

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 332**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/401** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.11.2014 PCT/EP2014/075768**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.06.2015 WO15078949**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2014 E 14805564 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3074008**

54 Título: **Compuestos, composición farmacéutica y métodos para su uso en el tratamiento de la inflamación**

30 Prioridad:

**27.11.2013 EP 13194730**

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

**22.04.2020**

73 Titular/es:

**EPICS THERAPEUTICS (100.0%)  
Rue Adrienne Bolland 47  
6041 Gosselies Charleroi, BE**

72 Inventor/es:

**HOVEYDA, HAMID;  
SCHILS, DIDIER;  
ZOUTE, LUDIVINE;  
PARCQ, JULIEN;  
BERNARD, JÉRÔME y  
FRASER, GRAEME**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 755 332 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

Compuestos, composición farmacéutica y métodos para su uso en el tratamiento de la inflamación

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a métodos y compuestos útiles para tratar y/o prevenir la inflamación, especialmente en enfermedades inflamatorias. Más específicamente, la invención se refiere al uso de agonistas selectivos de GPR43 o agonistas parciales y sus sales y solvatos farmacológicamente aceptables de estos, descritos previamente en la solicitud de patente internacional WO 2011/073376 a nombre del presente solicitante, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades inflamatorias.

## Antecedentes de la invención

15 La presente invención comprende compuestos útiles en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, tales como Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), enfermedades mediadas por IL-1 $\beta$ , IL-6 y/o IL-8 y otras enfermedades resultantes. En particular, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o afecciones relacionadas con la inflamación.

20 TNF- $\alpha$  está aguas arriba en la cascada de citocinas de la inflamación. Como resultado, los niveles elevados de TNF- $\alpha$  pueden conducir a niveles elevados de otras citocinas inflamatorias y proinflamatorias, como IL-1, IL-6 e IL-8.

El TNF- $\alpha$  y la Interleucina-1 (IL-1) son citocinas proinflamatorias secretadas por una variedad de células, incluyendo monocitos y macrófagos, en respuesta a muchos estímulos inflamatorios (por ejemplo, lipopolisacárido-LPS) o estrés celular externo (por ejemplo, choque osmótico y peróxido).

Niveles elevados de TNF- $\alpha$  y/o IL-1 los niveles basales superiores se han implicado en la mediación o exacerbación de varios estados de enfermedad, incluida la artritis reumatoide; enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) que incluye pero sin limitarse a enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y colitis; enfermedad de Paget; osteoporosis; mieloma múltiple; uveítis; leucemia mielógena aguda y crónica; destrucción de células  $\beta$  pancreáticas; espondilitis reumatoide; osteoartritis; artritis gotosa y otras afecciones de artritis; gota; síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS); enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; silicosis; sarcoidosis pulmonar; psoriasis; rinitis; anafilaxis; dermatitis de contacto; pancreatitis; asma; degeneración muscular; caquexia como caquexia secundaria a infección o malignidad, caquexia secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida; síndrome de Reiter; diabetes tipo I; enfermedad de resorción ósea; reacción injerto contra huésped; lesión por isquemia reperusión; trauma cerebral; esclerosis múltiple; malaria cerebral; sepsis; choque séptico; síndrome de choque tóxico; choque endotóxico; sepsis gramnegativa; fiebre y mialgias debido a infecciones como la gripe; pirosis.

El TNF- $\alpha$  y la IL-1 parecen jugar un papel en la destrucción de células  $\beta$  pancreáticas y la diabetes. Las células  $\beta$  pancreáticas producen insulina que ayuda a mediar la homeostasis de la glucosa en sangre. El deterioro de las anomalías funcionales de las células  $\beta$  pancreáticas puede ocurrir en pacientes con diabetes tipo II.

Se ha informado que la administración de TNF- $\alpha$  en la corteza de la rata produce una acumulación significativa de neutrófilos en los capilares y adherencia en los vasos sanguíneos pequeños. El TNF- $\alpha$  promueve la liberación de otras citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6) y también quimiocinas, que promueven la infiltración de neutrófilos en el área del infarto (Fleurstein, Stroke 25, 1481 (1994)).

En modelos de artritis reumatoide en animales, múltiples inyecciones intraarticulares de IL-1 han dado lugar a una forma aguda y destructiva de artritis (Chandrasekhar y otros, Clinical Immunol Immunopathol. 55, 382 (1990)). En estudios que utilizan células sinoviales reumatoides cultivadas, IL-1 es un inductor de estromelisinina más potente que TNF- $\alpha$  (Firestein, Am. J. Pathol. 140, 1309 (1992)). En los sitios de inyección local, se ha observado la emigración de neutrófilos, linfocitos y monocitos. La emigración se atribuye a la inducción de quimiocinas (por ejemplo, IL-8) y a la regulación positiva de las moléculas de adhesión (Dinarello, Eur. Cytokines Netw. 5, 517-531 (1994)).

La IL-8 se ha implicado en exacerbar y/o causar muchos estados de enfermedad en los que la infiltración masiva de neutrófilos en sitios de inflamación o lesión (por ejemplo, isquemia) está mediada por la naturaleza quimiotáctica de IL-8, que incluye, entre otros, los siguientes: asma, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), psoriasis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, lesión por reperusión cardíaca y renal, trombosis y glomerulonefritis. Además del efecto de quimiotaxis sobre los neutrófilos, IL-8 también tiene la capacidad de activar los neutrófilos. Así, la reducción en los niveles de IL-8 pueden conducir a una disminución de la infiltración de neutrófilos.

El TNF- $\alpha$  e IL-1 afectan una amplia variedad de células y tejidos, y estas citocinas, así como otras citocinas derivadas de leucocitos, como IL-6 e IL-8, son mediadores inflamatorios importantes y críticos de una amplia variedad de estados de enfermedades y afecciones. La inhibición de estas citocinas es beneficiosa para controlar, reducir y aliviar muchos de estos estados de enfermedad mediados por estas citocinas.

Se han tomado varios enfoques para bloquear el efecto del TNF- $\alpha$ . Un enfoque implica el uso de receptores solubles para TNF- $\alpha$  (por ejemplo, TNFR-55 o TNFR-75), que han demostrado su eficacia en modelos animales de estados de enfermedad mediados por TNF- $\alpha$ . Un segundo enfoque para neutralizar el TNF- $\alpha$  usando un anticuerpo monoclonal específico para TNF- $\alpha$ , cA2, ha demostrado una mejora en el recuento de articulaciones inflamadas en un ensayo humano de fase II de artritis reumatoide (Feldmann y otros; Immunological Reviews, pp. 195-223 (1995)). Estos enfoques bloquean los efectos de TNF- $\alpha$  e IL-1 por secuestro de proteínas o antagonismo del receptor.

En ciertos casos, estos enfoques no proporcionan un alivio efectivo para algunos pacientes de enfermedades inflamatorias y causan efectos adversos. Por lo tanto, actualmente existe la necesidad de nuevos productos farmacéuticos antiinflamatorios.

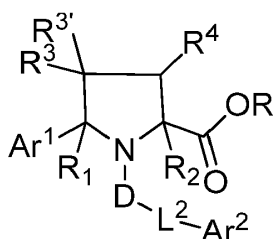
GPR43 (también llamado FFA2R) pertenece a una subfamilia de receptores acoplados a proteínas G (GPCR), incluidos GPR40 y GPR41 que se han identificado como receptores de ácidos grasos libres (Le Poul y otros, J. Biol Chem. 278, 25481-489, 2003; Covington y otros, Biochemical Society transaction 34, 770-773, 2006). Los 3 miembros de la familia comparten 30 a 40 % de identidad de secuencias con especificidad hacia ácidos grasos de diferentes longitudes de cadena de carbono, con ácidos grasos de cadena corta ((SCFA): seis moléculas de carbonos o más cortas) que activan GPR41 y GPR43 y ácidos grasos de cadena media y larga que activan GPR40 (Rayasam y otros, Expert Opinion on therapeutic targets, 11 661-671, 2007). El acetato de C2 y el propionato de C3 son los activadores más potentes de GPR43.

