-10		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-etilfenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,11 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,49 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,30 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,77 (1H, c, J = 9,2 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,73 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,05 (1H, s), 8,53 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 390 (MH+). [α] _D ²⁷ = -134 (c 0,10, EtOH)
7-11		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(m-tolil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,20 (3H, s), 3,27-3,33 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,75 (3H, s), 3,76-3,82 (1H, m), 4,56 (1H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 6,43 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,69 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,73 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,02-7,10 (2H, m), 7,18 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,53 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 376 (MH+). [α] _D ²⁵ = -135 (c 0,22, EtOH)

(continuación)

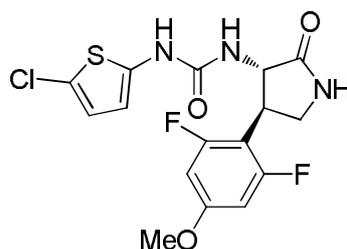
Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
7-12		(-)-1-(3-ciano fenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,25-3,35 (1H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,78-3,87 (1H, m), 4,57 (1H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,30-7,33 (1H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,52-7,57 (1H, m), 7,85 (1H, s), 8,07 (1H, s), 9,08 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 387 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -86 (c 0,13, EtOH)

[Tabla 80]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
7-13		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(3-metoxifenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,27-3,33 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,67 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,80 (1H, t, J = 9,8 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,43-6,47 (2H, m), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,80-6,83 (1H, m), 7,04-7,10 (2H, m), 8,05 (1H, s), 8,63 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 392 (MH ⁺). [α] _D ²⁶ = -173 (c 0,14, EtOH)
7-14		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(p-tolil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,18 (3H, s), 3,38 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,47 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,83 (3H, s), 3,90-4,01 (1H, m), 4,50 (1H, dd, J = 10,1, 8,3 Hz), 6,51 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,98 (2H, J = 8,3 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 12,2, 2,4 Hz), 7,93 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,53 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 359 (MH ⁺). [α] _D ²⁶ = -177 (c 0,10, EtOH)

5 <Ejemplo 8-1>

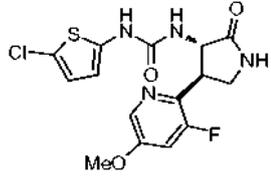
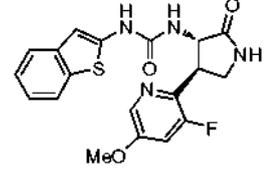
[Fórmula Química 129]



- 10 (-)-1-(5-Clorotiofen-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea
- 15 Se añadieron trietilamina (51 μl) y azida de difenilfosforilo (83 μl) a una solución de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (60 mg) en tolueno (3,7 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La temperatura de reacción se calentó hasta 100 °C, y la solución de reacción después se agitó durante 1 hora. Se añadió (-)-(3S*,4R*)-3-amino-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona (71 mg) y la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1 seguido por acetato de etilo), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (45 mg).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,27-3,31 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,80-3,88 (1H, m), 4,52 (1H, dd, J = 11,0, 9,2 Hz), 6,20 (1H, d, J = 4,3 Hz), 6,71-6,81 (4H, m), 8,06 (1H, s), 9,94 (1H, s). EM (IEN*) m/z: 402 (MH⁺). [α]_D²⁷ = -135 (c 0,11, EtOH)

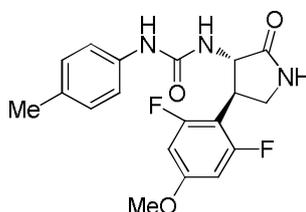
Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 8-1 usando el compuesto ácido carboxílico y la amina correspondientes y para obtener los siguientes Ejemplos 8-2 a 8-3. Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 81.

[Tabla 81]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
8-2		(-)-1-(5-clorotiofen-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,30-3,37 (1H, m), 3,46 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,83 (3H, s), 3,96-4,03 (1H, m), 4,48 (1H, d, J = 10,4 Hz), 6,05-6,15 (1H, m), 6,66 (1H, d, J = 4,3 Hz), 7,00-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, dd, J = 11,6, 2,4 Hz), 7,89 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,3-10,6 (1H, m). EM (IEN+) m/z: 385 (MH+). [α] _D ²⁶ =-166 (c 0,10, EtOH)
8-3		(-)-1-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,39 (1H, t, J= 9,2 Hz), 3,49 (1H, t, J=9,2 Hz), 3,83 (3H, s), 4,00-4,07 (1H, m), 4,57 (1H, t, J = 9,2 Hz), 6,65 (1H, s), 6,98-7,06 (1H, m), 7,08 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,21 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,38-7,42 (1H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,98 (1H, s), 8,20-8,23 (1H, m), 10,19 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 401 (MH+). [α] _D ²⁷ =157 (c 0,11, EtOH)

5 <Ejemplo 9-1>

[Fórmula Química 130]



10

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(p-tolil)urea

15 Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 8-1 usando ácido 4-metilbenzoico en lugar de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico para obtener el compuesto del título.

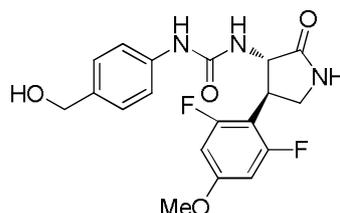
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,18 (3H, s), 3,29-3,49 (2H, m), 3,71-3,78 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,56 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,41 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,73 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,04 (1H, s), 8,51 (1H, s).

EM (IEN+) m/z: 376 (MH+).

20 [α]_D²⁷= -144 (c 0,10, EtOH)

<Ejemplo 10-1>

[Fórmula Química 131]



25

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[4-(hidroximetil)fenil]urea

Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,0 ml, 1,04 mol/l hexano solución) a una solución de éster etílico de ácido (-)-4-{3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]ureido}benzoico (87 mg) en diclorometano (2,5 ml) en enfriamiento con hielo para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió una solución acuosa al 10 % de tartrato de sodio y potasio y acetato de etilo a la solución de reacción, y la mezcla se agitó durante 30 minutos y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 50 : 1 seguido por acetato de etilo : metanol = 4 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (66 mg).

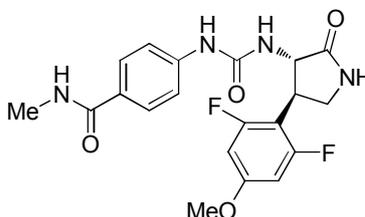
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,30 (1H, dd, J = 9,8, 9,2 Hz), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,75-3,81 (1H, m), 4,36 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 4,99 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,43 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,73 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,05 (1H, s), 8,58 (1H, s).

EM (IEN⁺) m/z: 392 (MH⁺).

[α]_D²⁷ = -159 (c 0,10, EtOH)

<Ejemplo 11-1>

[Fórmula Química 132]



(-)-4-{3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]ureido}-N-metilbenzamida

Una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 mol/l (0,28 ml) se añadió a una solución de éster etílico de ácido (-)-4-{3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]ureido}benzoico (100 mg) en metanol (2,4 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 60 °C durante 9 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l al residuo en enfriamiento con hielo para acidificar la mezcla (pH: 1), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener ácido 4-{3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]ureido}benzoico como compuesto intermediario.

Se añadió hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanaminio (HATU) (92 mg) a una solución del ácido 4-{3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]ureido}benzoico obtenido (45 mg), metilamina (45 µl, solución acuosa 12 M/l), y diisopropiletilamina (DIEA) (40 µl) en N,N-dimetilformamida (1,1 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (17 mg).

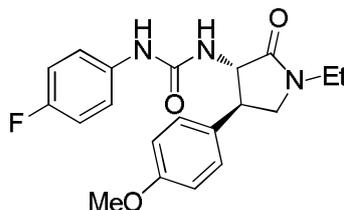
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,72 (3H, s), 3,55-3,25 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,76-3,86 (1H, m), 4,52-4,61 (1H, m), 6,61 (1H, s a), 6,70-6,79 (2H, m), 7,34-7,41 (2H, m), 7,63-7,71 (2H, m), 8,07 (1H, s), 8,16-8,23 (1H, s a), 8,93 (1H, s a).

EM (IEN⁻) m/z: 417 (M-H)⁻.

[α]_D²⁸ = -159 (c 0,10, DMSO)

<Ejemplo 12-1>

[Fórmula Química 133]



(-)-1-[(3S*,4R*)-1-Etil-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea

Se añadió ácido trifluoroacético (0,4 ml) a una solución de éster *terc*-butílico de ácido [(3S*,4R*)-1-etil-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico (63 mg) en diclorometano (2 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió acetato de etilo y una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio al residuo para ajustar el pH de la fase acuosa a 9. Se añadió isocianato de 4-fluorofenilo (20 μ l) a la solución bifásica, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 4 : 1 seguido por acetato de etilo), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (48 mg).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,21 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,31-3,45 (2H, m), 3,52-3,61 (1H, m), 3,71-3,77 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,24 (1H, dd, J = 9,8, 6,7 Hz), 6,13 (1H, s a), 6,76 (2H, t, J = 8,6 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,06-7,10 (2H, m), 7,24 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,84 (1H, s a).

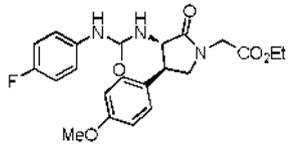
EM (IEN $^+$) m/z: 372 (MH $^+$).

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -135$ (c 0,30, EtOH).

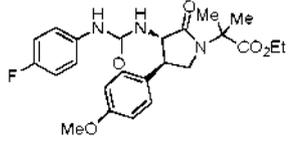
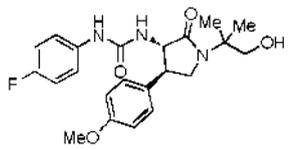
Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 12-1 usando el compuesto Boc correspondiente para obtener los siguientes Ejemplos 12-2 a 12-15.

Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en las Tablas 82 a 87.

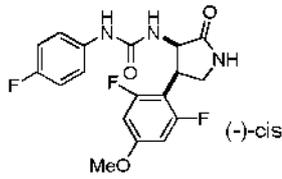
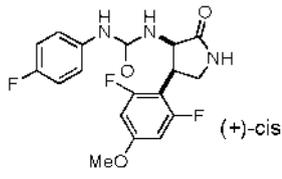
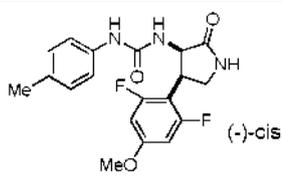
[Tabla 82]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
12-2		éster etílico del ácido 2- {(3S*,4R*)-3-[3-(4- fluorofenil)ureido]-4-(4- metoxifenil)-2-oxopirrolidin- 1-il]acético	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,29 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,61 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,72 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,79 (3H, s), 3,81-3,89 (1H, m), 3,95 (1H, d, J = 17,8 Hz), 4,17-4,25 (2H, m), 4,37 (1H, d, J = 17,8 Hz), 4,39-4,43 (1H, m), 6,12 (1H, s a), 6,73 (2H, t, J = 8,6 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,05-7,09 (2H, m), 7,27 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,80 (1H, s a). EM (IEN $^+$) m/z: 430 (MH $^+$).

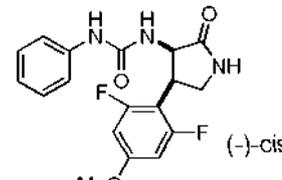
[Tabla 83]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
12-3		éster etílico del ácido 2- {(3S*,4R*)-3-[3-(4- fluorofenil)ureido]-4-(4- metoxifenil)-2-oxopirrolidin- 1-il]-2-metilpropiónico	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,18 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,52 (3H, s), 1,57 (3H, s), 3,38 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,68 (1H, c, J = 9,2 Hz), 3,79 (3H, s), 3,83 (1H, t, J = 8,6 Hz), 4,10 (2H, c, J = 7,4 Hz), 4,80 (1H, dd, J = 11,6, 9,2 Hz), 5,87 (1H, d a, J = 8,6 Hz), 6,73 (2H, t, J = 9,2 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,10 (2H, dd, J = 9,2, 4,9 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,88 (1H, s a). EM (IEN $^+$) m/z: 458 (MH $^+$).
12-4		(-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3 S*,4R*)-1-(1-hidroxi-2- metilpropan-2-il)-4-(4- metoxifenil)-2-oxopirrolidin- 3-il]urea	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,39 (3H, s), 1,41 (3H, s), 3,42-3,53 (2H, m), 3,71 (1H, c, J = 9,6 Hz), 3,80 (3H, s), 3,98-4,06 (2H, m), 4,17-4,24 (2H, m), 6,49 (1H, s a), 6,70-6,75 (2H, m), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,03-7,08 (2H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,56 (1H, s). EM (IEN $^+$) m/z: 416 (MH $^+$). $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -113$ (c 0,31, EtOH).

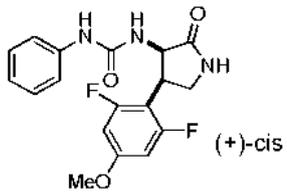
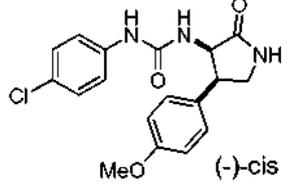
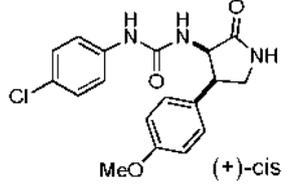
[Tabla 84]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
12-5	 (-)-cis	(-)-1-[4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,13 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,31 (3H, s), 3,72-3,76 (1H, m), 4,18-4,23 (1H, m), 4,61 (1H, dd, J = 9,8, 6,7 Hz), 6,04 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,66 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,97-7,05 (2H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 8,06 (1H, s), 8,65 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 380 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ -239 (c 0,10, EtOH)
12-6	 (+)-cis	(+)-1-[4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,13 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,31 (3H, s), 3,72-3,76 (1H, m), 4,18-4,23 (1H, m), 4,61 (1H, dd, J = 9,8, 6,7 Hz), 6,04 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,66 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,97-7,05 (2H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 8,06 (1H, s), 8,65 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 380 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ +188 (c 0,10, EtOH)
12-7	 (-)-cis	(-)-1-[4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(p-tolil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,17 (3H, s), 3,12 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,71 (3H, s), 3,72-3,76 (1H, m), 4,17-4,23 (1H, m), 4,61 (1H, dd, J = 9,8, 6,7 Hz), 6,01 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,66 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,04 (1H, s), 8,49 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 376 (MH ⁺). [α] _D ²⁶ -142 (c 0,12, EtOH)

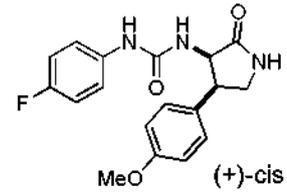
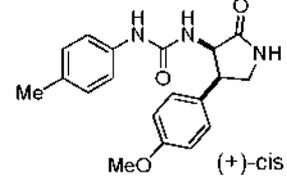
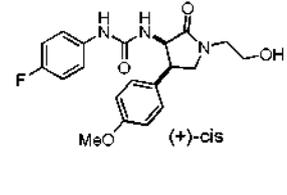
[Tabla 85]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
12-8	 (+)-cis	(+)-1-[4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(p-tolil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,17 (3H, s), 3,12 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,71 (3H, s), 3,72-3,76 (1H, m), 4,17-4,23 (1H, m), 4,61 (1H, dd, J = 9,8, 6,7 Hz), 6,01 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,66 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,04 (1H, s), 8,49 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 376 (MH ⁺). [α] _D ²⁶ +125 (c 0,11, EtOH)
12-9	 (-)-cis	(-)-1-[4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-fenilurea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,13 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,71 (3H, s), 3,74 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 4,21 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 9,8, 6,7 Hz), 6,08 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,66 (2H, d, J = 13,8 Hz), 6,85 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,17 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,23 (2H, t, J = 7,3 Hz), 8,06 (1H, s), 8,62 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 362 (MH ⁺). [α] _D ²⁶ -201 (c 0,10, EtOH)

[Tabla 86]

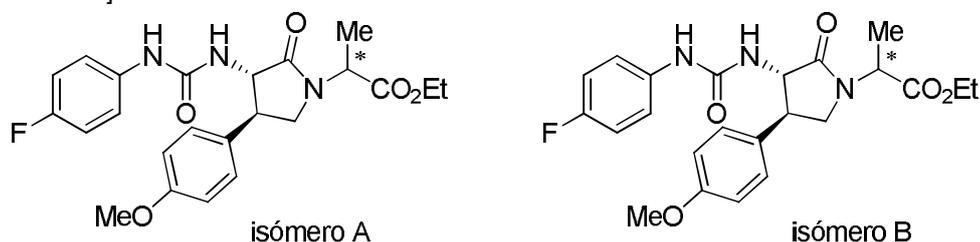
Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
12-10		(+)-1-[4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-fenilurea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,13 (1H, d, J = 10,4 Hz), 3,71 (3H, s), 3,74 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 4,21 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 9,8, 7,3 Hz), 6,08 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,66 (2H, d, J = 13,8 Hz), 6,85 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,17 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,23 (2H, t, J = 7,3 Hz), 8,05 (1H, s), 8,62 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 362 (MH+). [α] _D ²⁶ +242 (c 0,10, EtOH)
12-11		(-)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,29 (1H, t, J = 7,4 Hz), 3,67-3,72 (5H, m), 4,59 (1H, t, J = 6,7 Hz), 5,80 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,10 (1H, s), 8,74 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 360 (MH+). [α] _D ²⁵ -2 60 (c 0,10, EtOH)
12-12		(+)-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,29 (1H, t, J = 7,4 Hz), 3,67-3,72 (5H, m), 4,59 (1H, t, J = 6,7 Hz), 5,80 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,10 (1H, s), 8,74 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 360 (MH+). [α] _D ²⁵ +2 35 (c 0,10, EtOH)