GPR43 se expresa fuertemente en células mononucleares de sangre periférica (PBMC), médula ósea y células polimorfonucleares como los neutrófilos. La participación de GPR43 en la función leucocitaria está respaldada por la inducción de su ARNm durante la diferenciación y activación de células de monocitos y neutrófilos. (Le Poul y otros, J. Biol. Chem., 2003, 278: 25481-25489; Senga y otros, Blood, 2003, 101: 1185-1187). Estudios recientes han demostrado que tanto el acetato como el propionato disminuyeron la liberación de TNF- $\alpha$  estimulada por LPS de los neutrófilos. Además, el propionato suprimió dependiente de la dosis el ARNm de IL-6 y la liberación de proteínas de cultivos de órganos de colon de colitis de ratón. Se sabe que el TNF- $\alpha$  y los miembros de la familia de la interleucina desempeñan un papel clave en la patogénesis de la IBD (Fuss, Curr Drug Targets Inflamm allergy 2003, 2: 101-112; Tedelind y otros, World J Gastroenterol 2007, 13(20): 2826-2832). Además, se ha descrito que GPR43 regula las respuestas antiinflamatorias por SCFA en varios modelos in vivo tales como colitis, artritis reumatoide y asma mediante una regulación de la fisiología de neutrófilos. La activación de GPR43 mediada por SCFA disminuyó los niveles de TNF- $\alpha$  y MIP-1 $\alpha$  en el modelo de colitis DSS de ratón, así como la respuesta quimiotáctica de neutrófilos (Maslowski y otros, Nature, 2009, 461(7268): 1282-1286). En conjunto, estos resultados sugieren que las estrategias terapéuticas basadas en GPR43, el principal receptor de acetato y propionato para el que se han demostrado claramente las propiedades antiinflamatorias, podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

Sobre esta base, los agonistas o los agonistas parciales de GPR43 pueden ser de valor terapéutico para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades inflamatorias.

#### Resumen

La invención se refiere a compuestos de Fórmula general Ia-1b',



o una sal aceptable farmacéuticamente o solvato de estos, en donde:

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son H,

D es C=O;

L<sup>2</sup> es un enlace simple;

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

Ar<sup>1</sup> es un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, o un grupo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alquilo lineal o ramificado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo, ciano,

alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, o dos sustituyentes forman un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilenodioxi, cada uno de dichos sustituyentes arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi;

Ar<sup>2</sup> es un arilo o heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo monocíclico o grupo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, benzoxazol-2-ilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociciloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, amino, alquilamino, arilcarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, oxo, o dos sustituyentes forman un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilenodioxi, o fusionado al grupo arilo, heteroarilo o cicloalquilo puede estar uno o más restos arilo o heteroarilo, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, nitro, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido por un grupo cloro o metilo, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ariloxi, aralquilo, aralquilo opcionalmente sustituido por un grupo fluoro, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxycarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, arilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, oxo, y haloalcoxialquilo;

R<sup>3</sup> es H, ciano, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, alcoxialquilo, acetilo, arilsulfonilo;

R<sup>3'</sup> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;

R<sup>4</sup> es H, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;

en donde, a menos que se indique lo contrario:

el grupo alquilo, por sí mismo o como parte de otro sustituyente comprende 1 a 6 átomos de carbono, el grupo arilo tiene 1 o 2 anillos y contiene de 5 a 12 átomos en el anillo, grupo heterociclilo, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, tiene 1 o 2 anillos y contiene de 3 a 10 átomos en el anillo que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomos de N, O y/o S, heteroarilo, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, tiene 1 o 2 anillos y contiene de 5 a 6 átomos en el anillo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de átomos de N, O y/o S, el grupo cicloalquilo tiene 1 o 2 estructuras cíclicas y contiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo;

bajo la condición de que el compuesto de Fórmula (1a-1b') no es (2S)-metil 1-benzoil-5-mesitilpirrolidina-2-carboxilato, (2S)-metil 1-benzoil-5-(2,4,6-trietilfenil)pirrolidina-2-carboxilato, ácido (2S,5S)-1-benzoil-5-mesitilpirrolidina-2-carboxílico, (2S)-metil 1-benzoil-5-propilpirrolidina-2-carboxilato, (2S,5S)-metil 1-benzoil-5-propilpirrolidina-2-carboxilato, (2S,5R)-metil 1-benzoil-5-propilpirrolidina-2-carboxilato, ácido (2S,5R)-5-(*terc*-butil)-1-(4-fenilbutanoil)pirrolidina-2-carboxílico, (2S,5R)-metil 5-(*terc*-butil)-1-(4-fenilbutanoil)pirrolidina-2-carboxilato, ácido (2R,5R)-1-(4-bromotiofeno-2-carbonil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico, ácido (2R,5S)-1-(3-bromo-2,6-dimetoxibenzoil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico, 1-[7-(4-*terc*-butil-fenoxi)-1-ciclopentilmetil-isoquinolina-3-carbonil]-(5R)-fenil-pirrolidina-(2S)-carboxílico, y bajo la condición de que:

Ar<sup>2</sup> no es ftalazin-6-ilo, pirido[2,3-d]piridazin-2-ilo, pirido[2,3-d]piridazin-3-ilo, o pirazino[2,3-d]piridazin-2-il; y/o R<sup>3</sup> no es un hidroximetilo mono sustituido;

para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la inflamación, especialmente en enfermedades inflamatorias, que incluyen pero sin limitarse a, artritis reumatoide; enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) que incluye pero sin limitarse a enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y colitis; enfermedad de Paget; osteoporosis; mieloma múltiple; uveítis; leucemia mielógena aguda y crónica; destrucción de células β pancreáticas; espondilitis reumatoide; osteoartritis; artritis gotosa y otras afecciones de artritis; gota; síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS); enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; silicosis; sarcoidosis pulmonar; psoriasis; rinitis; anafilaxis; dermatitis de contacto; pancreatitis; asma; degeneración muscular; caquexia como caquexia secundaria a infección o malignidad, caquexia secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida; síndrome de Reiter; diabetes tipo I; enfermedad de resorción ósea; reacción injerto contra huésped; lesión por isquemia reperusión; trauma cerebral; esclerosis múltiple; malaria cerebral; sepsis; choque séptico; síndrome de choque tóxico; choque endotóxico; sepsis gramnegativa; fiebre y mialgias debido a infecciones como la gripe; pirosis.

En otros términos, la invención proporciona compuestos para usar en métodos para tratar y/o prevenir en un paciente el desarrollo de una enfermedad inflamatoria, que incluyen pero sin limitarse a, artritis reumatoide; enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) que incluye pero sin limitarse a enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y colitis; enfermedad de Paget; osteoporosis; mieloma múltiple; uveítis; leucemia mielógena aguda y crónica; destrucción de células  $\beta$  pancreáticas; espondilitis reumatoide; osteoartritis; artritis gotosa y otras afecciones de artritis; gota; síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS); enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; silicosis; sarcoidosis pulmonar; psoriasis; rinitis; anafilaxis; dermatitis de contacto; pancreatitis; asma; degeneración muscular; caquexia como caquexia secundaria a infección o malignidad, caquexia secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida; síndrome de Reiter; diabetes tipo I; enfermedad de resorción ósea; reacción injerto contra huésped; lesión por isquemia reperfusión; trauma cerebral; esclerosis múltiple; malaria cerebral; sepsis; choque séptico; síndrome de choque tóxico; choque endotóxico; sepsis gramnegativa; fiebre y mialgias debido a infecciones como la gripe; pirosis, que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o sal y solvato farmacéuticamente aceptable de este a un paciente que lo necesite.

De acuerdo con una modalidad, la invención se refiere al compuesto de la invención y a sales y solvatos farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades inflamatorias. De acuerdo con una modalidad, la invención se refiere al compuesto de la invención y a sales farmacéuticamente aceptables de este para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades inflamatorias. De acuerdo con una modalidad, la invención se refiere al compuesto de la invención y a solvatos de este para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades inflamatorias.

#### Descripción detallada

Como se indicó anteriormente, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (Ia-1b') así como las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la inflamación, especialmente en enfermedades inflamatorias o en otros términos a los métodos para tratar y/o prevenir en un paciente el desarrollo de una enfermedad inflamatoria, que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (Ia-1b') o sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables a un paciente que lo necesite.