[Tabla 87]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
12-13		(+)-1-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,25-3,29 (1H, m), 3,68-3,72 (5H, m), 4,59 (1H, t, J = 6,7 Hz), 5,69 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,00-7,06 (4H, m), 7,28-7,31 (2H, m), 8,09 (1H, s), 8,59 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 344 (MH+). [α] _D ²⁵ +2 88 (c 0,10, EtOH)
12-14		(+)-1-[4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(p-tolil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,19 (3H, s), 3,26-3,29 (1H, m), 3,69-3,71 (5H, m), 4,59 (1H, t, J = 6,7 Hz), 5,67 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (2H, m), 8,08 (1H, s), 8,44 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 340 (MH+). [α] _D ²⁵ +177 (c 0,12, EtOH)
12-15		(+)-1-(4-fluorofenil)-3-[1-(2-hidroxi-etil)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,29-3,39 (2H, m), 3,46 (1H, d, J 9,8 Hz), 3,57 (2H, c, J = 5,5 Hz), 3,66 (1H, t, J = 8,0 Hz), 3,69 (3H, s), 3,86 (1H, dd, J = 10,4, 6,7 Hz), 4,69 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,86 (1H, s a), 5,76 (1H, s a), 6,84 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,00-7,06 (4H, m), 7,29 (2H, dd, J = 9,2, 5,5 Hz), 8,65 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 388 (MH+). [α] _D ²⁵ + 155 (c 0,11, EtOH)

<Ejemplo 13-1>

[Fórmula Química 134]



5

Éster etílico de ácido 2-{(3S',4R')-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]propiónico

Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) a una solución de éster etílico de ácido 2-{(3S',4R')-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]propiónico (651 mg) en diclorometano (12 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió acetato de etilo y una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio al residuo para ajustar el pH de la fase acuosa a 9. Se añadió isocianato de 4-fluorofenilo (180 μ l) a la solución bifásica, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1 : 1 seguido por 1 : 3), para obtener un isómero A (298 mg) como fracción menos polar y un isómero B (276 mg) como fracción más polar que correspondían a los compuestos del título en forma de un sólidos blancos.

20 Isómero A:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,48 (3H, d, J = 7,4 Hz), 3,35 (1H, t, J = 11,0 Hz), 3,56-3,64 (1H, m), 3,75 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,79 (3H, s), 4,13-4,21 (2H, m), 4,84 (1H, c, J = 7,4 Hz), 5,02 (1H, dd, J = 11,6, 9,2 Hz), 5,65 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,78 (2H, d, J = 9,2 Hz), 6,88 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,14 (2H, dd, J = 4,9, 9,2 Hz), 7,28 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,87 (1H, s a).
EM (IEN^+) m/z: 444 (MH^+).
[α] $_{\text{D}}^{25}$ = -102 (c 0,21, EtOH).

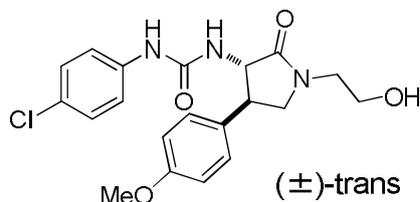
30 Isómero B:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,28 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,52 (3H, d, J = 7,9 Hz), 3,52 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,80 (3H, s), 3,77-3,88 (2H, m), 4,16-4,22 (3H, m), 4,90 (1H, c, J = 7,9 Hz), 6,13 (1H, d a, J = 6,7 Hz), 6,72-6,77 (2H, m), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,04-7,08 (2H, m), 7,26 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,72 (1H, s a).
EM (IEN^+) m/z: 444 (MH^+).
[α] $_{\text{D}}^{25}$ = -94 (c 0,21, EtOH).

<Ejemplo 14-1>

40

[Fórmula Química 135]



(±)-trans-1-(4-Clorofenil)-3-[1-(2-hidroxietyl)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea

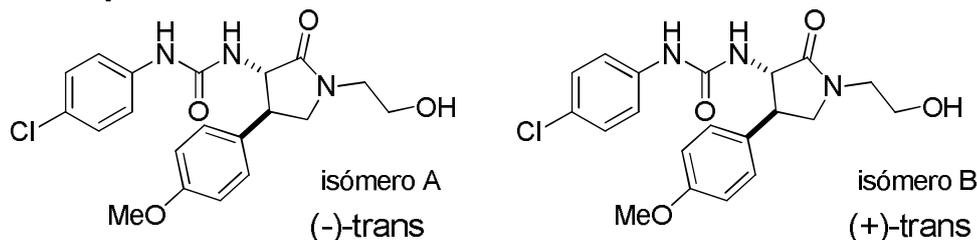
Se añadieron ácido trifluoroacético (1,5 ml) y agua (0,5 ml) a una solución de éster *tert*-butílico de ácido (±)-trans-1-{2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etil}-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico (1,2 g) en diclorometano (2 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio al residuo para ajustar el pH de la fase acuosa a 9, y se añadió una mezcla de acetato de etilo-metanol (5 : 1) (10 ml). Se añadió isocianato de 4-clorofenilo (396 mg) a la solución bifásica, y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 1 hora y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo seguido por acetato de etilo : metanol = 4 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (500 mg).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,13-3,20 (1H, m), 3,35-3,45 (3H, m), 3,52 (2H, c, J = 5,7 Hz), 3,61 (1H, t, J = 6,7 Hz), 3,71 (3H, s), 4,57 (1H, t, J = 10,0 Hz), 4,75 (1H, t, J = 5,8 Hz), 6,52 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,29 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,71 (1H, s).
EM (IEN⁺) m/z: 404 (MH⁺).

10 <Ejemplo 15-1>

[Fórmula Química 136]



15 (+)-trans-1-(4-Clorofenil)-3-[1-(2-hidroxietyl)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea

(-)-trans-1-(4-Clorofenil)-3-[1-(2-hidroxietyl)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea

20 Se sometió (±)-trans-1-(4-clorofenil)-3-[1-(2-hidroxietyl)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea a resolución óptica por cromatografía líquida de alto rendimiento (hexano : etanol = 1 : 1, velocidad de flujo: 15,0 ml) usando una columna para la separación de los enantiómeros (CHIRALPAK ID). Se obtuvo un isómero A(-) con un tiempo de retención de 7,91 minutos y un isómero B(+) con un tiempo de retención de 17,78 minutos que correspondían a los compuestos del título como sólidos blancos.

25 Isómero A(-):

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,13-3,20 (1H, m), 3,35-3,45 (3H, m), 3,52 (2H, c, J = 5,7 Hz), 3,61 (1H, t, J = 6,7 Hz), 3,71 (3H, s), 4,57 (1H, t, J = 10,0 Hz), 4,75 (1H, t, J = 5,8 Hz), 6,52 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,29 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,71 (1H, s).

30 EM (IEN⁺) m/z: 404 (MH⁺).

[α]_D²⁵ = -140 (c 0,1, EtOH)

Isómero B(+):

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,13-3,20 (1H, m), 3,35-3,45 (3H, m), 3,52 (2H, c, J = 5,7 Hz), 3,61 (1H, t, J = 6,7 Hz), 3,71 (3H, s), 4,57 (1H, t, J = 10,0 Hz), 4,75 (1H, t, J = 5,8 Hz), 6,52 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,29 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,71 (1H, s).

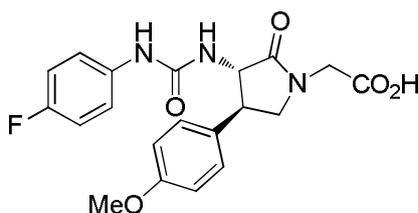
EM (IEN⁺) m/z: 404 (MH⁺).

40 [α]_D²⁶ = +140 (c 0,1, EtOH)

<Ejemplo 16-1>

[Fórmula Química 137]

45



Ácido (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]acético

50 Una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 mol/l (0,6 ml) se añadió a una solución de éster etílico de ácido 2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]acético (258 mg) en metanol (3,0 ml) para

producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l a la solución de reacción para acidificar la solución de reacción (pH: 1), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto en bruto se lavó con éter diisopropílico, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (228 mg).

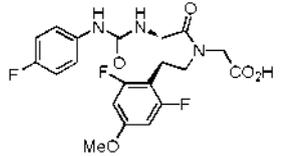
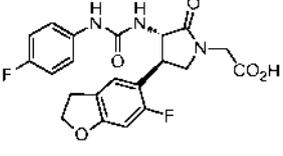
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,34 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,44-3,51 (1H, m), 3,63 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,71 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 17,7 Hz), 4,05 (1H, d, J = 17,7 Hz), 4,51-4,56 (1H, m), 6,56 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,03 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 8,58 (1H, s), 12,9 (1H, s a).

EM (IEN⁺) m/z: 402 (MH⁺).

[α]_D²⁴ = -90 (c 0,31, EtOH).

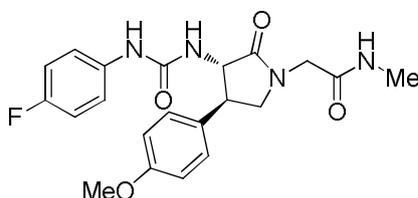
Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 16-1 usando el compuesto éster correspondiente para obtener los siguientes Ejemplos 16-2 a 16-3. Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 88.

[Tabla 88]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
16-2		ácido (-)-2-((3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-2-oxopirrolidin-1-il)acético	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,51-3,60 (2H, m), 3,72-3,82 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,87 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,12 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,70 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,61 (1H, s a), 6,71-6,6.78 (2H, m), 7,01 (2H, t, J = 9,2 Hz), 7,33 (2H, dd, J = 9,2, 4,9 Hz), 8,68 (1H, s), 12,9 (1H, s a). EM (IEN ⁺) m/z: 438 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -115 (c 0,08, EtOH)
16-3		ácido (-)-2-((3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-il)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-2-oxopirrolidin-1-il)acético	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,12 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,40-3,52 (1H, m), 3,59 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,66 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,90 (1H, d, J = 17,7 Hz), 4,03 (1H, d, J = 17,7 Hz), 4,55 (2H, t, J = 8,6 Hz), 4,61-4,65 (1H, m), 6,60-6,70 (1H, m), 6,65 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,03 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,32-7,37 (3H, m), 8,67 (1H, s), 12,99 (1H, s a). EM (IEN ⁺) m/z: 432 (MH ⁺). [α] _D ²⁶ = -120 (c 0,13, DMSO)

<Ejemplo 17-1>

[Fórmula Química 138]



(-)-2-((3S*,4R*)-3-[3-(4-Fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metilacetamida

Se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (46 mg), metilamina (0,5 ml, 2 mol/l, solución en tetrahydrofurano) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (53 mg) a una solución de ácido (-)-2-((3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il)acético (103 mg) en tetrahydrofurano (1,3 ml) en enfriamiento para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se purificó mediante TLC preparativa (cloroformo : metanol = 9 : 1), y el producto en bruto se lavó con éter diisopropílico, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (81 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,83 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,50 (1H, dd, J = 9,8, 6,7 Hz), 3,57 (1H, d, J = 17,1 Hz), 3,77

(1H, t, J = 7,4 Hz), 3,80 (3H, s), 3,88-3,94 (1H, m), 4,00 (1H, t, J = 9,8 Hz), 4,64 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,67 (2H, t, J = 8,6 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,92-6,96 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,80 (1H, s a), 7,87 (1H, d, J = 4,9 Hz).

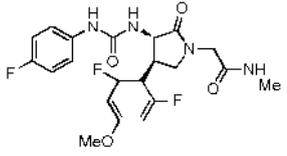
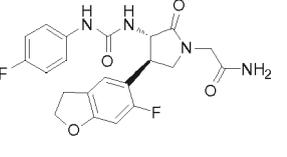
EM (IEN⁺) m/z: 415 (MH⁺).

5 $[\alpha]_D^{25} = -152$ (c 0,31, EtOH).

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 17-1 usando el compuesto ácido carboxílico y la amina correspondientes para obtener los siguientes Ejemplos 17-2 a 17-3. Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en la Tabla 89.

10

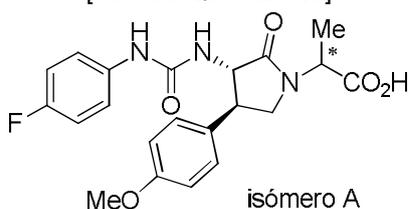
[Tabla 89]

n.º de ref.	Est.	Nombre químico	D.F.
17-2		(-)-2-((3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-2-oxopirrolidin-1-il]-N-metilacetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,61 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,49-3,58 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,82 (1H, c, J = 10,4 Hz), 3,88 (2H, s), 4,60 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,68 (1H, s a), 6,71-6,79 (2H, m), 7,01 (2H, t, J = 9,2 Hz), 7,33 (2H, dd, J = 9,2, 4,9 Hz), 7,92 (1H, c, J = 4,9 Hz), 8,85 (1H, s). EM (IEN ⁺) m/z: 451 (MH ⁺). $[\alpha]_D^{27} = -156$ (c 0,11, EtOH)
17-3		(-)-2-((3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-il)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-2-oxopirrolidin-1-il]acetamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,13 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,27-3,39 (1H, m), 3,56 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,68-3,75 (1H, m), 3,78 (1H, d, J = 16,5 Hz), 3,86 (1H, d, J = 16,5 Hz), 4,55 (2H, t, J = 8,6 Hz), 4,65 (1H, dd, J = 10,7, 8,9 Hz), 6,59-6,64 (1H, m), 6,64 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,01-7,05 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,34-7,43 (4H, m), 8,77 (1H, s). EM (IEN ⁺) m/z: 431 (MH ⁺). $[\alpha]_D^{27} = -145$ (c 0,11, EtOH)

<Ejemplo 18-1>

15

[Fórmula Química 139]



Ácido (-)-2-((3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]propiónico (isómero A)

20 Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 16-1 usando éster etílico de ácido (-)-2-((3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]propiónico (isómero A) en lugar de éster etílico de ácido 2-((3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]acético para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

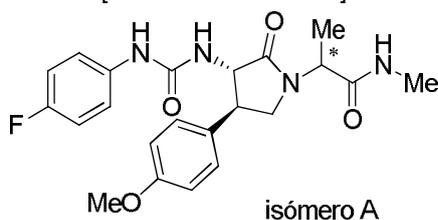
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,35 (3H, d, J = 7,4 Hz), 3,27-3,41 (2H, m), 3,61 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,71 (3H, s), 4,58 (1H, c, J = 7,4 Hz), 4,66 (1H, dd, J = 11,6, 9,2 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,03 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,31-7,36 (4H, m), 8,46 (1H, s), 12,8 (1H, s a).

EM (IEN⁺) m/z: 416 (MH⁺).

$[\alpha]_D^{25} = -103$ (c 0,33, EtOH).

30 <Ejemplo 19-1>

[Fórmula Química 140]



5 (-)-2-((3S*,4R*)-3-[3-(4-Fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metilpropionamida (isómero A)

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 17-1 usando ácido (-)-2-((3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il)propiónico (isómero A) en lugar de ácido (-)-2-((3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il)acético para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

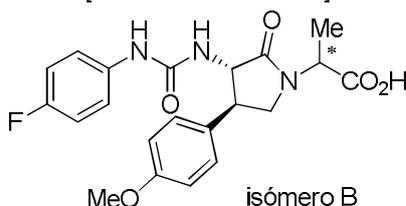
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,62 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,28 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,43-3,51 (1H, m), 3,68 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,71 (3H, s), 4,48-4,55 (2H, m), 6,54 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,04 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,31-7,38 (4H, m), 7,83 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,67 (1H, s a).

EM (IEN⁺) m/z: 429(MH⁺).

[α]_D²⁵ = -199 (c 0,34, EtOH).

15 <Ejemplo 20-1>

[Fórmula Química 141]



20 Ácido (-)-2-((3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il)propiónico (isómero B)

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 16-1 usando éster etílico de ácido (-)-2-((3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il)propiónico (isómero B) en lugar de éster etílico de ácido 2-((3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il)acético para obtener el compuesto del título.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,36 (3H, d, J = 7,4 Hz), 3,20 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,43-3,50 (1H, m), 3,68-3,74 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,49 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 4,62 (1H, c, J = 7,4 Hz), 6,53 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,03 (2H, t, J = 9,2 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,32-7,38 (2H, m), 8,61 (1H, s), 12,9 (1H, s a).

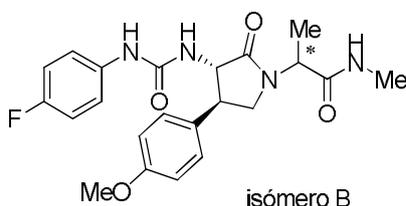
EM (IEN⁺) m/z: 416 (MH⁺).

[α]_D²⁵ = -111 (c 0,32, EtOH).

30

<Ejemplo 21-1>

[Fórmula Química 142]



35

(-)-2-((3S*,4R*)-3-[3-(4-Fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-metilpropionamida (isómero B)

40 Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 17-1 usando ácido (-)-2-((3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il)propiónico (isómero B) en lugar de ácido (-)-2-((3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il)acético para obtener el compuesto del título.

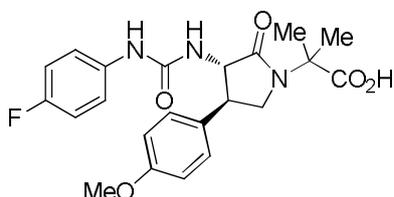
45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,57 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,24 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,34-3,44 (1H, m), 3,66 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,72 (3H, s), 4,56 (1H, c, J = 7,3 Hz), 4,69 (1H, dd, J = 11,6, 9,2 Hz), 6,50 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,03 (2H, t, J = 9,2 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,34-7,38 (2H, m), 7,87 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,60 (1H, s).

EM (IEN⁺) m/z: 429 (MH⁺).
 $[\alpha]_D^{25} = -94$ (c 0,30, EtOH).

<Ejemplo 22-1>

5

[Fórmula Química 143]



10 Ácido 2-((3S^{*},4R^{*})-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]-2-metilpropiónico

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 16-1 usando éster etílico de ácido 2-((3S^{*},4R^{*})-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]-2-metilpropiónico en lugar de éster etílico de ácido 2-((3S^{*},4R^{*})-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]propiónico para obtener el compuesto del título.

15

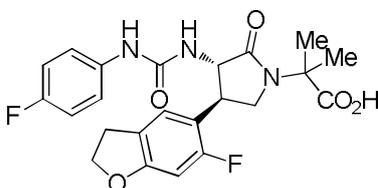
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,52 (3H, s), 1,53 (3H, s), 3,36 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,60-3,80 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,78-3,86 (1H, m), 4,60-4,68 (1H, m), 6,06 (1H, s a), 6,72-6,78 (2H, m), 6,84 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,07-7,13 (2H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (1H, s a).

EM (IEN⁺) m/z: 430 (MH⁺).

20

Ejemplo 22-2

[Fórmula Química 144]



25

Ácido (-)-2-((3S^{*},4R^{*})-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-2-oxopirrolidin-1-il)-2-metilpropanoico

Una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 mol/l (0,2 ml) se añadió a una solución de éster etílico de ácido 2-((3S^{*},4R^{*})-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-2-oxopirrolidin-1-il)-2-metilpropanoico (18 mg) en metanol (0,2 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l a la solución de reacción para ajustar el pH de la solución de reacción a 1, y la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo resultante, y el precipitado se recogió mediante filtración y se purificó mediante TLC preparativa (cloroformo : metanol = 10 : 1) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (4,4 mg).

35

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,40 (3H, s), 1,42 (3H, s), 3,12 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,28-3,37 (1H, m), 3,47-3,59 (1H, m), 3,70 (1H, t, J = 8,3 Hz), 4,53-4,62 (3H, m), 6,64 (1H, d, J = 11,6 Hz), 6,70 (1H, s a), 7,02 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,31-7,40 (3H, m), 8,73 (1H, s a), 12,47 (1H, s a).

EM (IEN⁺) m/z: 460 (MH⁺).

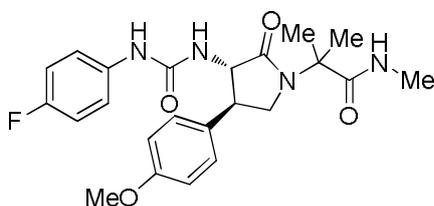
40

$[\alpha]_D^{27} = -163$ (c 0,09, DMSO)

<Ejemplo 23-1>

45

[Fórmula Química 145]



(-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-Fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]-N,2-dimetilpropionamida

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 17-1 usando ácido 2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]-2-metilpropiónico en lugar de ácido (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]acético para obtener el compuesto del título.

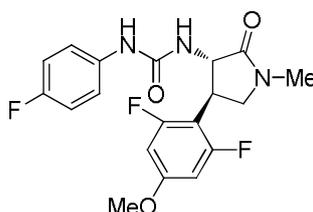
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,53 (3H, s), 1,72 (3H, s), 2,69 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,45-3,49 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,85 (2H, dd, J = 7,3, 4,3 Hz), 3,93-3,98 (1H, m), 6,73 (1H, s a), 6,78 (2H, t, J = 9,2 Hz), 6,89 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,08 (2H, dd, J = 9,2, 4,9 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,36 (1H, d, J = 4,3 Hz), 7,88 (1H, s a).

EM (IEN⁺) m/z: 443 (MH⁺).

[α]_D²⁹ = -109 (c 0,31, EtOH).

<Ejemplo 24-1>

[Fórmula Química 146]



(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea

Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (10 mg) a una solución de éster bencílico de ácido [(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico (100 mg) en etanol (5 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. La solución de reacción se filtró sobre Celite, y el disolvente se retiró a presión reducida para obtener (3S*,4R*)-3-amino-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metilpirrolidin-2-ona como un compuesto intermediario oleoso incoloro. Se añadió isocianato de 4-fluorofenilo (28 µl) a una solución de la (3S*,4R*)-3-amino-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metilpirrolidin-2-ona resultante (66 mg) en tetrahidrofuran (2,6 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1 seguido por acetato de etilo), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (91 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,81 (3H, s), 3,40 (1H, dd, J = 9,8, 9,2 Hz), 3,53 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,73-3,81 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,57 (1H, dd, J = 9,8, 8,6 Hz), 6,52 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,97-7,05 (2H, m), 7,30-7,36 (2H, m), 8,72 (1H, s).

EM (IEN⁺) m/z: 394 (MH⁺).

[α]_D²⁷ = -143 (c 0,10, EtOH)

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 24-1 usando el compuesto Cbz y el isocianato correspondientes para obtener los siguientes Ejemplos 24-2 a 24-24.

Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en las Tablas 90 a 100.

[Tabla 90]

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	D.F.
24-2		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(p-tolil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,18 (3H, s), 2,81 (3H, s), 3,40 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,52 (1H, t, J = 7,8 Hz), 3,71-3,80 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,56 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,51 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,70-6,78 (2H, m), 6,98 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,59 (1H, s). EM (IEN ⁺) m/z: 390 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -120 (c 0,14, EtOH)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	D.F.
24-3		(-)-1-(4-cianofenil)-3-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,81 (3H, s), 3,41 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,54 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,75 (3H, s), 3,80 (1H, c, J = 9,8 Hz), 4,58 (1H, t, J = 9,8 Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 6,85 (1H, d a, J = 7,9 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,0 Hz), 9,34 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 401 (MH+). [α] _D ²⁷ = -176 (c 0,11, EtOH)
24-4		(-)-1-(6-cloro piridin-3-il)-3-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,81 (3H, s), 3,41 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,53 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,75 (3H, s), 3,80 (1H, c, J = 9,8 Hz), 4,57 (1H, t, J = 9,8 Hz), 6,70-6,79 (2H, m), 6,94 (1H, s a), 7,32 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,6, 3,1 Hz), 8,35 (1H, d, J = 3,1 Hz), 9,24 (1H, s a). EM (IEN+) m/z: 411 (MH+). [α] _D ²⁷ = -197 (c 0,11, EtOH)

[Tabla 91]

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	D.F.
24-5		(-)-1-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,83 (3H, s), 3,43 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,55 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,75 (3H, s), 3,83 (1H, c, J = 9,8 Hz), 4,60 (1H, t, J = 9,8 Hz), 6,67 (1H, s), 6,72-6,79 (2H, m), 6,84 (1H, d a, J = 8,0 Hz), 7,09 (1H, td, J = 7,9, 1,2 Hz), 7,21 (1H, td, J = 7,9, 1,2 Hz), 7,52 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,9 Hz), 10,1 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 432 (MH+). [α] _D ²⁹ = -189 (c 0,10, EtOH)
24-6		(-)-1-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-fenilurea	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,21-3,28 (1H, m), 3,35-3,44 (1H, m), 3,47-3,63 (4H, m), 3,68-3,75 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,64-4,68 (1H, m), 4,77 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,51 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,87 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,18 (2H, t, J = 7,9 Hz), 7,32 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,64 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 406 (MH+). [α] _D ²⁴ = -88 (c 0,13, EtOH)

[Tabla 92]

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	D.F.
24-7		(-)-1-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxiethyl)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(p-tolil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,18 (3H, s), 3,20-3,30 (1H, m), 3,33-3,43 (1H, m), 3,45-3,62 (4H, m), 3,67-3,75 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,65 (1H, dd, J = 9,2, 8,6 Hz), 4,77 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,70-6,77 (2H, m), 6,98 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,53 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 420 (MH+). [α] _D ²⁷ = -199 (c 0,12, EtOH)
24-8		(-)-1-(4-cianofenil)-3-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxiethyl)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,20-3,28 (1H, m), 3,37-3,46 (1H, m), 3,48-3,63 (4H, m), 3,72-3,82 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,66 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 4,78 (1H, t, J = 4,9 Hz), 6,70-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,6 Hz), 9,29 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 431 (MH+). [α] _D ²⁸ = -148 (c 0,11, EtOH)

[Tabla 93]

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	D.F.
24-9		(-)-1-(6-cloropiridin-3-il)-3-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxiethyl)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,18-3,28 (1H, m), 3,38-3,46 (1H, m), 3,47-3,63 (4H, m), 3,73-3,81 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,66 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 4,77 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,6, 3,0 Hz), 8,34 (1H, d, J = 3,0 Hz), 9,09 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 441 (MH+). [α] _D ²⁶ = -153 (c 0,10, EtOH)
24-10		(-)-1-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxiethyl)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,20-3,27 (1H, m), 3,40-3,48 (1H, m), 3,50-3,64 (4H, m), 3,76 (3H, s), 3,80 (1H, c, J = 9,8 Hz), 4,68 (1H, dd, J = 9,8, 8,6 Hz), 4,78 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,67 (1H, s), 6,72-6,79 (2H, m), 6,87 (1H, d a, J = 8,0 Hz), 7,09 (1H, td, J = 7,9, 1,2 Hz), 7,21 (1H, td, J = 7,9, 1,2 Hz), 7,52 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,9 Hz), 10,1 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 462 (MH+). [α] _D ²⁸ = -170 (c 0,11, EtOH)

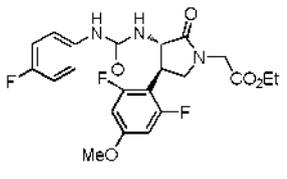
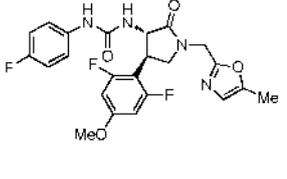
[Tabla 94]

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	D.F.
24-11		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1-propilpirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,57-1,67 (2H, m), 3,25-3,33 (1H, m), 3,42-3,50 (1H, m), 3,57 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,62-3,70 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,14-4,23 (1H, m), 4,39-4,46 (1H, m), 6,20 (1H, s a), 6,47 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,70-6,77 (2H, m), 7,03-7,10 (2H, m), 7,68 (1H, s a). EM (IEN+) m/z: 422 (MH+). [α] _D ²⁴ = -126 (c 0,19, EtOH)
24-12		(-)-1-[(3S*,4R*)-1-bencil-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ CN) δ 3,35-3,45 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,88 (1H, c, J = 9,2 Hz), 4,47 (2H, s), 4,65 (1H, dd, J = 10,4, 8,0 Hz), 5,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,53 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,91 (2H, t, J=9,2 Hz), 7,23-7,36 (7H, m), 7,48 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 470 (MH+). [α] _D ²⁹ = -109 (c 0,17, EtOH)
24-13		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1-(piridin-3-ilmetil)pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,46 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,55 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,74 (3H, s), 3,88 (1H, c, J = 9,6 Hz), 4,51 (1H, d, J=15,9 Hz), 4,61-4,69 (2H, m), 6,64 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,74 (2H, d, J = 9,5 Hz), 7,03 (2H, td, J = 7,6, 2,2 Hz), 7,29-7,37 (4H, m), 7,81 (1H, td, J=7,6, 1,8 Hz), 8,54 (1H, c, J = 2,2 Hz), 8,74 (1H, s). EM(IEN+) m/z: 470 (MH+). [α] _D ³⁰ = -142 (c 0,10, EtOH)

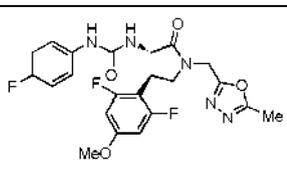
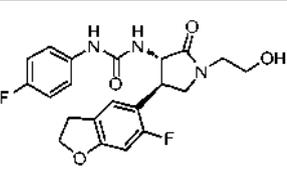
[Tabla 95]

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	D.F.
24-14		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-[(metilsulfonyl)metil]-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,31 (3H, s), 3,67 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,76 (3H, s), 3,85 (1H, t, J = 8,9 Hz), 4,02 (1H, c, J = 9,8 Hz), 4,55 (1H, dd, J = 11,0, 7,9 Hz), 4,71 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,82 (1H, d, J = 14,7 Hz), 6,72 (1H, d, J = 10,0 Hz), 6,77 (2H, d, J = 10,0 Hz), 7,03 (2H, dt, J = 14,5, 3,7 Hz), 7,33-7,36 (2H, m), 8,89 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 472 (MH+). [α] _D ²⁸ = -2 03 (c 0,10, EtOH)
24-15		(-)-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-2-oxopirrolidin-1-il]metanosulfonamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,68-3,90 (6H, m), 4,53 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,69 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,77 (1H, t, J = 10,0 Hz), 6,51 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,76 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,03 (2H, t, J=8,6 Hz), 7,09 (2H, s), 7,31-7,35 (2H, m), 8,81 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 473 (MH+). [α] _D ²¹ = -120 (c 0,10, EtOH)

[Tabla 96]

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	D.F.
24-16		éster etílico del ácido (-)-2- {(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4- metoxifenil)-3-[3-(4- fluorofenil)ureido]-2- oxopirrolidin-1-il}acético	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,21 (3H, t, J = 6,7 Hz), 3,51-3,61 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,82 (1H, c, J = 10,4 Hz), 3,97 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,13 (2H, c, J = 6,7 Hz), 4,27 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,67 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,68- 6,80 (3H, m), 7,01 (2H, t, J = 9,2 Hz), 7,33 (2H, dd, J = 9,2, 4,9 Hz), 8,79 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 466 (MH+). [α] _D ²⁶ = -128 (c 0,11, EtOH)
24-17		(-)-1-((3S*,4R*)-4-(2,6- difluoro-4-metoxifenil)-1-[(5- metiloxazol-2-il)metil]-2- oxopirrolidin-3-il)-3-(4- fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,27 (3H, s), 3,49 (1H, t, J=9,2 Hz), 3,59 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,82 (1H, c, J = 9,8 Hz), 4,44 (1H, d, J = 16,5 Hz), 4,64-4,71 (2H, m), 6,61 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,75 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,80 (1H, s), 7,02 (2H, t, J=9,2 Hz), 7,33 (2H, dd, J =8,6, 4,9 Hz), 8,71 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 475 (MH+). [α] _D ²⁵ = -108 (c 0,12, EtOH)

[Tabla 97]

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	D.F.
24-18		(-)-1-((3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro- 4-metoxifenil)-1-[(5-metil- 1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-2- oxopirrolidin-3-il)-3-(4- fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,49 (3H, s), 3,51 (1H, t, J=9,2 Hz), 3,62 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,84 (1H, c, J = 9,2 Hz), 4,64-4,68 (2H, m), 4,81 (1H, d, J = 16,5 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,76 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,02 (2H, t, J = 9,2 Hz), 7,33 (2H, dd, J = 8,6, 4,9 Hz), 8,71 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 476 (MH+). [α] _D ²⁹ = -106 (c 0,11, EtOH)
24-19		(-)-1-((3S*,4R*)-4-(6-fluoro- 2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1- (2-hidroxiethyl)-2-oxopirrolidin-3- il)-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,12 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,16-3,21 (1H, m), 3,29-3,34 (2H, m), 3,49-3,53 (2H, m), 3,56-3,66 (2H, m), 4,55 (2H, t, J = 8,6 Hz), 4,62 (1H, t, J = 9,5 Hz), 4,76 (1H, t, 5,5 Hz), 6,53-6,66 (1H, m), 6,64 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,03 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,34-7,39 (3H, m), 8,67-8,76 (1H, m). EM (IEN+) m/z: 418 (MH+). [α] _D ²⁶ = -164 (c 0,12, EtOH)