Los compuestos preferidos de Fórmula Ia-1b' y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos son aquellos en los que todas las siguientes descripciones son independientemente

$R^3$  es H, ciano, alquilo, preferentemente metilo, aralquilo, preferentemente bencilo, acetilo unido al anillo por enlace dibujado como una cuña punteada, alcoxilalquilo preferentemente metoximetilo, aún más preferentemente  $R^3$  es H; y/o  $R^4$  es H, metilo o ciano, más preferentemente  $R^4$  es H; y/o  $R^3$  es H o metilo; y/o

$Ar^1$  es un grupo fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isopropilo, isobutilo o isopentilo, cada uno de dicho grupo fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, ciclohexilo o ciclopentilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo preferentemente bromo, cloro o fluoro, ciano,  $C_1$ - $C_4$  alquilo preferentemente metilo,  $C_1$ - $C_4$  haloalquilo preferentemente  $CF_3$  o  $CHF_2$ , cicloalquilo, arilo preferentemente fenilo, heteroarilo, hidroxilo,  $C_1$ - $C_4$  alcoxi preferentemente metoxi,  $C_1$ - $C_4$  haloalcoxi preferentemente  $OCF_3$  o  $OCHF_2$ ,  $C_1$ - $C_4$  alquilamino, alquilcarbonilamino, carbamoilo,  $C_1$ - $C_4$  alquilcarbamoilo, carbamoilamino,  $C_1$ - $C_4$  alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, o dos sustituyentes forman un grupo alquilenodioxo o un grupo haloalquilenodioxo, más preferentemente  $Ar^1$  es un grupo fenilo, ciclohexilo, isobutilo o isopentilo, dicho grupo fenilo o ciclohexilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo preferentemente bromo, cloro o fluoro, ciano,  $C_1$ - $C_4$  alquilo preferentemente metilo,  $C_1$ - $C_4$  haloalquilo preferentemente  $CF_3$  o  $CHF_2$ , cicloalquilo, arilo preferentemente fenilo, heteroarilo preferentemente hidroxilo,  $C_1$ - $C_4$  alcoxi preferentemente metoxi,  $C_1$ - $C_4$  haloalcoxi preferentemente  $OCF_3$  o  $OCHF_2$ ,  $C_1$ - $C_4$  alquilamino, alquilcarbonilamino, alquilsulfonilo, o dos sustituyentes forman un grupo alquilenodioxo o un grupo haloalquilenodioxo, más preferentemente  $Ar^1$  es un grupo fenilo o isobutilo, dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo preferentemente bromo, cloro o fluoro, ciano o  $C_1$ - $C_4$  alquilo preferentemente metilo, alcoxi preferentemente metoxi; y/o

$Ar^2$  es un arilo o heteroarilo preferentemente piridilo, pirazinilo, cicloalquilo, heterociclilo monocíclico o grupo alquilo  $C_2$ - $C_6$ , cada uno de dichos grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferentemente  $CF_3$  o  $CHF_2$ , heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, benzoxazol-2-ilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi preferentemente  $OCF_3$  o  $OCHF_2$ , alcoxicoxi, ariloxi, alcoxilalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, o dos sustituyentes forman un grupo alquilenodioxo o un grupo haloalquilenodioxo, o fusionado al grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo puede ser un resto arilo, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, ciano, nitro, alquilo preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, haloalquilo preferentemente  $CF_3$ , cianometilo, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi, isopropoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxicoxi, ariloxi, aralquilo opcionalmente sustituido con un fluoro, amino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamimidoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, preferentemente  $Ar^2$  es un arilo preferentemente fenilo, heteroarilo preferentemente piridilo, heterociclilo monocíclico preferentemente piperidinilo, grupo alquilo  $C_2$ - $C_6$  preferentemente isobutilo, cada uno de dichos grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo

preferentemente cloro y fluoro, ciano, nitro, alquilo preferentemente metilo, heterociclilo preferentemente pirrolidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, arilo, heteroarilo preferentemente piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzoxazol-2-ilo, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi e isopropiloxi, alcoxialquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo preferentemente benciloxi, fenetiloxi y 3,3-difenilpropan-1-oxi heteroarilalquilo preferentemente piridilmetiloxi o piridiletiloxi, ariloxialquilo preferentemente fenoximetilo, heteroariloxialquilo preferentemente piridiloximetilo, arilcarbonilo, o dos sustituyentes forman un grupo haloalquilenodioxi cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, más preferentemente fluoro, ciano, alquilo preferentemente metilo, cicloalquilo, alcoxi preferentemente metoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, alcoxialquilo preferentemente metoximetilo, alcoxialcoxi preferentemente 2-metoxietoxi, cicloalquilalquilo preferentemente ciclopropilmetiloxi, ariloxi preferentemente fenoxi, aralquilo opcionalmente sustituido con uno fluoro, preferentemente benciloxi, 4-fluorobenciloxi, amino, alquilcarbonilamino preferentemente acetilamino, alquilsulfonilo preferentemente metilsulfonilo, alquilsulfonilamino preferentemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino.

El compuesto preferido de Fórmula Ia-1b' y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, son aquellos en donde

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son H,

D es C=O;

L<sup>2</sup> es un enlace simple;

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

Ar<sup>1</sup> es un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, o un grupo alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, o dos sustituyentes forman un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilenodioxi, cada uno de dichos sustituyentes arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi;

Ar<sup>2</sup> es un grupo arilo o heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo monocíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, benzoxazol-2-ilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociciloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, amino, alquilamino, arilcarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, oxo, o dos sustituyentes forman un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilenodioxi, o fusionado al grupo arilo, heteroarilo o cicloalquilo puede estar uno o más restos arilo o heteroarilo, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, nitro, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido por un grupo cloro o metilo, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ariloxi, aralquilo opcionalmente sustituido por un grupo fluoro, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxycarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, arilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, oxo, y haloalcoxialquilo;

R<sup>3</sup> es H, ciano, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, alcoxialquilo, acetilo, arilsulfonilo;

R<sup>3'</sup> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;

R<sup>4</sup> es H, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;

bajo la condición de que el compuesto de Fórmula (Ia-1b') no es (2S)-metil 1-benzoil-5-mesitilpirrolidina-2-carboxilato, (2S)-metil 1-benzoil-5-(2,4,6-trietilfenil)pirrolidina-2-carboxilato, ácido (2S,5S)-1-benzoil-5-mesitilpirrolidina-2-carboxílico, (2S)-metil 1-benzoil-5-propilpirrolidina-2-carboxilato, (2S,5S)-metil 1-benzoil-5-propilpirrolidina-2-carboxilato, (2S,5R)-metil 1-benzoil-5-propilpirrolidina-2-carboxilato, ácido (2S,5R)-5-(*terc*-butil)-1-(4-fenilbutanoil)pirrolidina-2-carboxílico, (2S,5R)-metil 5-(*terc*-butil)-1-(4-fenilbutanoil)pirrolidina-2-carboxilato, ácido (2R,5R)-1-(4-bromotiofeno-2-carbonil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico, ácido (2R,5S)-1-(3-bromo-2,6-dimetoxibenzoil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico,

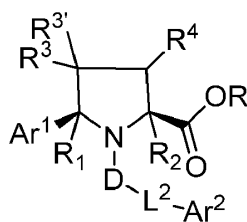
y bajo la condición de que:

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

R<sup>3</sup> no es un hidroximetilo mono sustituido.

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

65

**Ib-1b'**

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

$R^2$  y R es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ia-1b';

$R^1$  es H;

D es C=O;

$L^2$  es un enlace simple;

$Ar^1$  es un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, o un grupo alquilo  $C_3$ - $C_6$  lineal o ramificado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, o dos sustituyentes forman un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilenodioxi, cada uno de dichos sustituyentes arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, preferentemente  $Ar^1$  es un arilo de 5 a 6 miembros preferentemente fenilo, grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros preferentemente piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isopropilo, isobutilo o isopentilo cada uno de dicho fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, grupo ciclohexilo o ciclopentilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo preferentemente bromo, cloro o fluoro, ciano,  $C_1$ - $C_4$  alquilo preferentemente metilo,  $C_1$ - $C_4$  alcoxi preferentemente metoxi, arilo preferentemente fenilo, aún más preferentemente  $Ar^1$  es arilo preferentemente fenilo, ciclohexilo, isobutilo o isopentilo, dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos halo preferentemente bromo, cloro o fluoro, ciano, metilo, fenilo o metoxi, además más preferentemente  $Ar^1$  es fenilo, ciclohexilo, isobutilo, 2-clorofenilo, 2-tolilo, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 2-cianofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 1,1'-bifenil-2-ilo, 4-cianofenilo, aún más preferentemente  $Ar^1$  es isobutilo, ciclohexilo, fenilo, 2-clorofenilo, 2-tolilo, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, aún más preferentemente  $Ar^1$  es isobutilo, 2-clorofenilo, 2-tolilo, 2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-bromofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo;