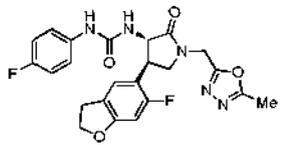
[Tabla 98]

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	D.F.
24-20		éster etílico del ácido (-)-2- {(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3- dihidrobenzofuran-5-il)-3-[3- (4-fluorofenil)ureido]-2- oxopirrolidin-1-il}acético	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,21 (3H, t, J = 6,7 Hz), 3,10-3,16 (2H, m), 3,27-3,38 (1H, m), 3,60 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,65-3,70 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 17,7 Hz), 4,11-4,19 (3H, m), 4,55 (2H, t, J = 8,3 Hz), 4,62 (1H, t, J = 9,8 Hz), 6,66 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,81 (1H, s a), 7,03 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,31-7,38 (3H, m), 8,81-8,84 (1H, m). EM (IEN+) m/z: 460 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -109 (c 0,11, EtOH)
24-21		éster etílico del ácido (-)-2- {(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3- dihidrobenzofuran-5-il)-3-[3- (4-fluorofenil)ureido]-2- oxopirrolidin-1-il}-2- metilpropanoico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,39 (3H, s), 1,44 (3H, s), 3,12 (2H, t, J = 8,9 Hz), 3,28- 3,38 (1H, m), 3,60 (1H, t, J = 10,1 Hz), 3,74 (1H, t, J = 8,9 Hz), 4,03-4,09 (2H, m), 4,53-4,57 (3H, m), 6,62-6,67 (1H, m), 6,66 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,02 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,33-7,36 (3H, m), 8,70 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 488 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -140 (c 0,12, EtOH)

[Tabla 99]

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	D.F.
24-22		(-)-1-[(3S*,4R*)-1- (ciclopropilmetil)-4-(6-fluoro- 2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2- oxopirrolidin-3-il]-3-(4- fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,21- 0,29 (2H, m), 0,49-0,55 (2H, m), 0,92- 1,02 (1H, m), 3,03 (1H, dd, J = 13,9, 7,3), 3,17 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,28 (1H, dd, J = 13,9, 7,0 Hz), 3,33-3,43 (1H, m), 3,64- 3,73 (2H, m), 4,58-4,67 (1H, m), 4,60 (2H, t, J=8,8 Hz), 6,64-6,71 (1H, m), 6,70 (1H, J = 11,0 Hz), 7,07 (2H, t, J=8,9 Hz), 7,38- 7,46 (3H, m), 8,77 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 428 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -159 (c 0,11, EtOH)
24-23		(-)-1-[(3S*,4R*)-1- (cianometil)-4-(6-fluoro-2,3- dihidrobenzofuran-5-il)-2- oxopirrolidin-3-il]-3-(4- fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,12 (2H, t, J = 9,1 Hz), 3,29-3,34 (1H, m), 3,65 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,73-3,81 (1H, m), 4,44 (2H, s), 4,53-4,60 (3H, m), 6,65 (2H, d, J = 10,9 Hz), 7,25-7,32 (1H, m), 7,37- 7,40 (3H, m), 9,32 (1H, s a). EM (IEN+) m/z: 413 (MH ⁺). [α] _D ²⁶ = -136 (c 0,11, EtOH)

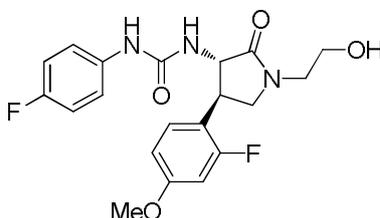
[Tabla 100]

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	D.F.
24-24		(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,49 (3H, s), 3,12 (2H, t, J = 9,1 Hz), 3,29-3,37 (1H, m), 3,63 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,69-3,77 (1H, m), 4,55 (2H, t, J = 8,5 Hz), 4,62-4,76 (3H, m), 6,57 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,65 (1H, d, J = 10,9 Hz), 7,01-7,06 (2H, m), 7,34-7,38 (3H, m), 8,64 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 470 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -126 (c 0,10, EtOH)

<Ejemplo 25-1>

5

[Fórmula Química 147]



(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea

10

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 24-1 usando éster bencílico de ácido [(3S*,4R*)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico en lugar de éster bencílico de ácido [(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico para obtener el compuesto del título.

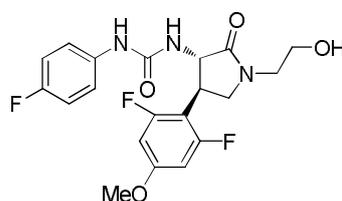
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,14-3,20 (1H, m), 3,28-3,42 (2H, m), 3,48-3,52 (2H, m), 3,57-3,66 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,66 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 4,73 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,45 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,75-6,80 (2H, m), 6,98-7,04 (2H, m), 7,30-7,36 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 9,2, 9,2 Hz), 8,60 (1H, s).

EM (IEN+) m/z: 406 (MH⁺).

[α]_D²⁷ = -118 (c 0,10, EtOH)

20 <Ejemplo 26-1>

[Fórmula Química 148]



(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea

25

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 24-1 usando éster bencílico de ácido [(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico en lugar de éster bencílico de ácido [(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico para obtener el compuesto del título.

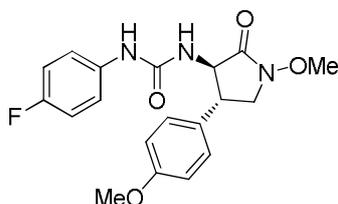
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,21-3,30 (1H, m), 3,36-3,45 (1H, m), 3,48-3,62 (4H, m), 3,71-3,78 (1H, m), 3,76 (3H, s), 4,66 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 4,77 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,51 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,75 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,99-7,06 (2H, m), 7,31-7,37 (2H, m), 8,68 (1H, s).

EM (IEN+) m/z: 424 (MH⁺).

[α]_D²⁷ = -139 (c 0,11, EtOH)

35 <Ejemplo 27-1>

[Fórmula Química 149]



5 (+)-1-(4-Fluorofenil)-3-[(3R*,4S*)-1-metoxi-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 1-1 usando ácido (3R*,4S*)-1-metoxi-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico en lugar de ácido (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico para obtener el compuesto del título.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,55 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,74-3,82 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,01 (1H, t, J = 8,2 Hz), 4,10 (1H, dd, J = 8,5, 8,2 Hz), 6,08 (1H, s a), 6,79 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,89 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,12 (2H, c, J = 4,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,50 (1H, s a).

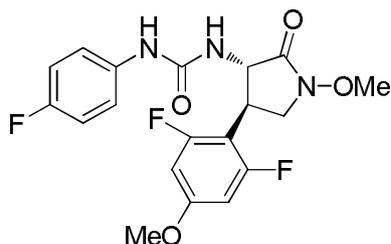
EM (IEN⁺) m/z: 374 (MH⁺).

[α]_D²⁷ = +144 (c 0,12, EtOH)

15

<Ejemplo 27-2>

[Fórmula Química 150]



20

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-1-metoxi-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea

25 Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 1-1 usando ácido (3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metoxi-2-oxopirrolidin-3-carboxílico en lugar de ácido (-)-(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico para obtener el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,54-3,61 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,80-3,89 (2H, m), 4,46 (1H, t, J = 8,9 Hz), 6,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,77 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 8,83 (1H, s).

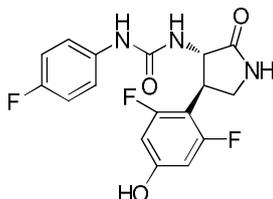
EM (IEN⁺) m/z: 410 (MH⁺).

[α]_D²⁵ = -208 (c 0,20, EtOH)

30

<Ejemplo 28-1>

[Fórmula Química 151]



35

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-Difluoro-4-hidroxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea

40 Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (49 mg) a una solución de 1-[(3S*,4R*)-4-[4-(benciloxi-2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea (490 mg) en etanol (10 ml) en una atmósfera de argón para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. La solución de reacción se filtró sobre Celite, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1 seguido por acetato de etilo), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (383 mg).

45

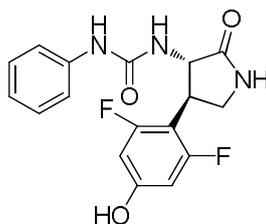
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,23-3,28 (1H, m), 3,41 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,74 (1H, c, J = 9,6 Hz), 4,52 (1H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 6,41 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,45 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,99-7,04 (2H, m), 7,31-7,35 (2H, m), 8,01 (1H, s), 8,66 (1H, s).

EM (IEN⁺) m/z: 366 (MH⁺).

[α]_D²⁸ = -151(c 0,1, EtOH)

<Ejemplo 28-2>

[Fórmula Química 152]



1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-Difluoro-4-hidroxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-fenilurea

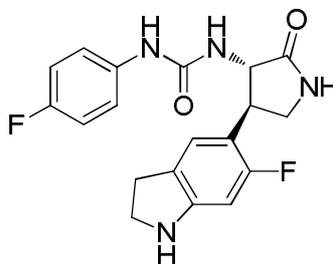
Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 28-1 usando 1-[(3S*,4R*)-4-(4-(benciloxi-2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(4-fluorofenil)urea para obtener el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,25-3,30 (1H, m), 3,42 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,74 (1H, c, J = 9,6 Hz), 4,53 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,41-6,47 (3H, m), 6,86 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,18 (2H, t, J = 7,9 Hz), 7,32 (2H, d, J = 7,9 Hz), 8,03 (1H, s), 8,60 (1H, s), 10,35 (1H, s a).

EM (IEN⁺) m/z: 348 (MH⁺).

<Ejemplo 28-3>

[Fórmula Química 153]



(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(6-Fluoroindolin-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 28-1 usando 1-[(3S*,4R*)-4-(1-bencil-6-fluoroindolin-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea en lugar de 1-[(3S*,4R*)-4-(4-benciloxi-2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea para obtener el compuesto del título.

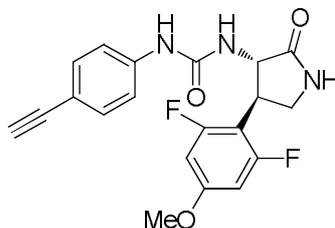
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,83 (2H, t, J = 8,5 Hz), 3,11 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,35-3,44 (3H, m), 3,53-3,61 (1H, m), 4,47 (1H, dd, J = 11,5, 9,1 Hz), 5,68 (1H, a), 6,20 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,36 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 7,87 (1H, s), 8,55 (1H, s).

EM (IEN⁺) m/z: 373 (MH⁺).

[α]_D²⁷ = -202 (c 0,12, EtOH)

<Ejemplo 28-4>

[Fórmula Química 154]



5 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-etinilfenil)urea

Se añadió carbonato de potasio (1 mg) a una solución de 1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[4-[(trimetilsilil)etinil]fenil]urea (66 mg) en metanol (1,4 ml) en enfriamiento con hielo para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1, acetato de etilo, y acetato de etilo : metanol = 4 : 1 sucesivamente), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (44 mg).

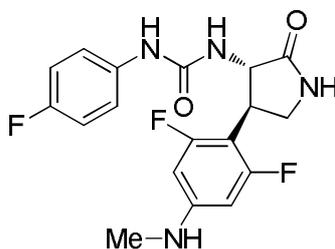
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,27-3,32 (1H, m), 3,45 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,75 (3H, s), 3,80 (1H, ddd, J = 11,0, 9,2, 9,2 Hz), 3,98 (1H, s), 4,56 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,57 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,70-6,77 (2H, m), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,07 (1H, s), 8,89 (1H, s).

15 EM (IEN⁺) m/z: 386 (MH⁺).

[α]_D²⁸ = -147 (c 0,11, EtOH)

20 <Ejemplo 28-5>

[Fórmula Química 155]



25 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-[2,6-Difluoro-4-(metilamino)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea

Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a éster *terc*-butilico de ácido (3,5-difluoro-4-[(3R*,4S*)-4-[3-(4-fluorofenil)ureido]-5-oxopirrolidin-3-il]fenil)(metil)carbámico (80 mg) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (30 mg).

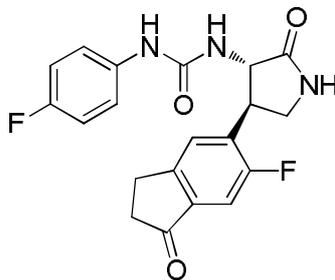
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,63 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,25 (1H, t, J = 10,1 Hz), 3,37 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,67 (1H, c, J = 9,8 Hz), 4,52 (1H, dd, J = 11,0, 8,6 Hz), 6,16 (2H, d, J = 12,0 Hz), 6,21 (1H, d, J = 4,9 Hz), 6,40 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,99-7,04 (2H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 7,98 (1H, s), 8,61 (1H, s).

35 EM (IEN⁺) m/z: 379 (MH⁺).

[α]_D²⁴ = -54 (c 0,14, EtOH)

40 <Ejemplo 28-6>

[Fórmula Química 156]



5 1-[(3S*,4R*)-4-(6-Fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea

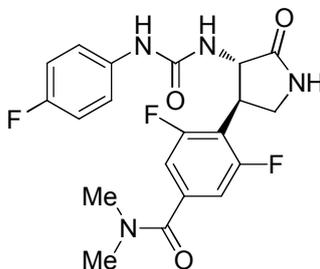
Se añadió reactivo Dess-Martin (14 mg) a una solución de 1-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea (13 mg) en una mezcla de diclorometano (0,66 ml) y acetonitrilo (0,66 ml) en una atmósfera de argón en enfriamiento para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1 : 1, acetato de etilo, y acetato de etilo : metanol = 9 : 1 sucesivamente), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (11 mg).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,64-2,67 (2H, m), 3,15 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,27 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,53 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,89 (1H, c, J = 9,8 Hz), 4,65 (1H, dd, J = 11,6, 8,6 Hz), 6,53 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,00-7,04 (2H, m), 7,32-7,37 (3H, m), 7,82 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,04 (1H, s), 8,69 (1H, s).

EM (IEN⁺) m/z: 386 (MH⁺).

20 <Ejemplo 29-1>

[Fórmula Química 157]



25 (-)-3,5-Difluoro-4-[(3R*,4S*)-4-[3-(4-fluorofenil)ureido]-5-oxopirrolidin-3-il]-N,N-dimetilbenzamida

Se añadieron acetonitrilo (3 ml), acetato de paladio (II) (14 mg), (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (rac-BINAP) (38 mg), hexacarbonilmolibdeno (Mo(CO)₆) (240 mg), carbonato de cesio (236 mg), y dimetilamina (3 ml, solución en tetrahidrofurano 2,0 M) a una solución de trifluorometansulfonato de 3,5-difluoro-4-[(3R*,4S*)-4-[3-(4-fluorofenil)ureido]-5-oxopirrolidin-3-il]fenilo (300 mg) en tolueno (6 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 70 °C en una atmósfera de argón durante 3 horas. La solución de reacción se filtró sobre Celite y se lavó con acetato de etilo. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1, acetato de etilo, y acetato de etilo : metanol = 9 : 1 sucesivamente), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (192 mg).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,88 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,35-3,39 (1H, m), 3,51 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,94 (1H, c, J = 9,6 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 6,50 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,98-7,03 (2H, m), 7,17 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,29-7,33 (2H, m), 8,11 (1H, s), 8,71 (1H, s).

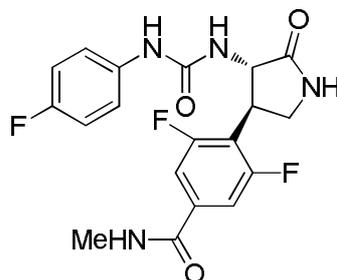
40 EM (IEN⁺) m/z: 421 (MH⁺).

[α]_D²⁸ = -111(c 0,1, EtOH)

<Ejemplo 29-2>

45

[Fórmula Química 158]



5 (-)-3,5-Difluoro-4-[(3R*,4S*)-4-[3-(4-fluorofenil)ureido]-5-oxopirrolidin-3-il]-N-metilbenzamida

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 29-1 usando metilamina en lugar de dimetilamina para obtener el compuesto del título.

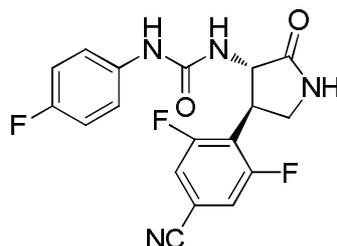
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,77 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,34-3,40 (1H, m), 3,51 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,93 (1H, c, J = 9,6 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 10,4, 7,9 Hz), 6,53 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,98-7,03 (2H, m), 7,29-7,32 (2H, m), 7,52 (2H, d, J = 9,8 Hz), 8,13 (1H, s), 8,56-8,60 (1H, m), 8,74 (1H, s).

EM (IEN⁺) m/z: 407 (MH⁺).

[α]_D²⁸ = -167(c 0,1, EtOH)

15 <Ejemplo 30-1>

[Fórmula Química 159]



20 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(4-Ciano-2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea

Se añadió cianuro de zinc (53 mg) y *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio (18 mg) a una solución de trifluorometansulfonato de 3,5-difluoro-4-[(3R*,4S*)-4-(3-(4-fluorofenil)ureido)-5-oxopirrolidin-3-il]fenilo (150 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) en una atmósfera de argón para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 80 °C durante 5 horas. La solución de reacción se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1 seguido por acetato de etilo), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (100 mg).

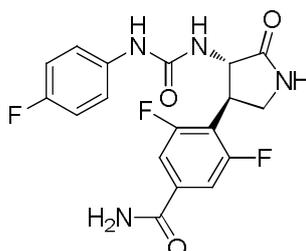
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,33-3,38 (1H, m), 3,52 (1H, t, J = 10,1 Hz), 3,95 (1H, c, J = 9,8 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 10,4, 7,3 Hz), 6,51 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,81 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,18 (1H, s), 8,75 (1H, s).

EM (IEN⁺) m/z: 375 (MH⁺).

[α]_D²⁸ = -145 (c 0,1, EtOH)

35 <Ejemplo de Referencia 31-1>

[Fórmula Química 160]



(-)-3,5-Difluoro-4-[(3R*,4S*)-4-[3-(4-fluorofenil)ureido]-5-oxopirrolidin-3-il]benzamida

Una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 mol/l (0,21 ml) se añadió a una solución de (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(4-ciano-2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea (160 mg) en metanol (4 ml) en una atmósfera de argón para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó bajo calentamiento a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l (1 ml) a la solución de reacción para acidificar la solución de reacción (pH: 1), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 4 : 1, acetato de etilo, y acetato de etilo : metanol = 95 : 5 sucesivamente), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (37 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,34-3,41 (1H, m), 3,52 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,94 (1H, c, J = 9,6 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 10,7, 8,3 Hz), 6,52 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,99-7,05 (2H, m), 7,30-7,34 (2H, m), 7,58 (2H, d, J = 9,8 Hz), 7,64 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,74 (1H, s).

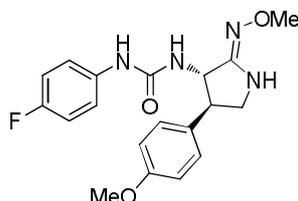
EM (IEN⁻) m/z: 391 (M-H⁻).

HRESIMS (-): 391,10226 (denominado C₁₈H₁₄F₃N₄O₃: 391,10180).

[α]_D²⁸ = -130 (c 0,1, EtOH)

<Ejemplo de Referencia 32-1>

[Fórmula Química 161]



(-)-1-(4-Fluorofenil)-3-[(3S*,4R*,Z)-2-(metoxiimino)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]urea

Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (22 mg) a una solución de éster bencílico de ácido [(3S*,4R*,Z)-2-(metoxiimino)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]carbámico (223 mg) en etanol (12 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. La solución de reacción se filtró sobre Celite, y el material filtrado se retiró a presión reducida para obtener (3S*,4R*,Z)-3-amino-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona O-metiloxima en forma de un sólido de color blanco. Se añadió isocianato de 4-fluorofenilo (68,3 μl) a una solución de la (3S*,4R*,Z)-3-amino-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona O-metiloxima obtenida (140 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 10 : 1), para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (156 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,13 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,22-3,30 (1H, m), 3,48 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,59 (3H, s), 3,70 (3H, s), 4,82 (1H, t, J = 9,4 Hz), 6,40 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,69 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,99- 7,05 (2H, m), 7,26 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32-7,36 (2H, m), 8,45 (1H, s).

EM (IEN⁺) m/z: 373 (MH⁺).

[α]_D²⁸ = -72 (c 0,31, DMSO)

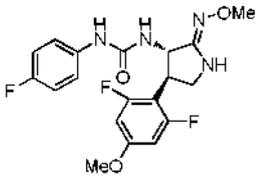
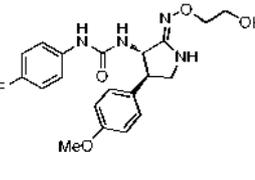
Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 32-1 usando el compuesto imino y el isocianato correspondientes para obtener los siguientes Ejemplos 32-2 a 32-20.

Las estructuras y datos espectrales de los mismos se muestran en las Tablas 101 a 107.

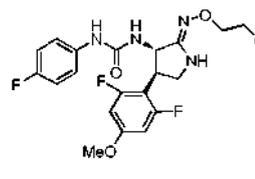
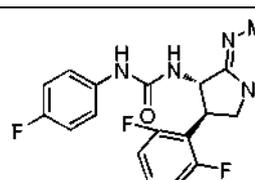
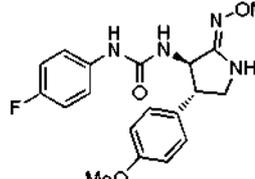
[Tabla 101]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
32-2		(-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-(metoxiimino)pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,08-3,15 (1H, m), 3,40-3,49 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,71 (3H, s), 4,97 (1H, t, J = 9,2 Hz), 6,39 (1H, d, J=9,2 Hz), 6,71-6,77 (3H, m), 6,97-7,03 (2H, m), 7,29-7,34 (2H, m), 7,38 (1H, dd, J=8,6, 8,6 Hz), 8,48 (1H, s). EM (IEN ⁺) m/z: 391 (MH ⁺). [α] _D ²⁹ = -50 (c 0,10, EtOH)

(continuación)

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
32-3		(-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-(metoxiimino)pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,26-3,46 (2H, m), 3,53-3,59 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,74 (3H, s), 5,08 (1H, t, J = 9,2 Hz), 6,43 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,71 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,80 (1H, s), 6,98-7,03 (2H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 8,56 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 409 (MH+). [α] _D ²⁷ = -67 (c 0,10, EtOH)
32-4		(-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*,Z)-2-[(2-hidroxietoxi)imino]-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,15 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,22-3,30 (1H, m), 3,48-3,58 (3H, m), 3,70 (3H, s), 3,80 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,45 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,82 (1H, t, J = 9,4 Hz), 6,39 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,69 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 9,1 Hz), 6,99-7,05 (2H, m), 7,27 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,31-7,36 (2H, m), 8,45 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 403 (MH+). [α] _D ²⁸ = -86 (c 0,36, EtOH)

[Tabla 102]

Ej. n.º	Est.	Nombre químico	D.F.
32-5		(-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-[(2-hidroxietoxi)imino]pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,27-3,31 (1H, m), 3,45 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,50-3,62 (3H, m), 3,74 (3H, s), 3,80-3,82 (2H, m), 4,47 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,07 (1H, dd, J = 10,4, 9,2 Hz), 6,42 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,71 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,79 (1H, s), 6,97-7,04 (2H, m), 7,26-7,34 (2H, m), 8,56 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 439 (MH+). [α] _D ²⁷ = -105 (c 0,10, EtOH)
32-6		1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-(metilimino)pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,68 (3H, d, J = 4,3 Hz), 3,35-3,51 (2H, m), 3,66-3,80 (4H, m), 5,04 (1H, t, J = 8,6 Hz), 5,96-6,03 (1H, m), 6,59 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,71 (2H, d, J = 10,4 Hz), 7,02 (2H, t, J = 9,2 Hz), 7,32-7,39 (2H, m), 8,53 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 393 (MH+). [α] _D ²⁸ = -205 (c 0,10, EtOH).
32-7		(+)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3R*,4S*,Z)-2-(metoxiimino)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,13 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,22-3,30 (1H, m), 3,48 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,59 (3H, s), 3,70 (3H, s), 4,82 (1H, t, J = 9,4 Hz), 6,40 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,69 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,99-7,05 (2H, m), 7,26 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32-7,36 (2H, m), 8,45 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 373 (MH+). [α] _D ²⁷ = +100 (c 0,15, EtOH)

[Tabla 103]

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	D.F.
32-8		(-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-(metoxiimino)pirrolidin-3-il]-3-(p-tolil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,18 (3H, s), 3,25-3,31 (1H, m), 3,43 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,53 (1H, c, J = 9,2 Hz), 3,60 (3H, s), 3,74 (3H, s), 5,07 (1H, dd, J = 9,2, 8,6 Hz), 6,38 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,67-6,74 (2H, m), 6,79 (1H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,40 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 405 (MH+). [α] _D ²⁷ = -102 (c 0,11, EtOH)
32-9		(-)-1-(4-cianofenil)-3-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-(metoxiimino)pirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,25-3,34 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,56-3,65 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,74 (3H, s), 5,08 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,68-6,76 (2H, m), 6,77-6,84 (2H, m), 7,49 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,6 Hz), 9,18 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 416 (MH+). [α] _D ²⁸ = -69 (c 0,10, EtOH)
32-10		(-)-1-(6-cloropiridin-3-il)-3-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-(metoxiimino)pirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,25-3,35 (1H, m), 3,43 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,58-3,66 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,74 (3H, s), 5,08 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,68-6,80 (3H, m), 6,81 (1H, s), 7,31 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 8,6, 3,0 Hz), 8,32 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,94 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 426 (MH+). [α] _D ²⁶ = -66 (c 0,13, EtOH)

[Tabla 104]

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	D.F.
32-11		(-)-1-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-(metoxiimino)pirrolidin-3-il]urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,27-3,33 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,44 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,62-3,71 (1H, m), 3,74 (3H, s), 5,09 (1H, dd, J = 9,8, 9,2 Hz), 6,66 (1H, s), 6,70-6,76 (2H, m), 6,81-6,87 (2H, m), 7,08 (1H, td, J = 7,9, 1,2 Hz), 7,20 (1H, td, J = 7,9, 1,2 Hz), 7,51 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,9 Hz), 9,93 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 447 (MH+). [α] _D ²⁸ = -78 (c 0,10, EtOH)
32-12		(-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-[(2-hidroxi-etoxi)imino]pirrolidin-3-il]-3-(p-tolil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,18 (3H, s), 3,27-3,34 (1H, m), 3,45 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,50-3,60 (3H, m), 3,74 (3H, s), 3,79-3,82 (2H, m), 4,47 (1H, t, J = 6,1 Hz), 5,07 (1H, dd, J = 10,6, 8,6 Hz), 6,35 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,67-6,75 (2H, m), 6,78 (1H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,40 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 435 (MH+). [α] _D ²⁸ = -52 (c 0,17, EtOH)

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	D.F.
32-13		(-)-1-(4-cianofenil)-3-((3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-[(2-hidroxi-etoxi)imino]pirrolidin-3-il)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,28-3,34 (1H, m), 3,46 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,51-3,67 (3H, m), 3,74 (3H, s), 3,79-3,82 (2H, m), 4,47 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,07 (1H, dd, J = 10,6, 8,6 Hz), 6,68-6,77 (3H, m), 6,82 (1H, s), 7,48 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,62 (2H, d, J = 9,2 Hz), 9,14 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 446 (MH+). [α] _D ²⁵ = -88 (c 0,10, EtOH)

[Tabla 105]

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	D.F.
32-14		(-)-1-(6-cloropiridin-3-il)-3-((3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-[(2-hidroxi-etoxi)imino]pirrolidin-3-il)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,27-3,32 (1H, m), 3,46 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,52-3,67 (3H, m), 3,74 (3H, s), 3,81 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,45 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,07 (1H, dd, J = 10,4, 8,6 Hz), 6,68-6,76 (2H, m), 6,78-6,83 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,6, 3,0 Hz), 8,32 (1H, d, J = 3,0 Hz), 9,00 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 456 (MH+). [α] _D ²⁷ = -71 (c 0,10, EtOH)
32-15		(-)-1-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-((3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-[(2-hidroxi-etoxi)imino]pirrolidin-3-il)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,27-3,35 (1H, m), 3,55 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,52-3,60 (2H, m), 3,67 (1H, c, J = 9,8 Hz), 3,74 (3H, s), 3,81 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,46 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,09 (1H, dd, J = 10,4, 9,2 Hz), 6,66 (1H, s), 6,70-6,77 (2H, m), 6,80 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,821 (1H, s), 7,08 (1H, td, J = 7,9, 1,2 Hz), 7,20 (1H, td, J = 7,9, 1,2 Hz), 7,51 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,9 Hz), 9,89 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 477 (MH+). [α] _D ²⁹ = -91 (c 0,12, EtOH)
32-16		(-)-1-((3R*,4S*)-3-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-3,4-dihidro-2H-pirrol-4-il)-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,50-3,73 (3H, m), 3,76 (3H, s), 3,76 (3H, s), 5,04 (1H, t, J = 8,9 Hz), 5,85 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,43 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,73 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,30-7,36 (2H, m), 7,50 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,41 (1H, s), 8,72 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 459 (MH+). [α] _D ²⁴ = -30 (c 0,16, EtOH)

[Tabla 106]

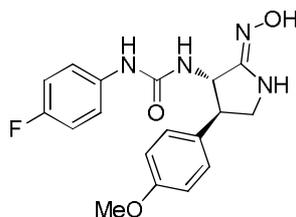
Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	D.F.
32-17		(-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-(morfolinimino)pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 2,74-2,84 (4H, m), 3,57-3,83 (10H, m), 5,46 (1H, s a), 5,95 (1H, s a), 6,46 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,75-6,82 (2H, m), 7,06-7,12 (2H, m), 9,11 (1H, s a). EM (IEN+) m/z: 464 (MH+). [α] _D ²⁴ = -31 (c 0,14, EtOH)
32-18		1-[(3R*,4S*)-3-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-5-(fenilamino)-3,4-dihidro-2H-pirrol-4-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,52-3,63 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,99-4,08 (1H, m), 5,16 (1H, t, J = 8,9 Hz), 6,72 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,75 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,22 (2H, t, J = 7,9 Hz), 7,36-7,40 (2H, m), 7,83 (2H, d, J = 7,9 Hz), 8,56 (1H, s), 8,60 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 455 (MH+).
32-19		(-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-[(2-hidroxietoxi)imino]pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,08-3,17 (3H, m), 3,42-3,49 (2H, m), 3,54-3,56 (2H, m), 3,79-3,81 (2H, m), 4,47 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,54 (2H, t, J = 8,6 Hz), 4,95 (1H, t, J = 8,9 Hz), 6,60-6,70 (3H, m), 7,02 (2H, t, J = 8,9 Hz), 7,30-7,36 (3H, m), 8,73 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 433 (MH+). [α] _D ²⁵ = -137 (c 0,14, EtOH)

[Tabla 107]

Ej. n.º	Estructura	Nombre químico	D.F.
32-20		éster etílico del ácido 3-[(Z)-{(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]pirrolidin-2-ilideno}amino]propanoico	RMN ¹ H (DMSO-D ₆) δ: 1,17 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,65 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,42-3,53 (2H, m), 3,57-3,66 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,86-3,93 (1H, m), 3,97-4,10 (3H, m), 5,18 (1H, t, J = 8,6 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,77 (2H, d, J = 11,0 Hz), 7,04 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 8,99 (1H, s). EM (IEN+) m/z: 479 (MH+).

5 <Ejemplo de Referencia 33-1>

[Fórmula Química 162]



10

(-)-1-(4-Fluorofenil)-3-[(3S*,4R*,Z)-2-(2-hidroxiimino)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]urea

15

Se añadieron agua (1,35 ml) y ácido trifluoroacético (135 µl) a una solución de 1-[(3S*,4R*,Z)-2-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]imino]-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea (290 mg) en 1,4-dioxano (1,5 ml) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la solución de reacción en enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, y se secó

sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se lavó con éter diisopropílico, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (212 mg).

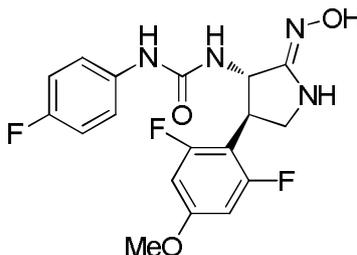
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,19 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,30 (1H, c, J = 8,7 Hz), 3,55 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,76 (3H, s), 4,80 (1H, t, J = 9,4 Hz), 6,37 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,43 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,04-7,10 (2H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,36-7,40 (2H, m), 8,49 (1H, s), 8,89 (1H, s).

EM (IEN⁺) m/z: 359 (MH⁺).

[α]_D²⁹ = -95 (c 0,30, EtOH)

<Ejemplo de Referencia 33-2>

[Fórmula Química 163]



(-)-1-((3S*,4R*,Z)-4-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-2-(hidroxiimino)pirrolidin-3-il)-3-(4-fluorofenil)urea

Se llevó a cabo el mismo método que en el Ejemplo 33-1 usando 1-((3S*,4R*,Z)-2-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]imino}-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)-3-(4-fluorofenil)urea en lugar de 1-((3S*,4R*,Z)-2-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]imino}-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il)-3-(4-fluorofenil)urea para obtener el compuesto del título.