$Ar^2$  es un grupo arilo o heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo monocíclico o alquilo  $C_2$ - $C_6$ , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, benzoxazol-2-ilo heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicliloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, amino, alquilamino, arilcarbonilo, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, oxo, o dos sustituyentes forman un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilenodioxi, o fusionado al grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo puede estar uno o más restos arilo o heteroarilo, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, nitro, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido por un grupo cloro o metilo, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ariloxi, aralquilo, aralquilo opcionalmente sustituido por un grupo fluoro, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxycarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, arilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, oxo, y haloalcoxialquilo; preferentemente  $Ar^2$  es un arilo o heteroarilo preferentemente piridilo, pirazinilo, cicloalquilo, heterociclilo monocíclico o grupo  $C_2$ - $C_6$  alquilo, cada uno de dichos grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferentemente  $CF_3$  o  $CHF_2$ , heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo,

heteroarilalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi preferentemente  $\text{OCF}_3$  o  $\text{OCHF}_2$ , alcoxialcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, o dos sustituyentes forman un grupo alquilenodioxo o un grupo haloalquilenodioxo, o fusionado al grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo puede ser un resto arilo, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, ciano, nitro, alquilo preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, haloalquilo preferentemente  $\text{CF}_3$ , cianometilo, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi, isopropoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, cicloalquilalquilo, ariloxi, aralquilo opcionalmente sustituido por un fluoro, amino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamimidoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, aún más preferentemente  $\text{Ar}^2$  es un arilo preferentemente fenilo, heteroarilo preferentemente piridilo, heterociclilo monocíclico preferentemente piperidinilo, grupo  $\text{C}_2\text{-C}_6$  alquilo preferentemente isobutilo, cada uno de dichos grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, nitro, alquilo, preferentemente metilo, heterociclilo preferentemente pirrolidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, arilo preferentemente fenilo, heteroarilo preferentemente piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi o isopropiloxi, alcoxialquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo preferentemente benciloxi, fenetiloxi o 3,3-difenilpropan-1-oxi, heteroarilalquilo preferentemente piridilmetiloxi o piridiletiloxi, ariloxialquilo preferentemente fenoximetilo, heteroariloxialquilo preferentemente piridiniloximetilo, arilcarbonilo preferentemente fenilacetilo, o dos sustituyentes forman un grupo haloalquilenodioxo cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, más preferentemente fluoro, ciano, nitro, alquilo preferentemente metilo, cicloalquilo, alcoxi preferentemente metoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, cicloalquilalquilo preferentemente ciclopropilmetiloxi, alcoxialquilo preferentemente metoximetilo, alcoxialcoxi preferentemente 2-metoxietoxi, ariloxi preferentemente fenoxi, aralquilo opcionalmente sustituido por un fluoro, preferentemente benciloxi o 4-fluorobenciloxi, amino, alquilcarbonilamino preferentemente acetilamino, alquilsulfonilo preferentemente metilsulfonilo, alquilsulfonilamino preferentemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, más preferentemente  $\text{Ar}^2$  es un biarilo que consiste en dos restos arilo de 6 miembros preferentemente bifenilo, más preferentemente un bifenilo unido a  $\text{L}^2$  en la posición 4' y monosustituido en la posición 2, o  $\text{Ar}^2$  es un heterobiarilo que consiste en un resto arilo de 6 miembros y un resto heteroarilo de 6 miembros o dos restos de heteroarilo de 6 miembros, dicho heterobiarilo está unido a  $\text{L}^2$  en el resto arilo o en el heteroarilo y es preferentemente fenilpiridilo, pirimidinifenilo, piridazinifenilo, pirazinifenilo, o  $\text{Ar}^2$  es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de arilalquilo, ariloxialquilo, arilcarbonilo, cada uno de dichos grupos biarilo, heterobiarilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, ciano, nitro, alquilo preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, alcoxi preferentemente metoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, cicloalquilalquilo, ariloxi preferentemente fenoxi, aralquilo opcionalmente sustituido por un fluoro preferentemente benciloxi o 4-fluorobenciloxi, amino, alquilcarbonilamino preferentemente acetilamino, alquilsulfonilamino preferentemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, o  $\text{Ar}^2$  es un anillo de piperidinilo unido a  $\text{L}^2$  en la posición 4 y N sustituido con un fenilo, 4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo o resto benzoxazol-2-ilo, dicho resto fenilo es sustituido además por uno o más sustituyentes seleccionado de halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, nitro, alquilo preferentemente metilo, haloalquilo preferentemente  $\text{CF}_3$ , alcoxi preferentemente metoxi, heterociclisulfonilo preferentemente (piperidin-1-il)sulfonilo, (morfolin-4-il)sulfonilo, alquilsulfamoilo preferentemente metilsulfonilamino, dietilaminosulfonilo, aún más preferentemente  $\text{Ar}^2$  es 4'-(2-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-metil-1,1'-bifenil), 4'-(2-fluoro-1,1'-bifenil), 4'-(4-cloro-1,1'-bifenil), 4'-(2-cloro-1,1'-bifenil), 4'-(2-cloro-2'-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-(2-metoxietoxi)-1,1'-bifenil), 4'-(2-(metoximetil)-1,1'-bifenil), 4'-(4-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(4-ciano-1,1'-bifenil), 4'-(3-cloro-1,1'-bifenil), 4'-(2-cloro-1,1'-bifenil), 4'-(4-metilsulfonilamino-1,1'-bifenil), 4'-(2-trifluorometoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-isopropoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciclopropilmetiloxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciano-1,1'-bifenil), 4'-(2,6-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2,4-dicloro-1,1'-bifenil), 4'-(2-trifluorometil-1,1'-bifenil), 4'-(2-metoxi-4-cloro-1,1'-bifenil), 4'-(2,4-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4-(2,2'-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4-(naftalen-2-il)fenilo, 5-(2-fenil)piridilo, 4-ciclohexifenilo, 4-bencilfenilo, 4-(3-tienil)fenilo, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(2-metoxipiridin-3-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(2-(2-metoxietoxi)-piridin-3-il)fenilo, 4-(pirimidin-2-il)fenilo, 4-(pirimidin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metoxifenilo, 4-(2,4-dimetoxipirimidin-6-il)fenilo, 4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)fenilo, (4-benciloxi)fenilo, 4-fenoxifenilo, (3-fenetiloxi)fenilo, (4-fenetiloxi)fenilo, (4-fenoximetil)fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, más preferentemente fluoro, alquilo preferentemente metilo, alcoxi preferentemente metoxi, o  $\text{Ar}^2$  es 4'-(2,4-difluoro-1,1'-bifenil), 4'-(3'-metil-1,1'-bifenil), 4'-(3'-fluoro-1,1'-bifenil), 4'-(2-fluoro-4-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(4-fluoro-2-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2,3-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(3,4-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2,3,4-trimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2,3,6-trimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(3,5-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2,5-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-isopropil-1,1'-bifenil), 4'-(2,2'-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2'-fluoro,2-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-etil-1,1'-bifenil), 4'-(4-propil-1,1'-bifenil), 4'-(4-*terc*-butil-1,1'-bifenil), 4'-(2-metoxi-4-metilsulfonilamino-1,1'-bifenil), 4'-(2-metoxi-4-acetilamino-1,1'-bifenil), 4'-(3-hidroxycarbamimidoil-1,1'-bifenil), 4'-(4-amino-2-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(3-carbamoil-1,1'-bifenil), 4'-(5-ciano-2,3-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciano-4,5-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(3,4,5-trimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-cianometil-4,5-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-fluoro-5-ciano-1,1'-bifenil), 4'-(2'-fluoro-3,4-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(3-carbamoil-4-ciano-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciano-4-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2'-fluoro-4-metilsulfonilamino-1,1'-bifenil), 4'-(2'-fluoro-3-metilsulfonilamino-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciano-2'-fluoro-1,1'-bifenil), 4'-(2-cloro-5-ciano-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciano-4-trifluorometil-1,1'-bifenil), 4'-(2-metil-3-(N-metil-N-metilsulfonil)amino-1,1'-bifenil), 4'-(2-metil-4-(N-metil-N-metilsulfonil)amino-1,1'-bifenil), 4'-(4-metilsulfonil-1,1'-bifenil), 4'-(3-metilsulfonilamino-1,1'-bifenil), 4'-(4-amino-2-metil-1,1'-bifenil), 4'-(5-ciano-2-metil-1,1'-bifenil), 4'-(5-ciano-2-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(3-ciano-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciano-3-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-metil-3-metilsulfonilamino-1,1'-bifenil), 4'-(2-metil-3-acetilamino-1,1'-bifenil), 4-(2-cloro-6-metoxipirimidin-5-il)fenilo, 4-(2-etoxipiridin-5-il)fenilo, 4-(2-isopropoxipiridin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxi-6-metilpiridin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxi-pirimidin-4-il)-3-clorofenilo, 4-(2,6-dimetilpiridin-5-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxi-pirimidin-5-il)-3-clorofenilo, 4-(4-metoxi-piridin-3-il)-3-metoxifenilo, 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metoxifenilo, 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-clorofenilo, 4-(4,6-dimetoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(3,6-dimetoxi-piridazin-5-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-



metoxifenilo, 4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-3-fluorofenilo, 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-fluorofenilo, 4-(3,6-dimetoxi-piridazin-5-il)-3-fluorofenilo, 4-(4,6-dimetoxi-pirimidin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-3-metoxifenilo, 4-(3-metoxi-piridin-4-il)fenilo, 4-(4-metoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(2-metoxi-pirimidin-3-il)fenilo, 3-metoxi-2-(2-metoxifenil)piridin-5-ilo, 3-metoxi-2-(5-ciano-2-metoxifenil)piridin-5-ilo, 3-metoxi-2-(2,4-dimetoxifenil)piridin-5-ilo, 2-(2,4-dimetoxifenil)piridin-5-ilo, 1-(2-ciano-4-trifluorometil)piperidin-4-ilo, 1-(2-nitro-4-trifluorometil)piperidin-4-ilo, 1-(2-metoxi-4-trifluorometil)piperidin-4-ilo;

R<sup>3</sup> es H, ciano, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, alcoxialquilo, acetilo, arilsulfonilo;

R<sup>3'</sup> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;

R<sup>4</sup> es H, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo.

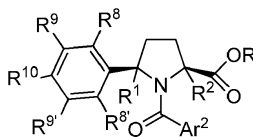
Los compuestos preferidos de Fórmula Ib-1b' son aquellos de Fórmula Ib-1d



**Ib-1d**

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> y R son como se definieron anteriormente.

Los compuestos preferidos de Fórmula Ib-1d son aquellos de Fórmula Ib-1e



**Ib-1e**

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

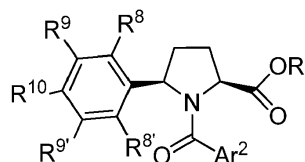
Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1b';

R es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ia-1b';

R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente fluoro, cloro, bromo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo preferentemente fenilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>, heterociciloxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heterociciloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, heterocicilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, arilalquiloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, heterocicilcarbonilamino arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, o uno o más de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, o R<sup>10</sup> y R<sup>9</sup>, o R<sup>9</sup> y R<sup>8</sup> forman un grupo alquilenodioxo o un grupo haloalquilenodioxo junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, o R<sup>10</sup> y R<sup>9</sup>, o R<sup>9</sup> y R<sup>8</sup> forman juntos un cicloalquilo, arilo, heterocicloalilo o resto heteroarilo fusionado con el grupo fenilo al que están unidos, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquiloxi, alquilamino, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino u oxo, preferentemente R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente fluoro, cloro, bromo, ciano, alquilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, cicloalquilo, arilo preferentemente fenilo, heteroarilo, hidroxilo, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>, alquilamino, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, o uno o más de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, o R<sup>10</sup> y R<sup>9</sup>, o R<sup>9</sup> y R<sup>8</sup> forman un grupo

alquilenodioxi o un grupo haloalquilenodioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, más preferentemente  $R^8$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente bromo, fluoro o cloro, ciano,  $C_1$ - $C_4$  alquilo preferentemente metilo, arilo preferentemente fenilo, alcoxi preferentemente metoxi, aún más preferentemente  $R^8$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente bromo, fluoro o cloro, alquilo preferentemente metilo, aún más preferentemente  $R^8$  es Br, Cl o F, preferentemente Cl y  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son independientemente seleccionados de H o F, o  $R^9$  es Cl o F y  $R^8$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son H, o  $R^9$  y  $R^9$  son F y  $R^8$ ,  $R^8$  y  $R^{10}$  son H, o  $R^{10}$  es Cl o F y  $R^8$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^9$  son H, aún más preferentemente  $R^8$  es Br, Cl o F y  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son H, o  $R^8$  y  $R^9$  son F y  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son H, o  $R^8$  y  $R^9$  son F y  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^9$  son H.

Los compuestos preferidos de Fórmula Ib-1e son aquellos de Fórmula Ib-1f



Ib-1f

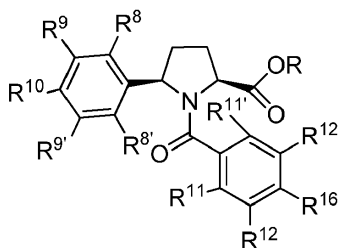
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

$Ar^2$  es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1b';

R es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ia-1b';

$R^8$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1e.

Los compuestos preferidos de Fórmula Ib-1f son aquellos de Fórmula Ib-1g



Ib-1g

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

R es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ia-1b';

$R^8$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1e;

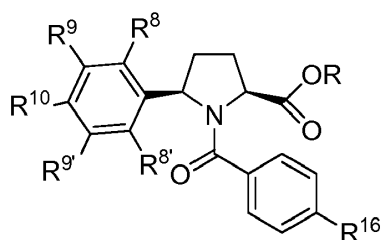
$R^{11}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{16}$  son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro más preferentemente cloro, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferentemente  $CF_3$  o  $CHF_2$ , cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi preferentemente  $-OCF_3$  o  $-OCHF_2$ , alcóxialcoxi, cicloalquiloxi, heterocicliloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcóxialquilo, haloalcoxialquilo, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminoalquilalcoxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, heterociclilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, o uno o más de  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , o  $R^{12}$  y  $R^{16}$ , o  $R^{16}$  y  $R^{12}$ , o  $R^{12}$  y  $R^{11}$  forman un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilenodioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de  $R^{11}$  y  $R^{12}$ , o  $R^{12}$  y  $R^{16}$ , o  $R^{16}$  y  $R^{12}$ , o  $R^{12}$  y  $R^{11}$  forman juntos un cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o resto heteroarilo fusionado con el grupo fenilo al que están unidos, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, ciano, alquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo,

haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido por un grupo cloro o metilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, haloalcoxi preferentemente trifluorometoxi, 1,1,1-trifluoroetiloxi, haloalcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo preferentemente ciclopropilmetiloxi, ariloxi, aralquilo opcionalmente sustituido por un fluoro, amino, alquilamino, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilalquilo preferentemente carbamoilmetiloxi carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo preferentemente fenilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino y oxo, preferentemente R<sup>11</sup>, R<sup>11'</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>12'</sup> y R<sup>16</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro más preferentemente cloro, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi preferentemente -OCF<sub>3</sub> o -OCHF<sub>2</sub>, alcoxialcoxi, cicloalquilo, heterociciloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, o uno o más de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup>, o R<sup>16</sup> y R<sup>12'</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>11'</sup> forman un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilenodioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup>, o R<sup>16</sup> y R<sup>12'</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>11'</sup> forman juntos un arilo o resto heteroarilo fusionado con el grupo fenilo al que están unidos, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, ciano, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido por un grupo cloro o metilo, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, haloalcoxi preferentemente 1,1,1-trifluoroetiloxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo preferentemente ciclopropilmetiloxi, ariloxi, aralquilo opcionalmente sustituido por un fluoro, amino, alquilamino, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo preferentemente carbamoilmetiloxi carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo preferentemente fenilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino y oxo, más preferentemente R<sup>11</sup>, R<sup>11'</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>12'</sup> y R<sup>16</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>, alcoxialcoxi, ariloxi, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, o uno o más de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup>, o R<sup>16</sup> y R<sup>12'</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>11'</sup> forman un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilenodioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup>, o R<sup>16</sup> y R<sup>12'</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>11'</sup> forman juntos un arilo, o resto heteroarilo fusionado con el grupo fenilo al que están unidos, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, ciano, alquilo preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi, isopropoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, cicloalquilalquilo, ariloxi, aralquilo opcionalmente sustituido por un fluoro, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, aún más preferentemente R<sup>11</sup>, R<sup>11'</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>12'</sup> y R<sup>16</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, nitro, alquilo preferentemente metilo, etilo, isopropilo o isobutilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, cicloalquilo preferentemente ciclohexilo, heterociclilo preferentemente pirrolidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, arilo preferentemente fenilo, heteroarilo preferentemente tiofenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, aralquilo preferentemente bencilo, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi o isopropiloxi, cicloalquilalquilo, arilalquilo preferentemente benciloxi, fenetiloxi o 3,3-difenilpropan-1-oxi, heteroarilalquilo preferentemente piridilmetiloxi o piridiletiloxi, ariloxialquilo preferentemente fenoximetilo, heteroariloxialquilo preferentemente piridiloximetilo, o dos sustituyentes forman un grupo haloalquilenodioxi cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, ciano, alquilo preferentemente metilo, haloalquilo preferentemente trifluorometilo, alcoxi preferentemente metoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, alcoxialquilo preferentemente metoximetilo, alcoxialcoxi preferentemente 2-metoxietoxi, cicloalquilalquilo preferentemente ciclopropilmetiloxi, ariloxi preferentemente fenoxi, aralquilo opcionalmente sustituido por un fluoro, preferentemente benciloxi, 4-fluorobenciloxi, amino, alquilcarbonilamino preferentemente acetilamino, alquilsulfonilo preferentemente metilsulfonilo, alquilsulfonilamino preferentemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino.