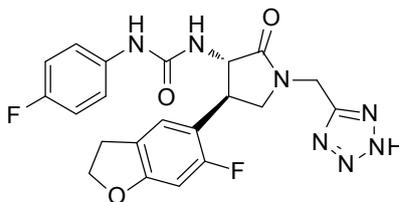
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,26-3,33 (1H, m), 3,42 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,49-3,57 (1H, m), 3,75 (3H, s), 5,02 (1H, t, J = 9,8 Hz), 6,33 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,48 (1H, s), 6,72 (2H, d, J = 10,4 Hz), 6,97-7,04 (2H, m), 7,26-7,32 (2H, m), 8,52 (1H, s), 8,90 (1H, s).

EM (IEN⁺) m/z: 395 (MH⁺).

[α]_D²⁶ = -21 (c 0,10, EtOH)

<Ejemplo de Referencia 34-1>

[Fórmula Química 164]



(-)-1-((3S*,4R*)-1-[(2H-Tetrazol-5-il)metil]-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(4-fluorofenil)urea

Se añadieron azida de sodio (22 mg), trietilamina (47 μl), y ácido acético (19 μl) a una solución de 1-[(3S*,4R*)-1-(cianometil)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea (35 mg) en una mezcla de tolueno (850 μl) y N,N-dimetilformamida (500 μl) para producir una solución de reacción. La solución de reacción se agitó a 125 °C durante 2 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera en forma sucesiva, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el producto resultante crudo se lavó con éter dietílico, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (24 mg).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,12 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,31-3,35 (1H, m), 3,64 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,71-3,78 (1H, m), 4,55 (2H, t, J = 9,2 Hz), 4,70-4,76 (2H, m), 4,85-4,89 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,64 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,01-7,06 (2H, m), 7,34-7,40 (3H, m), 8,67 (1H, s), 16,47 (1H, s a).

EM (IEN⁺) m/z: 456(MH⁺).

[α]_D²⁶ = -120 (c 0,09, EtOH)

A continuación, se muestran los resultados que sustentan la disponibilidad del compuesto de la presente invención en relación con los Ejemplos de Prueba.

<Ejemplo de prueba 1>

Prueba de medición de la actividad agonista en FPRL1 humano

5 (1-1) Construcción de un vector de expresión de FPRL1 humano

10 El FPRL humano (SEQ ID NO: 3) se amplificó en una reacción de PCR a partir de ADNc que se obtuvo de una línea de células de leucemia monocítica THP-1 (TIB-202, ATCC) como molde usando el cebador directo que se muestra en SEQ ID NO: 1, un cebador inverso que se muestra en SEQ ID NO: 2, y KOD-plus- ver. 2 (KOD-211, TOYOBO CO., LTD.). El producto amplificado por PCR y el vector pCMV-script (212220, STRATAGENE) se digirieron con Hind III (1060A, Takara Bio Inc.) y XhoI (1094A, Takara Bio Inc.), y el producto digerido que se obtuvo como resultado se ligó con ligante *High ver. 2* (LGK-201, TOYOBO CO., LTD.). El producto de la ligación se transformó en DH5 α (ADN-901, TOYOBO CO., LTD.), se cultivó en un medio LB que contenía 100 μ g/ml de kanamicina, y se purificó con un conjunto de elementos HiSpeed Plasmid Maxi (12662, QIAGEN).

15 (1-2) Construcción de vector de expresión de G α 15 humana

20 Se amplificó G α 15 humana (SEQ ID NO: 6) en una reacción de PCR a partir de ADNc que se obtuvo de una línea de células de leucemia mielóide HL-60 (CCL-240, ATCC) como molde usando un cebador directo que se muestra en SEQ ID NO: 4, un cebador inverso que se muestra en SEQ ID NO: 5, y KOD-plus-ver. 2. El producto amplificado por PCR y el vector pCMV-script se digirieron con Hind III y XhoI, y el producto digerido que se obtuvo como resultado se ligó con ligante *High ver. 2*. El producto de la ligación se transformó en DH5 α , se cultivó en un medio LB que contenía 100 μ g/ml de kanamicina, y se purificó con un conjunto de elementos HiSpeed Plasmid Maxi.

25 (2-1) Método para cultivar y subcultivar HEK293

30 Se cultivaron HEK293 (JCRB9068, NIBIO) en una incubadora con 5 % de CO₂ y a 37 °C usando DMEM (11885-092, GIBCO) que contenía FBS al 10 % y 1 \times de penicilina-estreptomicina (15140-122, GIBCO). El subcultivo se llevó a cabo de la siguiente manera: Las células que alcanzaron entre 80 y 90 % de confluencia se lavaron con PBS(-), se separaron usando 0,25 % de tripsina-EDTA (25200-072, GIBCO), se centrifugaron, se volvieron a suspender en un medio fresco, y después se sembraron en un disco cubierto de colágeno de Tipo 1 (4020-010, IWAKI) con una relación de separación de 1: 8 (se cultivó durante 3 días).

35 (2-2) Introducción de vectores de expresión de FPRL1 humano y G α 15

40 Se lavaron HEK293 que alcanzaron entre el 80 y 90 % de confluencia con PBS(-), se separaron usando 0,25 % de tripsina-EDTA, se centrifugaron, y se volvieron a suspender en un medio fresco que excluía 1 \times penicilina-estreptomicina. Las células se inocularon en una placa de 6 pocillos cubierta de colágeno de Tipo 1 (4810-010, IWAKI) a 5 \times 10⁵ células/2,5 ml/pocillo y se cultivó durante toda la noche. El día siguiente, se introdujeron vectores de expresión de FPRL1 humano y G α 15 usando reactivo de transfección Lipofectamine 2000 (11668-019, Life technologies). Primero, se diluyeron los vectores de expresión de FPRL1 humano y G α 15 con medio Opti-MEM I *Reduced Serum* (31985-070, GIBCO) a 2 μ g/250 μ l/pocillo y reactivo de transfección Lipofectamine 2000 se diluyó con medio Opti-MEM I *Reduced Serum* hasta 4 μ l/250 μ l/pocillo. Los vectores y el reactivo se difundieron suavemente, y se incubaron a la temperatura ambiente durante 5 minutos. La solución del vector se mezcló con reactivo de transfección Lipofectamine 2000 en cantidades iguales. Para formar un compuesto de los vectores y el reactivo de transfección Lipofectamine 2000, la mezcla se incubó a la temperatura ambiente durante 20 minutos, y se añadió a 500 μ l/pocillo al medio de células inoculadas. Las tratadas se cultivaron durante 24 horas, se inocularon en una placa de 96 pocillos recubierta de Poli-D-Lisina (356640, BD Biosciences) con una densidad de células de 7 \times 10⁴ células/100 μ l/pocillo, y se cultivó durante otras 24 horas. Las células que se obtuvieron como resultado se utilizaron en una prueba de medición de movilización del calcio en las células.

(3) Evaluación de actividad agonista en FPRL1 humano (Prueba de movilización del calcio en las células)

55 Primero se pesó una cantidad apropiada de cada compuesto de prueba, y se disolvió a 10⁻² M por agregado de sulfóxido de dimetilo (DMSO). Para calcular un valor CE₅₀ para la actividad agonista, cada solución del compuesto se diluyó en series con DMSO por incrementos a 10 veces para hacer ocho soluciones con una concentración de 10⁻² M a 10⁻⁹ M. La solución del compuesto que se formó con cada concentración se diluyó 100 veces con una solución amortiguadora de pH de ensayo contenida en un conjunto de elementos *Fluo-4 NW Calcium Assay* (F36206, Life technologies), y se dispensaron en una cantidad de 100 μ l en una placa de 96 pocillos con fondo en forma de V. En la placa se dispensaron soluciones del compuesto y se dispusieron en una Flexstation (Molecular Devices, LLC.) hasta la medición.

65 Posteriormente, se mezclaron suficientemente 10 ml de solución amortiguadora de pH de ensayo y 100 μ l de solución de probenecid (disuelto por agregado de 1 ml de solución amortiguadora de pH de ensayo a una solución madre 250 mM) y se disolvieron en una mezcla de tintura Fluo-4 NW. Se eliminó el medio de células inoculado el día anterior, se

añadió la mezcla disuelta de tinte Fluo-4 NW en una cantidad de 90 µl/pocillo, y se llevó a cabo la reacción en la oscuridad a 37 °C durante 45 minutos. Después de la reacción, las células y las astillas para el agregado del compuesto se pusieron en la Flexstation, y se midió la variación de la intensidad de la fluorescencia con el transcurso del tiempo después del agregado del compuesto [cantidad de compuesto agregado = 10 µl (concentración final: 10⁻⁵ M a 10⁻¹² M), longitud de onda de la excitación: 485 nm, longitud de onda medida: 525 nm, 1,5 seg × 54 lectura]. Se calculó un valor restando un valor de base durante el agregado de DMSO del valor máximo de la unidad de fluorescencia relativa, y se analizó. Todos los datos de la medición se analizaron usando Prism 4, que es una herramienta para el análisis de datos. Se calculó la concentración molar que dio como resultado un 50 % de la máxima activación como valor CE₅₀. En las tablas I a V se muestran los valores CE₅₀ de los compuestos de pruebas que se obtuvieron como resultado.

5

10

[Tabla I]

COMPUESTO PARA SER PROBADO	CE ₅₀ (nM)
EJEMPLO 1-1	0,09
EJEMPLO 1-2	0,09
EJEMPLO 1-3	2,57
EJEMPLO 1-5	2,88
EJEMPLO 1-6	0,20
EJEMPLO 1-7	0,22
EJEMPLO 1-8	0,90
EJEMPLO 1-9	0,45
EJEMPLO 1-10	3,98

[Tabla II]

COMPUESTO PARA SER PROBADO	CE ₅₀ (nM)
EJEMPLO 1-11	1,59
EJEMPLO 1-12	0,06
EJEMPLO 1-13	0,15
EJEMPLO 1-14	4,12
EJEMPLO 1-16	0,24
EJEMPLO 1-18	0,36
EJEMPLO 1-19	0,72
EJEMPLO 1-20	1,75
EJEMPLO 1-22	0,11
EJEMPLO 1-23	0,78
EJEMPLO 1-24	3,20
EJEMPLO 1-26	1,91
EJEMPLO 1-31	2,67
EJEMPLO 1-32	4,54
EJEMPLO 1-35	0,76
EJEMPLO 1-39	3,51
EJEMPLO 1-40	1,44
EJEMPLO 1-41	0,73
EJEMPLO 1-43	5,13
EJEMPLO 1-53	0,18
EJEMPLO 1-54	0,11
EJEMPLO 1-55	1,02
EJEMPLO 7-1	1,09
EJEMPLO 7-2	0,45
EJEMPLO 7-7	1,56
EJEMPLO 7-8	0,95
EJEMPLO 7-9	0,16
EJEMPLO 8-1	0,29
EJEMPLO 9-1	0,86
EJEMPLO 12-1	0,13
EJEMPLO 12-4	0,05
EJEMPLO 14-1	0,32
EJEMPLO 15-1A	0,01
EJEMPLO 15-1B	1,99
EJEMPLO 17-1	0,11
EJEMPLO 18-1	2,36
EJEMPLO 19-1	0,21

[Tabla III]

COMPUESTO PARA SER PROBADO	CE ₅₀ (nM)
EJEMPLO 20-1	0,47
EJEMPLO 21-1	0,04
EJEMPLO 23-1	0,09
EJEMPLO 24-1	0,09
EJEMPLO 25-1	0,04
EJEMPLO 26-1	0,07
EJEMPLO 27-1	3,14
EJEMPLO 31-1	1,94
EJEMPLO 32-1	0,13
EJEMPLO 32-2	0,03
EJEMPLO 32-3	0,05
EJEMPLO 32-4	0,17
EJEMPLO 32-5	0,03
EJEMPLO 32-6	0,37
EJEMPLO 33-1	1,14

[Tabla IV]

COMPUESTO PARA SER PROBADO	CE ₅₀ (nM)
EJEMPLO 1-57	0,16
EJEMPLO 1-58	0,32
EJEMPLO 1-62	1,05
EJEMPLO 1-63	0,92
EJEMPLO 1-68	0,08
EJEMPLO 1-71	0,09
EJEMPLO 1-72	0,05
EJEMPLO 1-73	1,2
EJEMPLO 1-74	1,8
EJEMPLO 1-77	5,2
EJEMPLO 1-80	0,69
EJEMPLO 1-84	1,92
EJEMPLO 1-85	3,5
EJEMPLO 7-10	2,31
EJEMPLO 7-12	3,9
EJEMPLO 8-2	1,6
EJEMPLO 12-11	4,57
EJEMPLO 12-12	0,9
EJEMPLO 12-13	1,12
EJEMPLO 12-15	0,43
EJEMPLO 16-2	0,49
EJEMPLO 16-3	0,75
EJEMPLO 17-2	0,07
EJEMPLO 17-3	0,29
EJEMPLO 22-2	0,38
EJEMPLO 24-3	1,1
EJEMPLO 24-4	0,81
EJEMPLO 24-5	1,6
EJEMPLO 24-6	0,4
EJEMPLO 24-7	0,69
EJEMPLO 24-8	0,39
EJEMPLO 24-9	0,88
EJEMPLO 24-10	1,0
EJEMPLO 24-11	0,06
EJEMPLO 24-12	2,2
EJEMPLO 24-13	0,11
EJEMPLO 24-14	0,12
EJEMPLO 24-15	0,03
EJEMPLO 24-16	0,15

[Tabla V]

COMPUESTO PARA SER PROBADO	CE ₅₀ (nM)
EJEMPLO 24-17	0,02
EJEMPLO 24-18	0,03
EJEMPLO 24-19	0,33
EJEMPLO 24-20	0,15
EJEMPLO 24-21	0,45
EJEMPLO 24-22	1,32
EJEMPLO 24-23	0,8
EJEMPLO 24-24	0,46
EJEMPLO 27-2	0,1
EJEMPLO 28-4	1,64
EJEMPLO 28-5	1,42
EJEMPLO 32-8	0,44
EJEMPLO 32-9	0,3
EJEMPLO 32-10	0,53
EJEMPLO 32-11	0,88
EJEMPLO 32-12	0,27
EJEMPLO 32-13	0,25
EJEMPLO 32-14	0,82
EJEMPLO 32-15	0,27
EJEMPLO 32-16	0,54
EJEMPLO 32-17	0,57
EJEMPLO 32-18	0,54
EJEMPLO 32-19	0,13
EJEMPLO 32-20	2,86
EJEMPLO 33-2	0,03

Como se puede ver en las tablas I a V, los compuestos (I) de la presente invención o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos muestran un mayor efecto agonista del FPRL1.

5

<Ejemplo de prueba 2>

Efecto de la inducción con lipopolisacárido sobre la infiltración neutrofílica en pulmón de ratón

10 Se administró en forma oral un compuesto de prueba a un ratón (BALB/c, macho), y después de 30 minutos, el ratón se dispuso en un recipiente plástico. El lipopolisacárido (0,3 mg/ml) disuelto en solución salina fisiológica se aerosolizó con un nebulizador ultrasónico (NE-U17, OMRON Corporation), y se expuso al ratón durante 10 minutos. Después de 5 horas, el ratón anestesiado se sacrificó por exanguinación. Se insertó una cánula en el tracto respiratorio y se llevó a cabo un lavaje broncoalveolar (BAL, por las iniciales en inglés de *BronchoAlveolar Lavage*) con 1 ml de líquido con 15 0,85 % de NaCl que contenía 0,4 % de citrato de sodio. Dicha operación se repitió 3 veces, para obtener un fluido de BAL. El fluido de BAL se centrifugó a 4 °C y ×200 g durante 5 minutos, y el gránulo se suspendió en solución salina fisiológica que contenía 0,1 % de BSA. Se contó el número de glóbulos blancos usando solución de Turks con un microscopio, y se calculó la cuenta total de glóbulos blancos. Los glóbulos blancos se fijaron sobre un portaobjetos de vidrio usando Cytospin 3 (Thermo BioAnalysis Japan K. K.). Las células se tiñeron con Dif-Quik (Sysmex International Reagents Co., LTD.), y se contó el número de los mismos con un microscopio, y se calculó la proporción de neutrófilos. 20 La proporción de neutrófilos se multiplicó por la cuenta total de glóbulos blancos para calcular la cuenta total de neutrófilos. El efecto del compuesto de prueba representa el porcentaje (%) de la proporción de supresión con relación a la cuenta de neutrófilos en un control. En las tablas VI a VIII se muestran las proporciones de supresión del compuesto de prueba que se obtuvieron como resultado.

25

[Tabla VI]

COMPUESTO PARA SER PROBADO	RELACIÓN DE SUPRESIÓN	DOSIS (mg/kg)
EJEMPLO 1-1	95,1	1
EJEMPLO 1-2	99,2	1
EJEMPLO 1-7	96,9	1
EJEMPLO 1-9	98,5	3

[Tabla VII]

COMPUESTO PARA SER PROBADO	RELACIÓN DE SUPRESIÓN	DOSIS (mg/kg)
EJEMPLO 1-12	96,8	1
EJEMPLO 1-16	95,8	1
EJEMPLO 1-18	98,3	1

(continuación)

COMPUESTO PARA SER PROBADO	RELACIÓN DE SUPRESIÓN	DOSIS (mg/kg)
EJEMPLO 1-22	93,1	1
EJEMPLO 1-23	98,9	3
EJEMPLO 1-31	69,7	1
EJEMPLO 1-53	78,9	1
EJEMPLO 1-54	98,6	3
EJEMPLO 1-55	83,7	3
EJEMPLO 12-1	97,4	3
EJEMPLO 25-1	99,1	3
EJEMPLO 26-1	99,6	1
EJEMPLO 32-1	99,0	3
EJEMPLO 32-3	99,1	3
EJEMPLO 32-5	99,8	1

[Tabla VIII]

COMPUESTO PARA SER PROBADO	RELACIÓN DE SUPRESIÓN (%)	DOSIS (mg/kg)
EJEMPLO 1-68	85,6	3
EJEMPLO 1-71	79,7	3
EJEMPLO 1-72	93,3	3
EJEMPLO 1-84	99,2	1
EJEMPLO 7-2	87,7	1
EJEMPLO 9-1	57,0	3
EJEMPLO 32-12	96,8	1

- 5 Como se puede ver en las tablas VI a VIII, los compuestos (I) de la presente invención o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos tuvieron una mayor acción al suprimir la infiltración de neutrófilos.

Aplicabilidad industrial

- 10 El compuesto de la presente invención posee una mayor acción de supresión de la infiltración de neutrófilos debido a un mayor efecto agonista del FPRL1, y por lo tanto es útil como agente terapéutico o profiláctico para las enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, tipos de cáncer, septicemia, síntomas alérgicos, infección con retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades causadas por priones, amiloidosis, trastornos inmunes y otras similares.

15 Texto libre de la lista de secuencias

<Lista de secuencias 1>

- 20 SEQ ID NO: 1 es una secuencia de un cebador directo que se utiliza para la amplificación del ADN de FPRL1 humano (SEQ ID NO: 3), y suplementada con un sitio reconocimiento de Hind III.

<Lista de secuencias 2>

- 25 SEQ ID NO: 2 es una secuencia de un cebador inverso que se utiliza para la amplificación del ADN de FPRL1 humano (SEQ ID NO: 3), y suplementada con un sitio de reconocimiento de XhoI.

<Lista de secuencias 3>

- 30 SEQ ID NO: 3 es un marco de lectura abierto (ORF, por las iniciales en inglés de *Open Reading Frame*) de FPRL1 humano, y es una secuencia de ADN de un sitio traducido en un aminoácido.

<Lista de secuencias 4>

- 35 SEQ ID NO: 4 es una secuencia de un cebador directo que se utiliza para la amplificación del ADN de Gα15 humana (SEQ ID NO: 6), y suplementada con un sitio reconocimiento de Hind III.

<Lista de secuencias 5>

- 40 SEQ ID NO: 5 es una secuencia de un cebador inverso que se utiliza para la amplificación del ADN de Gα15 humana (SEQ ID NO: 6), y suplementada con un sitio de reconocimiento de XhoI.

<Lista de secuencias 6>

ES 2 752 733 T3

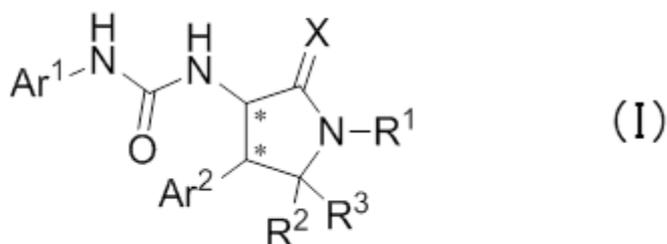
SEQ ID NO: 6 es un marco de lectura abierto (ORF) de Gα15 humana, y es una secuencia de ADN de un sitio traducido en un aminoácido.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto sustituido con deuterio o marcado isotópicamente representado con la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un solvato o un hidrato del mismo:

5

[Fórmula Química 1]



10 en donde, en la fórmula (I), Ar¹ es un grupo fenilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o un grupo heterocíclico aromático bicíclico que tiene 8 o 9 átomos y que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes;

15 Ar² es un grupo fenilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes (con la excepción de un grupo fenilo sustituido solamente con uno o unos átomos de halógeno), un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o un grupo heterocíclico aromático bicíclico que tiene 8 o 9 átomos y que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes;

20 X es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes a), b) y c),

- a) un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,
- b) NR⁴, y
- c) NOR⁴, en donde,

25 cuando X es b) o c), R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes;

30 R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes;

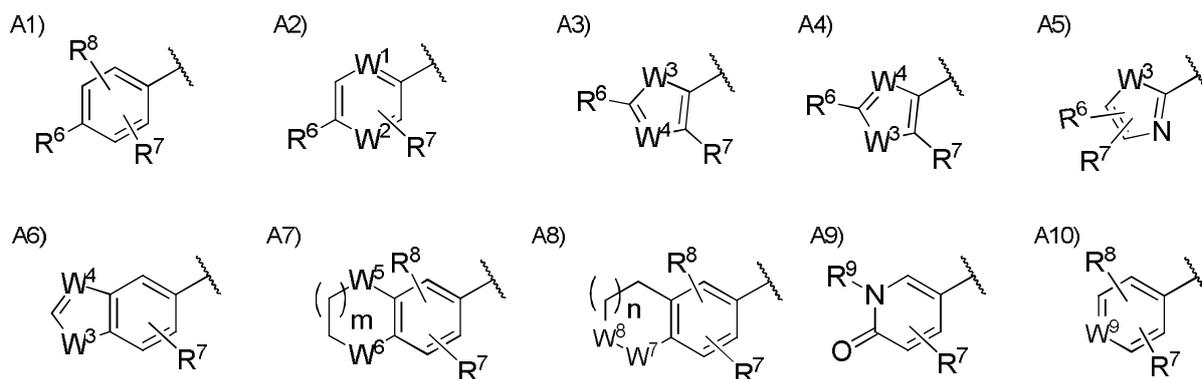
R² y R³ son en forma independiente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o juntos forman un grupo alquileo C₂ a C₆; y cada átomo de carbono marcado con un asterisco es un átomo de carbono asimétrico;

35 en donde la expresión "que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes" significa opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:

40 átomos de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, grupos alcoxycarbonilo C₁ a C₆, un grupo formilo, grupos acilo C₁ a C₆, grupos alquilo C₁ a C₆, grupos alquilamino C₁ a C₆, grupos di-alquilamino C₁ a C₆, grupos alcoxi C₁ a C₆, grupos alquiltio C₁ a C₆, grupos cicloalquilo C₃ a C₆, grupos heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, grupos de hidrocarburo aromático cíclicos que opcionalmente tienen un átomo de halógeno, grupos heterocíclicos aromáticos, grupos alquilcarbonilamino C₁ a C₆, grupos cicloalquilcarbonilamino C₃ a C₆, grupos heterocicloalquilcarbonilamino de 4 a 10 miembros, grupos carbonilamino cíclicos de hidrocarburo aromático y grupos carbonilamino heterocíclicos aromáticos, con la condición de que cuando el grupo que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros, un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros, un grupo heterocíclico aromático bicíclico que tiene 8 o 9 átomos y un grupo heterocíclico, el sustituyente opcional no es un grupo di-alquilamino C₁ a C₆.

50 2. El compuesto sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato o un hidrato del mismo, en donde la expresión "que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes" tiene el significado definido en la reivindicación 1, y en donde en la fórmula (I), Ar² es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes A1), A2), A3), A4), A5), A6), A7), A8), A9) y A10):

55 [Fórmula Química 2]



en las que, cuando Ar² es A2), W¹ es un átomo de nitrógeno o CH opcionalmente sustituido con un átomo de hidrógeno, con un átomo de halógeno o con un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes;

cuando Ar² es A2), W² es CH o un átomo de nitrógeno;

cuando Ar² es A3), A4), A5) o A6), W³ es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NH opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁ a C₆;

cuando Ar² es A3), A4) o A6), W⁴ es CH o un átomo de nitrógeno;

cuando Ar² es A7), W⁵ es CH₂, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

cuando Ar² es A7), W⁶ es C=O, CH₂, CF₂, CHOH, NH opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁ a C₆, SO, SO₂, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

cuando Ar² es A8), W⁷ es NH opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁ a C₆ o C=O;

cuando Ar² es A8), W⁸ es C=O con W⁷ que es NH opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁ a C₆ y W⁸ es NH opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁ a C₆ con W⁷ que es C=O;

cuando Ar² es A10), W⁹ es un átomo de nitrógeno o N=O;

cuando Ar² es A1), A2), A3), A4) o A5), R⁶ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alcoxi C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo acilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, -CONR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰R¹¹, en donde, cuando R⁶ es -CONR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo acilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o R¹⁰ y R¹¹ juntos forman un grupo heterocicloalquilo C₃ a C₁₀;

cuando Ar² es A1), A2), A3), A4), A5), A6), A7), A8), A9) o A10), R⁷ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o un grupo alcoxi C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes;

cuando Ar² es A1), A7), A8) o A10), R⁸ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes;

cuando Ar² es A9), R⁹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆;

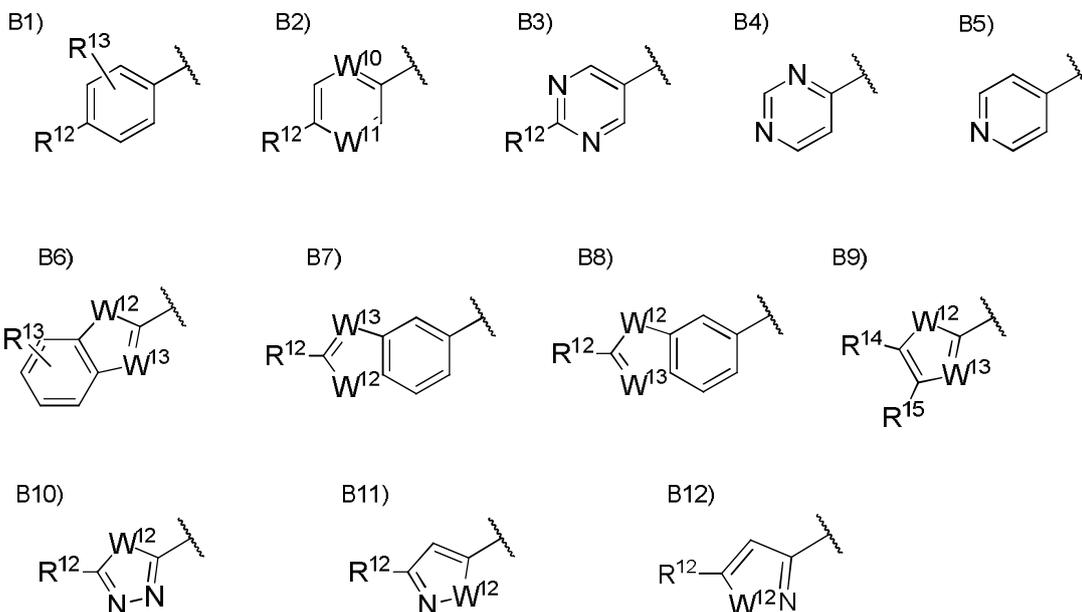
cuando Ar² es A7), m es 0 o 1; y

cuando Ar² es A8), n es 0 o 1;

con la condición de que cuando Ar² es A1), las combinaciones de los sustituyentes R⁶, R⁷ y R⁸ excluyen una combinación de un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno.

3. El compuesto sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato o un hidrato del mismo, en donde la expresión "que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes" tiene el significado definido en la reivindicación 1, y en donde en la fórmula (I), Ar¹ es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes B1), B2), B3), B4), B5), B6), B7), B8), B9), B10), B11) y B12):

[Fórmula Química 3]



- 5 en las que, cuando Ar¹ es B2), B3), B7), B8), B10), B11) o B12), R¹² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alcoxi C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo cicloalcoxi C₃ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo acilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquenilo C₂ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquinilo C₂ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alcoxycarbonilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquilsulfínilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰R¹¹, un grupo ariloxi o un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, en donde, cuando R¹² es -CONR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo acilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o R¹⁰ y R¹¹ juntos forman un grupo heterocicloalquilo C₃ a C₁₀;
- 10 cuando Ar¹ es B1), R¹² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alcoxi C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo cicloalcoxi C₃ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo acilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquenilo C₂ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquinilo C₂ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alcoxycarbonilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquilsulfínilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰R¹¹, un grupo ariloxi o un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, en donde, cuando R¹² es -CONR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, un grupo acilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, o R¹⁰ y R¹¹ juntos forman un grupo heterocicloalquilo C₃ a C₁₀, y R¹³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano o un grupo alquilo C₁ a C₆ o R¹² y R¹³ pueden formar juntos un grupo alquileno C₃ a C₅ o un grupo alquilendioxi C₁ a C₂;
- 15 cuando Ar¹ es B6), R¹³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano o un grupo alquilo C₁ a C₆;
- 20 cuando Ar¹ es B9), R¹⁴ y R¹⁵ son en forma independiente entre sí un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₆ o un grupo alcoxi C₁ a C₆;
- 25 cuando Ar¹ es B2), uno de W¹⁰ y W¹¹ es un átomo de nitrógeno y el otro es CH o un átomo de nitrógeno;
- 30 cuando Ar¹ es B6), B7), B8), B9), B10), B11) o B12), W¹² es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o N-R¹⁶, en donde, cuando W¹² es un N-R¹⁶, R¹⁶ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆; y
- 35
- 40

cuando Ar¹ es B6), B7), B8) o B9), W¹³ es CH o un átomo de nitrógeno.

4. El compuesto sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato o un hidrato del mismo, en donde la expresión "que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes" tiene el significado definido en la reivindicación 1, y en donde cuando Ar² es A1), A2), A3), A4) o A5), R⁶ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo halo-alcoxi C₁ a C₆, un grupo acilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfinilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆, un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, -CONR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰R¹¹, en donde, cuando R⁶ es -CONR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo acilo C₁ a C₆ o un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆, o R¹⁰ y R¹¹ juntos forman un grupo heterocicloalquilo C₃ a C₁₀; cuando Ar² es A1), A2), A3), A4), A5), A6), A7), A8), A9) o A10), R⁷ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ o un grupo alcoxi C₁ a C₆; cuando Ar² es A1), A7), A8) o A10), R⁸ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆; y cuando Ar² es A9), R⁹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆; con la condición de que cuando Ar² es A1), las combinaciones de los sustituyentes R⁶, R⁷ y R⁸ excluyen una combinación de un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno.

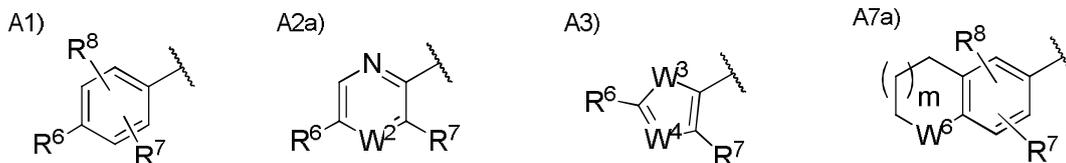
5. El compuesto sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato o un hidrato del mismo, o un derivado sustituido con deuterio del mismo, en donde la expresión "que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes" tiene el significado definido en la reivindicación 1 y en donde R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo halo-alquilo C₁ a C₆, un grupo hidroxilo-alquilo C₁ a C₆, un grupo carboxi-alquilo C₁ a C₆, un grupo carbamoilalquilo C₁ a C₆, un grupo mono-alquilcarbamoil C₁ a C₆-alquilo C₁ a C₆, un grupo di-alquilcarbamoil C₁ a C₆-alquilo C₁ a C₆, un grupo aminosulfonil-alquilo C₁ a C₆, un grupo alquilo C₁ a C₃ heterocíclico aromático que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes o un grupo fenil-alquilo C₁ a C₃ que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes; R² y R³ son en forma independiente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₃ o juntos forman un grupo alquileo C₂ a C₆; cuando Ar¹ es B2), B3), B7), B8), B10), B11) o B12), R¹² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo halo-alquilo C₁ a C₆, un grupo hidroxilo-alquilo C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆, un grupo cicloalcoxi C₃ a C₆, un grupo acilo C₁ a C₆, un grupo alquenilo C₂ a C₆, un grupo alquinilo C₂ a C₆, un grupo alcoxycarbonilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfinilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰R¹¹, un grupo ariloxi o un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, en donde, cuando R¹² es -CONR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo acilo C₁ a C₆, o un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆, o R¹⁰ y R¹¹ juntos forman un grupo heterocicloalquilo C₃ a C₁₀; cuando Ar¹ es B1), R¹² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo halo-alquilo C₁ a C₆, un grupo hidroxilo-alquilo C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo cicloalcoxi C₃ a C₆, un grupo cicloalcoxi C₃ a C₆, un grupo acilo C₁ a C₆, un grupo alquenilo C₂ a C₆, un grupo alquinilo C₂ a C₆, un grupo alcoxycarbonilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfinilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰R¹¹, un grupo ariloxi o un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes, en donde, cuando R¹² es -CONR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo acilo C₁ a C₆ o un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆ y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆, o R¹⁰ y R¹¹ juntos forman un grupo heterocicloalquilo C₃ a C₁₀, y R¹³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano o un grupo alquilo C₁ a C₆ o R¹² y R¹³ pueden formar juntos un grupo alquileo C₃ a C₅ o un grupo alquilendioxi C₁ a C₂; y X es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes a), b) y c),

- a) un átomo de oxígeno,
- b) NR⁴, y
- c) NOR⁴, en donde,

cuando X es b) o c), R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo-alquilo C₁ a C₆, un grupo fenilo, un grupo heterocíclico o un grupo alquilo C₁ a C₆.