55 Los compuestos preferidos de Fórmula Ib-1g son aquellos de Fórmula Ib-1g1

60

65

**Ib-1g1**

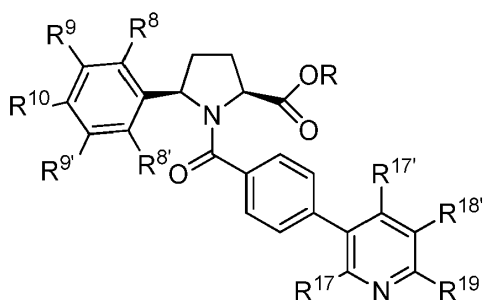
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

R es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ia-1b';

R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1e;

R<sup>16</sup> es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1g, preferentemente R<sup>16</sup> se selecciona de halo preferentemente cloro, alquilo preferentemente metilo o isobutilo, cicloalquilo preferentemente ciclohexilo, arilo preferentemente fenilo, heteroarilo preferentemente piridilo, tiofen-3-ilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, aralquilo preferentemente bencilo, alcoxi preferentemente metoxi, isopropilo más preferentemente isopropilo, haloalcoxi, preferentemente OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, más preferentemente OCF<sub>3</sub>, cicloalquilalquilo preferentemente ciclopropilmetiloxi, arilalquilo preferentemente fenetiloxi o benciloxi, heteroarilalquilo preferentemente piridiletiloxi, ariloxialquilo preferentemente fenoximetilo, heteroariloxialquilo preferentemente piridiloximetilo, arilcarbonilo preferentemente fenilcarbonilo, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, más preferentemente fluoro, ciano, alquilo preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-butilo, trifluorometilo, cianometilo, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido por un grupo cloro o metilo, hidroxilo, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi, isopropoxi, haloalcoxi preferentemente trifluorometoxi, 1,1,1-trifluoroetiloxi, ariloxi preferentemente fenoxi, cicloalquilalquilo preferentemente ciclopropilmetiloxi, aralquilo opcionalmente sustituido por un fluoro preferentemente benciloxi, 4-fluorobenciloxi, alcoxialquilo preferentemente metoximetilo, alcoxialcoxi preferentemente 2-metoxietoxi, amino, alquilcarbonilamino preferentemente acetilamino, carbamoilo, carbamoilmetiloxi, carbamimidilo, hidroxycarbamimidilo, alquilsulfonilamino preferentemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, oxo, más preferentemente R<sup>16</sup> se selecciona de alquilo preferentemente isobutilo, o R<sup>16</sup> es alcoxi preferentemente isopropilo, o R<sup>16</sup> es heterocicilo preferentemente pirrolidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, o R<sup>16</sup> es arilo preferentemente un fenilo, preferentemente un fenilo monosustituido en la posición 2 por un grupo seleccionado de halo preferentemente cloro o fluoro, más preferentemente fluoro, ciano, alquilo preferentemente metilo, alcoxi preferentemente metoxi, alcoxialquilo preferentemente metoximetilo, alcoxialcoxi preferentemente 2-metoxietoxi, o R<sup>16</sup> es 2,4-difluorofenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2-metoxi-4-metilsulfonilaminofenilo, 4-acetilamino-2-metoxifenilo, 4-amino-2-metoxifenilo, 5-ciano-2,3-dimetoxifenilo, 2-ciano-4,5-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 2-ciano-4-metoxifenilo, 3-metilsulfonilaminofenilo, 4-metilsulfonilaminofenilo, 2-cloro-5-cianofenilo, 2-ciano-4-trifluorometilfenilo, 2-metil-3-(N-metil-N-metilsulfonil)aminofenilo, 2-metoxi-4-(N-metil-N-metilsulfonil)aminofenilo, 4-metilsulfonilfenilo, 3-metilsulfonilaminofenilo, 4-metilsulfonilaminofenilo, 3-amino-2-metilo, 5-ciano-2-metilfenilo, 5-ciano-2-metoxifenilo, 2-metil-3-metilsulfonilamino, 3-ciano-2-metoxifenilo, o R<sup>16</sup> es aralquilo preferentemente bencilo, o R<sup>16</sup> es heteroarilo preferentemente 4,6-dimetoxipirimidin-2-ilo, 2-metoxipirimidin-3-ilo, 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilo, 2-metoxipiridin-3-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 2-(2-metoxietoxi)-piridin-3-ilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2,4-dimetoxipirimidin-6-ilo, preferentemente 2-metoxipirimidin-3-ilo, (2,4-dimetoxi)pirimidin-5-ilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, más preferentemente (2,4-dimetoxi)pirimidin-5-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-metoxipirimidin-5-ilo, 2-metoxi-6-metilpiridin-5-ilo, 2,6-dimetilpiridin-5-ilo, 2,6-dimetoxipirimidin-5-ilo, 4-metoxipiridin-3-ilo, 2-metoxipiridin-5-ilo, 2,4-dimetoxipiridin-5-ilo, 2,6-dimetoxipiridazin-5-ilo, 2,6-dimetoxipiridin-5-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 4,6-dimetoxipirimidin-5-ilo, 3-metoxipiridin-4-ilo, 4-metoxipiridin-3-ilo, o R<sup>16</sup> es arilalquilo preferentemente fenetiloxi, benciloxi, 2-fluorobenciloxi, más preferentemente 2-fluorobenciloxi, o R<sup>16</sup> es ariloxialquilo preferentemente fenoximetilo.

Los compuestos preferidos de Fórmula Ib-1g1 son aquellos de Fórmula Ib-1g1a

**Ib-1g1a**

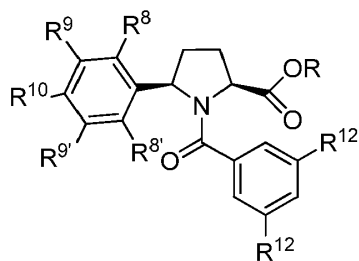
15 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

R es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ia-1b';

20  $R^8$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1e;

25  $R^{17}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  y  $R^{19}$  son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro más preferentemente fluoro, ciano, alquilo preferentemente metilo, haloalquilo preferentemente  $CF_3$  o  $CHF_2$ , cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi, isopropiloxi, haloalcoxi preferentemente  $OCF_3$  o  $OCHF_2$ , alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, alcoxialquilo, cicloalquilalquiloxi, ariloxi, aralquiloxi, haloalcoxialquilo, alquilamino, alquilsulfonilo preferentemente metilsulfonilo, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, preferentemente  $R^{17}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  y  $R^{19}$  son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro más preferentemente fluoro, ciano, alquilo preferentemente metilo, haloalquilo preferentemente  $CF_3$  o  $CHF_2$ , cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi, isopropiloxi, haloalcoxi preferentemente  $OCF_3$  o  $OCHF_2$ , alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, alcoxialquilo, cicloalquilalquiloxi, ariloxi, aralquiloxi, alquilamino, alquilsulfonilo preferentemente metilsulfonilo, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, más preferentemente  $R^{17}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  y  $R^{19}$  son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro más preferentemente fluoro, ciano, alquilo preferentemente metilo, haloalquilo preferentemente  $CF_3$  o  $CHF_2$ , alcoxi preferentemente metoxi, haloalcoxi preferentemente  $OCF_3$  o  $OCHF_2$ , alcoxialcoxi preferentemente (2-metoxi)etoxi, alquilamino preferentemente dimetilamino, más preferentemente  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  y  $R^{19}$  son H y  $R^{17}$  es metoxi, (2-metoxi)etoxi o  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  y  $R^{19}$  son H y  $R^{17}$  es metoxi, o  $R^{17}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{18}$  son H y  $R^{19}$  es cloro, metilo, metoxi, dimetilamino, o  $R^{17}$  y  $R^{18}$  son H y: a) ambos  $R^{17}$  y  $R^{19}$  son metilo o metoxi, o b)  $R^{17}$  es metilo y  $R^{19}$  es metoxi, o  $R^{17}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{19}$  son H y  $R^{18}$  es metoxi aún más preferentemente  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  y  $R^{19}$  son H y  $R^{17}$  es metoxi, o  $R^{17}$  y  $R^{18}$  son H y: a) ambos  $R^{17}$  y  $R^{19}$  son metilo o metoxi, o b)  $R^{17}$  es metilo y  $R^{19}$  es metoxi, o  $R^{17}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{19}$  son H y  $R^{18}$  es metoxi.