6. El compuesto sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de acuerdo con la reivindicación 5 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato o un hidrato del mismo, en donde en la fórmula (I), Ar² es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en A1), A2a), A3) y A7a):

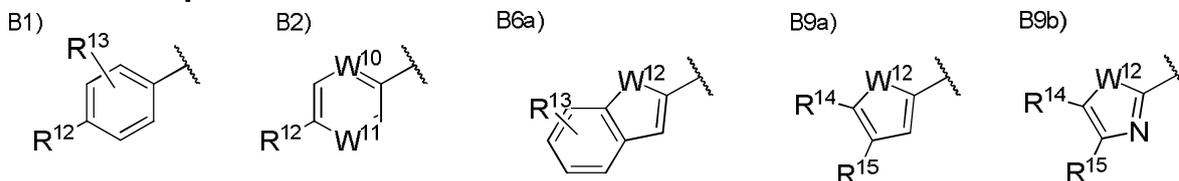
[Fórmula Química 4]



5 en las que, cuando Ar² es A2a), W² es igual al definido en la reivindicación 2 cuando Ar² es A2);
 cuando Ar² es A3), W⁴ es igual al definido en la reivindicación 2 cuando Ar² es A3);
 cuando Ar² es A7a), W⁶ es igual al definido en la reivindicación 2 cuando Ar² es A7);
 cuando Ar² es A1), A2a), A3) o A7a), R⁷ es igual al definido en la reivindicación 4 cuando Ar² es A1), A2), A3) o A7);
 cuando Ar² es A1) o A7a), R⁸ es igual al definido en la reivindicación 4 cuando Ar² es A1) o A7);
 10 cuando Ar² es A7a), m es igual al definido en la reivindicación 2 cuando Ar² es A7);
 cuando Ar² es A1), A2a) o A3), R⁶ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo
 C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo halo-alcoxi C₁ a C₆, un grupo acilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆,
 un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆, -CONR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰R¹¹, en donde, cuando R⁶ es -CONR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ es un
 15 átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ o un grupo acilo C₁ a C₆ y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo
 alquilo C₁ a C₆, o R¹⁰ y R¹¹ pueden formar juntos un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo o
 un grupo morfolinilo; y
 cuando Ar² es A3), W³ es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;
 con la condición de que cuando Ar² es A1), las combinaciones de los sustituyentes R⁶, R⁷ y R⁸ excluyen una
 combinación de un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno.

20 7. El compuesto sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de acuerdo con la reivindicación 6 o una sal
 farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato o un hidrato del mismo, o un derivado sustituido con deuterio
 del mismo, en donde la expresión "que opcionalmente tiene un sustituyente o sustituyentes" tiene el significado definido
 en la reivindicación 1, y en donde
 25 en la fórmula (I), Ar¹ es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en B1), B2), B6a), B9a) y B9b):

[Fórmula Química 5]



30 en las que, cuando Ar¹ es B6a), R¹³ es igual al definido en la reivindicación 3 cuando Ar¹ es B6);
 cuando Ar¹ es B9a) o B9b), R¹⁴ y R¹⁵ son iguales a los definidos en la reivindicación 3 cuando Ar¹ es B9);
 cuando Ar¹ es B2), W¹⁰ y W¹¹ son iguales a los definidos en la reivindicación 3 cuando Ar¹ es B2);
 cuando Ar¹ es B2), R¹² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un
 grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo halo-alquilo C₁ a C₆, un grupo hidroxilo-alquilo C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un
 grupo cicloalquilo C₃ a C₆, un grupo cicloalcoxi C₃ a C₆, un grupo acilo C₁ a C₆, un grupo alqueno C₂ a C₆, un
 grupo alcoxycarbonilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆, un grupo
 35 alquilsulfonilo C₁ a C₆, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰R¹¹, un grupo arilo, o un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene
 un sustituyente o sustituyentes, en donde, cuando R¹² es -CONR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ es un átomo de hidrógeno,
 un grupo alquilo C₁ a C₆ o un grupo acilo C₁ a C₆ y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆, o R¹⁰
 y R¹¹ pueden formar juntos un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo o un grupo morfolinilo;
 cuando Ar¹ es B1), R¹² es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un
 grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo halo-alquilo C₁ a C₆, un grupo hidroxilo-alquilo C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un
 grupo cicloalquilo C₃ a C₆, un grupo cicloalcoxi C₃ a C₆, un grupo acilo C₁ a C₆, un grupo alqueno C₂ a C₆, un
 grupo alcoxycarbonilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfonilo C₁ a C₆, un grupo
 45 alquilsulfonilo C₁ a C₆, -CONR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰R¹¹, un grupo arilo, o un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene
 un sustituyente o sustituyentes, en donde, cuando R¹² es -CONR¹⁰R¹¹ o -NR¹⁰R¹¹, R¹⁰ es un átomo de hidrógeno,
 un grupo alquilo C₁ a C₆ o un grupo acilo C₁ a C₆ y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆, o R¹⁰
 y R¹¹ pueden formar juntos un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo o un grupo morfolinilo,
 y R¹³ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano o un grupo alquilo C₁ a
 50 C₆, o R¹² y R¹³ pueden formar juntos un grupo alqueno C₃ a C₅ o un grupo alquendioxi C₁ a C₂; y
 cuando Ar¹ es B6a), B9a) o B9b), W¹² es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

8. El compuesto sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de acuerdo con la reivindicación 7 o una sal
 farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato o un hidrato del mismo, en donde
 55 en la fórmula (I), Ar² es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en A1a), A2b), A3a) y A7b):

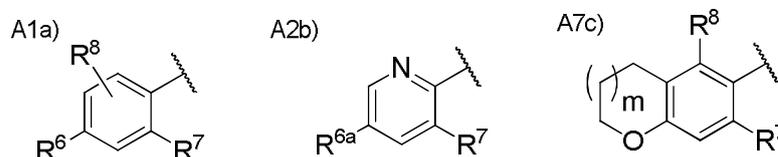
[Fórmula Química 6]



5 en las que, cuando Ar² es A1a), R⁶ es igual al definido en la reivindicación 6 cuando Ar² es A1);
cuando Ar² es A1a) o A7b), R⁸ es igual al definido en la reivindicación 4 cuando Ar² es A1) o A7);
cuando Ar² es A7b), m es igual al definido en la reivindicación 2 cuando Ar² es A7);
10 R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo alcoxi C₁ a C₃, un grupo hidroxialquilo C₁ a C₄, un grupo carboxi-alquilo C₁ a C₃, un grupo carbamoilalquilo C₁ a C₃, un grupo mono-alquilcarbamoil C₁ a C₂-alquilo C₁ a C₃ o un grupo di-alquilcarbamoil C₁ a C₂-alquilo C₁ a C₃;
R² y R³ son en forma independiente entre sí un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₃;
cuando X es b) o c), R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxialquilo C₁ a C₄ o un grupo alquilo C₁ a C₃;
15 cuando Ar² es A2b) o A3a), R^{6a} es un grupo alcoxi C₁ a C₃;
cuando Ar² es A1a), A2b), A3a) o A7b), R⁷ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo alquilo C₁ a C₃; y
cuando Ar² es A7b), W⁶ es C=O, CH₂, CF₂, CHOH o un átomo de oxígeno;
con la condición de que cuando Ar¹ es A1a), las combinaciones de los sustituyentes R⁶, R⁷ y R⁸ excluyen una
20 combinación de un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno.

9. El compuesto sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de acuerdo con la reivindicación 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato o un hidrato del mismo, o un derivado sustituido con deuterio del mismo, en donde
25 en la fórmula (I), Ar² es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en A1a), A2b) y A7c):

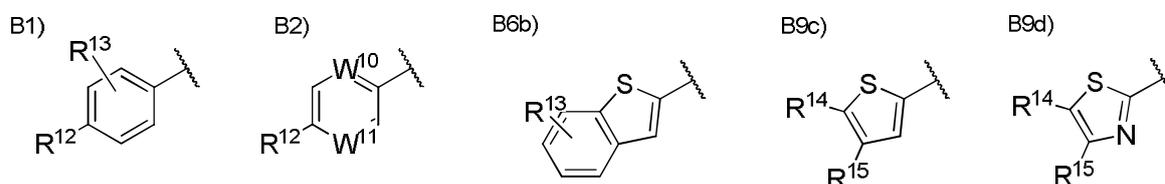
[Fórmula Química 7]



30 en las que, cuando Ar² es A2b), R^{6a} es igual al definido en la reivindicación 8 cuando Ar² es A2b);
cuando Ar² es A1a) o A7c), R⁸ es igual al definido en la reivindicación 4 cuando Ar² es A1) o A7);
cuando Ar² es A7c), m es igual al definido en la reivindicación 8 cuando Ar² es A7b);
cuando Ar² es A1a), R⁶ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo halo-alcoxi C₁ a C₆, un grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆, un grupo alquilsulfanilo C₁ a C₆ o -CONR¹⁰R¹¹, en donde, cuando R⁶ es -CONR¹⁰R¹¹, R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ o un grupo acilo C₁ a C₆ y R¹¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁ a C₆, o R¹⁰ y R¹¹ pueden formar juntos un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo o un grupo morfolinilo; y
35 cuando Ar² es A1a), A2b) o A7c), R⁷ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;
con la condición de que cuando Ar² es A1a), las combinaciones de los sustituyentes R⁶, R⁷ y R⁸ excluyen una
40 combinación de un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno.

10. El compuesto sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de acuerdo con la reivindicación 9 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato o un hidrato del mismo, en donde
45 en la fórmula (I), Ar¹ es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en B1), B2), B6b), B9c) y B9d):

[Fórmula Química 8]



50 en las que R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo alcoxi C₁ a C₃ o un grupo

hidroxi-alquilo C₁ a C₄;

cuando Ar¹ es B1) o B2), R¹² es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁ a C₃ o un grupo alcoxi C₁ a C₆;

cuando Ar¹ es B1) o B6b), R¹³ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

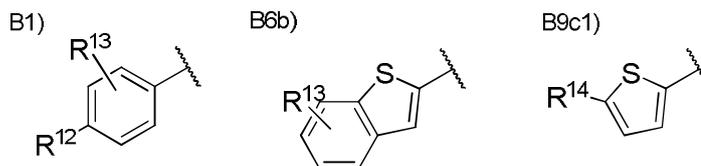
5 cuando Ar¹ es B9c) o B9d), R¹⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alquilo C₁ a C₃, un grupo metoxi o un grupo etoxi;

cuando Ar¹ es B9c) o B9d), R¹⁵ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor un átomo de cloro; y cuando Ar¹ es B2), uno de W¹⁰ y W¹¹ es N y el otro es CH.

10 11. El compuesto sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de acuerdo con la reivindicación 10 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato o un hidrato del mismo, en donde en la fórmula (I), Ar¹ es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en B1), B6b) y B9c1):

[Fórmula Química 9]

15



en las que, cuando Ar¹ es B1), R¹² es igual al definido en la reivindicación 10 cuando Ar¹ es B1);

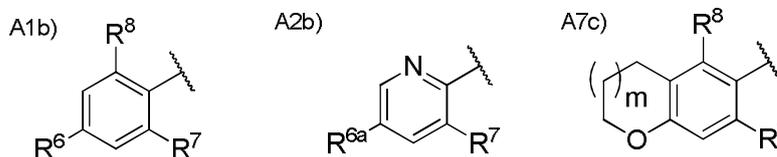
cuando Ar¹ es B1) o B6b), R¹³ es igual al definido en la reivindicación 10 cuando Ar¹ es B1) o B6b); y

20 cuando Ar¹ es B9c1), R¹⁴ es igual al definido en la reivindicación 10 cuando Ar¹ es B9c).

12. El compuesto sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de acuerdo con la reivindicación 11 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato o un hidrato del mismo, o un derivado sustituido con deuterio del mismo, en donde

25 en la fórmula (I), Ar² es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en A1b), A2b) y A7c):

[Fórmula Química 10]



30

en las que, cuando Ar² es A2b), R^{6a} es igual al definido en la reivindicación 8 cuando Ar² es A2b);

cuando Ar² es A7c), m es igual al definido en la reivindicación 8 cuando Ar² es A7b);

cuando Ar² es A1b), R⁶ es un grupo ciano, un grupo etilo o un grupo alcoxi C₁ a C₃;

R⁷ es un átomo de flúor un átomo de cloro; y

35 cuando Ar² es A1b) o A7c), R⁸ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo alquilo C₁ a C₃.

13. El compuesto sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato o un hidrato del mismo, en donde el compuesto representado por la fórmula (1) es

40

(-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,

(-)-1-(4-clorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,

(-)-1-(3,4-difluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,

45

(-)-1-(4-cianofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,

(-)-1-(4-clorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea,

(-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,

50

1-[(3S*,4R*)-4-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,

(-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxi-2-metilfenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,

55

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,

(-)-1-[(3S*,4R*)-4-(3-fluoro-5-metoxipiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,

- (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(5-metoxitiofen-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metiltiofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 (-)-1-(4-clorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 (-)-1-(4-cianofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 5 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-metoxifenil)urea,
 (-)-1-(5-clorotiazol-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 (-)-1-(6-cloropiridin-3-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 (-)-1-(5-cloropiridin-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 (-)-1-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 10 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(5-metiltiofen-2-il)urea,
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(4-metoxifenil)-5-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*,5R*)-4-(4-metoxifenil)-5-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 (+)-1-(4-clorofenil)-3-[(3R*,4S*)-2-oxo-4-fenilpirrolidin-3-il]urea,
 (±)-trans-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 15 (±)-trans-1-(4-fluorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 (±)-trans-1-(4-clorofenil)-3-[4-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]urea,
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-fenilurea,
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fenoxifenil)urea,
 20 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(3-fluorofenil)urea,
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(3,4-difluorofenil)urea,
 (-)-1-(5-clorotiofen-2-il)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(p-tolil)urea,
 (-)-1-[(3S*,4R*)-1-etil-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,
 25 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*)-1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 (±)-trans-1-(4-clorofenil)-3-[1-(2-hidroxi-etil)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 (+)-trans-1-(4-clorofenil)-3-[1-(2-hidroxi-etil)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 (-)-trans-1-(4-clorofenil)-3-[1-(2-hidroxi-etil)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]-N-metilacetamida,
 30 ácido (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]propiónico (isómero A),
 (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]-N-metilpropionamida (isómero A),
 ácido (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]propiónico (isómero B),
 (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]-N-metilpropionamida (isómero B),
 (-)-2-[(3S*,4R*)-3-[3-(4-fluorofenil)ureido]-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]-N,2-dimetilpropionamida,
 35 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,
 (+)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3R*,4S*)-1-metoxi-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 (-)-3,5-difluoro-4-[(3R*,4R*)-4-[3-(4-fluorofenil)ureido]-5-oxopirrolidin-3-il]benzamida,
 40 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*,Z)-2-(metoxiimino)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]urea,
 (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-(metoxiimino)pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,
 (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-(metoxiimino)pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,
 (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-[(2-hidroxi-etoxi)imino]pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,
 45 (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-(metilimino)pirrolidin-3-il]-3-(4-fluorofenil)urea,
 (-)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S*,4R*,Z)-2-(2-hidroxiimino)-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]urea,
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)urea,
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(4-fluoro-3-hidroxi)fenil)urea,
 (-)-1-(4-cloro-3-hidroxi)fenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 50 (-)-1-(4-cianofenil)-3-[(3S*,4R*)-4-(6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]urea,
 (-)-1-[(3S*,4R*,Z)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-[(2-hidroxi-etoxi)imino]pirrolidin-3-il]-3-(p-tolil)urea,
 o
 (-)-1-[(3S*,4R*)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-etil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-fenilurea.

55 14. Un producto farmacéutico que comprende, como un principio activo, el compuesto sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato o un hidrato del mismo.

60 15. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto sustituido con deuterio o marcado isotópicamente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato o un hidrato del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para utilizarlo en la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, cánceres, septicemia, síntomas alérgicos, infección con retrovirus VIH, trastornos circulatorios, neuroinflamación, trastornos nerviosos, dolores, enfermedades causadas por priones, amiloidosis y trastornos inmunes.