45 Otros compuestos preferidos de Fórmula Ib-1g son aquellos de Fórmula Ib-1g2

**Ib-1g2**

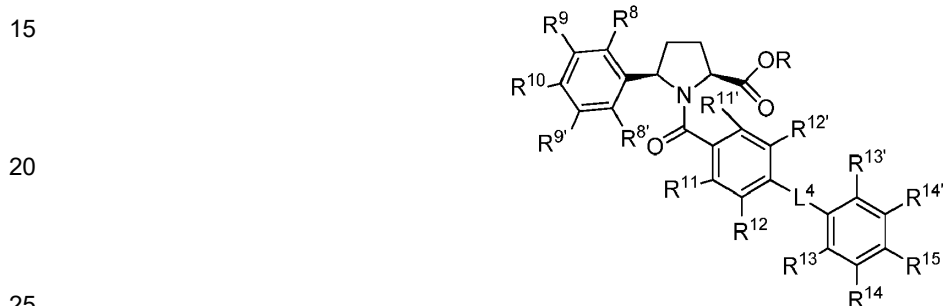
60 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

R es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ia-1b';

65  $R^8$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1e;

5  $R^{12}$  y  $R^{12'}$  son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1g, preferentemente  $R^{12}$  y  $R^{12'}$  son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro, ciano, nitro, alquilo preferentemente etilo, isopropilo, haloalquilo preferentemente  $CF_3$  o  $CHF_2$ , arilo preferentemente fenilo, hidroxilo, alcoxi preferentemente metoxi o etoxi, haloalcoxi preferentemente  $OCF_3$  o  $OCHF_2$ , alcoxialcoxi, ariloxi, arilalquilo preferentemente fenetiloxi o benciloxi, heteroarilalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, alcoxi, alquilo, cicloalquilo, alquilsulfonilo preferentemente metilsulfonilo, más preferentemente  $R^{12}$  es H o alcoxi preferentemente metoxi o etoxi, más preferentemente metoxi y  $R^{12'}$  es halo preferentemente cloro, alcoxi preferentemente metoxi o etoxi, más preferentemente metoxi, arilalquilo preferentemente fenetiloxi, benciloxi o 3,3-difenilpropan-1-oxi, opcionalmente sustituido por halo preferentemente cloro o fluoro, alcoxi, alquilo, alquilsulfonilo preferentemente metilsulfonilo, aún más preferentemente  $R^{12}$  es metoxi y  $R^{12'}$  es metoxi, cloro, benciloxi, (4-clorobencil)oxi, (4-metilsulfonilbencil)oxi.

Otros compuestos preferidos de Fórmula Ib-1g son aquellos de Fórmula Ib-1h



**Ib-1h**

30 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

R es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ia-1b';

$R^8$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1e;

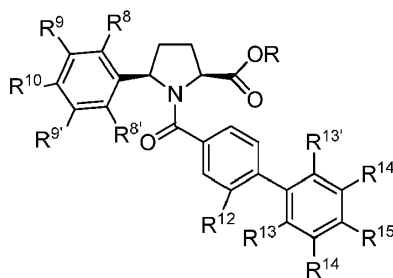
35  $L^4$  es un enlace simple,  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-O-C_1-C_3$ -alquileo o  $-C_1-C_3$ -alquileo- $O-$  opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de fluoro o metilo, preferentemente  $L^4$  es un enlace simple,  $-O-$ ,  $-O-C_1-C_2$ -alquileo,  $-C_1$ -alquileo- $O-$  opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de fluoro o metilo, más preferentemente  $L^4$  es un enlace simple,  $-OCH_2-$ ,  $-O(CH_2)_2-$  o  $-CH_2O-$ ;

40  $R^{11}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{12'}$  son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1g, preferentemente  $R^{11}$  y  $R^{11}$  son H y  $R^{12}$  y  $R^{12'}$  son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro o fluoro, ciano, nitro, alquilo preferentemente metilo, etilo, isopropilo, haloalquilo preferentemente  $CF_3$  o  $CHF_2$ , hidroxilo, alcoxi preferentemente metoxi o etoxi, haloalcoxi preferentemente  $OCF_3$  o  $OCHF_2$ , alcoxialcoxi, más preferentemente  $R^{11}$  y  $R^{11}$  son H,  $R^{12}$  es H, fluoro, cloro, metilo,  $-CF_3$ , alcoxi preferentemente metoxi o etoxi, más preferentemente metoxi y  $R^{12'}$  es halo preferentemente cloro, alcoxi preferentemente metoxi o etoxi, más preferentemente metoxi, o  $R^{11}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son H y  $R^{12}$  es fluoro, cloro, metilo,  $CF_3$ , metoxi, aún más preferentemente  $R^{11}$  y  $R^{11}$  son H,  $R^{12}$  es H o metoxi y  $R^{12'}$  es metoxi, cloro, o  $R^{11}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son H y  $R^{12}$  es fluoro, cloro, metilo,  $CF_3$ , metoxi;

50  $R^{13}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$  son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro más preferentemente fluoro, ciano, alquilo preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, haloalquilo preferentemente  $CF_3$  o  $CHF_2$ , cianometilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi preferentemente metoxi, haloalcoxi preferentemente  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ , o 1,1,1-trifluoroetiloxi, alcoxialcoxi, cicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo opcionalmente sustituido por un fluoro, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxycarbamimidoilo, alquilsulfonilo preferentemente metilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, preferentemente  $R^{13}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$  son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro más preferentemente fluoro, ciano, alquilo preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, haloalquilo preferentemente  $CF_3$  o  $CHF_2$ , cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi preferentemente metoxi, haloalcoxi preferentemente  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ , o 1,1,1-trifluoroetiloxi, alcoxialcoxi, cicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo opcionalmente sustituido por un fluoro, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxycarbamimidoilo, alquilsulfonilo preferentemente metilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, más preferentemente  $R^{13}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$  son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro más preferentemente fluoro, ciano, alquilo

preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, haloalquilo preferentemente -CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi preferentemente metoxi, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>, alcoxialcoxi preferentemente 2-metoxietoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo preferentemente metoximetilo, amino, alquilcarbonilamino preferentemente acetilamino, carbamoilo, hidroxycarbamimidoilo, alquilsulfonilo preferentemente metilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, alquilsulfonilamino preferentemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, aún más preferentemente R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro, más preferentemente fluoro, ciano, nitro, alquilo preferentemente metilo, haloalquilo preferentemente -CF<sub>3</sub> o -CHF<sub>2</sub>, alcoxialquilo preferentemente metoximetilo, alcoxi preferentemente metoxi, cicloalquilalquilo preferentemente ciclopropilmetiloxi, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>, alcoxialcoxi preferentemente 2-metoxietoxi, amino, alquilcarbonilamino preferentemente acetilamino, alquilsulfonilo preferentemente metilsulfonilo, alquilsulfonilamino preferentemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, aún más preferentemente R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>15</sup> es H, cloro, metil o metoxi, metilsulfonilo, metilsulfonilamino, preferentemente H, metilsulfonilo, metilsulfonilamino, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> es metoxi o cloro, preferentemente cloro, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>14</sup> es metilsulfonilamino, o R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>15</sup> son a) ambos F, o b) R<sup>13</sup> es F y R<sup>15</sup> es metoxi, o c) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es F, o d) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es acetilamino, o e) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es amino, o f) R<sup>13</sup> es ciano y R<sup>15</sup> es metoxi, o g) R<sup>13</sup> es cloro y R<sup>15</sup> es ciano, o h) R<sup>13</sup> es ciano y R<sup>15</sup> es trifluorometilo, o i) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es (N-metil-N-metilsulfonil)amino, o R<sup>13'</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son a) ambos metoxi, o b) R<sup>13</sup> es metilo y R<sup>14</sup> es metilsulfonilamino, o c) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>14</sup> es ciano, o d) R<sup>13</sup> es metilo y R<sup>14</sup> es amino, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son ambos metoxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>14'</sup> son a) ambos metoxi, o b) R<sup>14</sup> es metoxi y R<sup>14'</sup> es ciano, o c) R<sup>14</sup> es metilo y R<sup>14'</sup> es ciano, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>14</sup> y R<sup>14'</sup> son ambos metoxi, o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son H y R<sup>13'</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup> y R<sup>14'</sup> son metoxi, o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son metoxi y R<sup>13'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>14'</sup> es ciano, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi y R<sup>13</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>13'</sup> es ciano, o R<sup>13</sup> y R<sup>13'</sup> son H y R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi.

Los compuestos preferidos de Fórmula Ib-1h son aquellos de Fórmula Ib-1h1



**Ib-1h1**

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

R es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ia-1b';

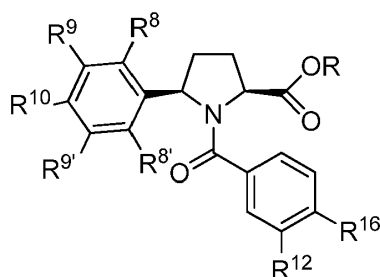
R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1e';

R<sup>12</sup> es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1h, preferentemente R<sup>12</sup> es H, fluoro, cloro, metilo, CF<sub>3</sub>, nitro, ciano, metoxi o ciclopropilmetiloxi;

R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1h, preferentemente R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> es cloro, ciano, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, cianometilo, metoxi, isopropoxi, isobutiloxi, OCF<sub>3</sub>, ciclopropilmetiloxi, fenoxi, ciclopropilmetiloxi, benciloxi, (4-fluorobencil)oxi, metoximetilo, 2-metoxietoxi, carbamoilmetiloxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>14</sup> es cloro, metilsulfonilamino, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>15</sup> es cloro, metilsulfonilamino, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>15</sup> son a) independientemente seleccionados de cloro o metoxi, o b) ambos F, o c) R<sup>13</sup> es F y R<sup>15</sup> es metoxi, o d) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es F, o e) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es acetilamino, o f) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es amino, o g) R<sup>13</sup> es ciano y R<sup>15</sup> es metoxi, o h) R<sup>13</sup> es cloro y R<sup>15</sup> es ciano, o i) R<sup>13</sup> es ciano y R<sup>15</sup> es trifluorometilo, o j) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es (N-metil-N-metilsulfonil)amino, o R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y ambos R<sup>13</sup> y R<sup>13'</sup> son metoxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup> y R<sup>15</sup> son H y ambos R<sup>14</sup> y R<sup>14'</sup> son fluoro, metoxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup> y R<sup>14'</sup> son H y a) R<sup>14</sup> forma junto con R<sup>15</sup> un resto fenilo fusionado con el anillo de fenilo al que están unidos, o b) ambos R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi, o R<sup>13'</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son a) ambos metoxi, o b) R<sup>13</sup> es metilo y R<sup>14</sup> es metilsulfonilamino, o c) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>14</sup> es ciano, o d) R<sup>13</sup> es metilo y R<sup>14</sup> es amino, o R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>14'</sup> son a) ambos metoxi, o b) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>14'</sup> es ciano, o c) R<sup>13</sup> es metilo y R<sup>14'</sup> es ciano, o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son H y R<sup>13'</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup> y R<sup>14'</sup> son metoxi, o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son metoxi y R<sup>13'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>14'</sup> es ciano, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi y R<sup>13</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>13'</sup> es ciano, o R<sup>13</sup> y R<sup>13'</sup> son H y R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi, más preferentemente R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> es cloro, ciano, trifluorometilo, metoxi, isopropoxi, ciclopropilmetiloxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>14</sup> es cloro, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>15</sup> es cloro, metilsulfonilamino, o R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>15</sup> son a) independientemente seleccionados de cloro o metoxi, o b) ambos F, o c) R<sup>13</sup> es F y R<sup>15</sup> es metoxi, o d) R<sup>13</sup> es metilo y R<sup>15</sup> es F, o e) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es acetilamino, o f) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es amino, o g) R<sup>13</sup> es ciano y R<sup>15</sup> es metoxi, o h) R<sup>13</sup> es cloro y R<sup>15</sup> es ciano, o i) R<sup>13</sup> es ciano y R<sup>15</sup> es trifluorometilo, o j) R<sup>13</sup> es

metoxi y R<sup>15</sup> es (N-metil-N-metilsulfonyl)amino, o R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y ambos R<sup>13</sup> y R<sup>13'</sup> son metoxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup> y R<sup>14'</sup> son H y a) R<sup>14</sup> forma junto con R<sup>15</sup> un resto fenilo fusionado con el anillo de fenilo al que están unidos, o b) ambos R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son a) ambos metoxi, o b) R<sup>13</sup> es metilo y R<sup>14</sup> es metilsulfonylamino, o c) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>14</sup> es ciano, o d) R<sup>13</sup> es metilo y R<sup>14</sup> es amino, o R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>14'</sup> son a) ambos metoxi, o b) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>14'</sup> es ciano, o c) R<sup>13</sup> es metilo y R<sup>14'</sup> es ciano, o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son H y R<sup>13</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup> y R<sup>14'</sup> son metoxi, o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son metoxi y R<sup>13'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>14'</sup> es ciano, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi y R<sup>13</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>13'</sup> es ciano, o R<sup>13</sup> y R<sup>13'</sup> son H y R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi.

Otros compuestos preferidos de Fórmula Ib-1g son aquellos de Fórmula Ib-1h'



**Ib-1h'**

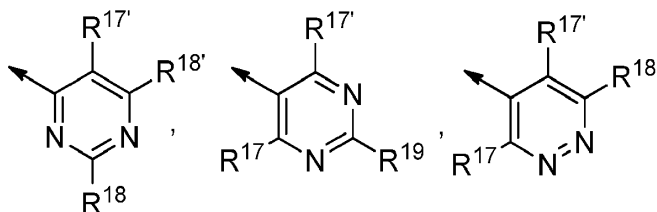
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

R es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ia-1b';

R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1e';

R<sup>12</sup> es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1g, preferentemente R<sup>12</sup> es H, fluoro, cloro, metilo, CF<sub>3</sub>, o metoxi más preferentemente R<sup>12</sup> es H o metoxi;

R<sup>16</sup> se selecciona del grupo de restos heteroarilo que consisten en:



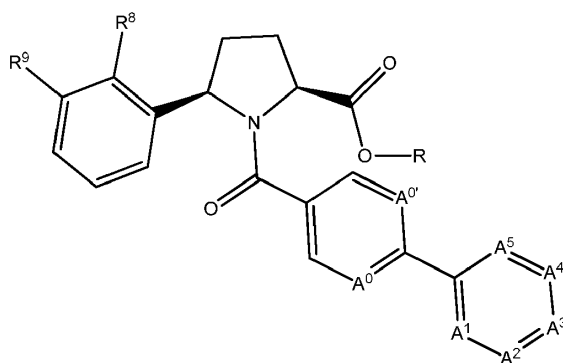
en donde la flecha marca el punto de unión al anillo de fenilo;

R<sup>17</sup>, R<sup>17'</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>18'</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, alquilo preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butil, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi, isopropiloxi, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, o 1,1,1-trifluoroetiloxi, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, alcoxialquilo preferentemente metoximetilo, cicloalquilalquiloxi preferentemente ciclopropilmetiloxi, aralquiloxi preferentemente benciloxi, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonylo preferentemente metilsulfonylo, haloalquilsulfonylo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonylamino preferentemente metilsulfonylamino, (N-metil-N-metilsulfonyl)amino, haloalquilsulfonylamino, preferentemente R<sup>17</sup>, R<sup>17'</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, alquilo preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub>, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi, isopropiloxi, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, o 1,1,1-trifluoroetiloxi, alcoxialquilo preferentemente metoximetilo, aralquiloxi preferentemente benciloxi, amino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonylo preferentemente metilsulfonylo, alquilsulfonylamino preferentemente metilsulfonylamino, (N-metil-N-metilsulfonyl)amino, más preferentemente R<sup>17</sup>, R<sup>17'</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro, alcoxi preferentemente metoxi, aún más preferentemente R<sup>17</sup>, R<sup>17'</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro, alcoxi preferentemente metoxi.

Los compuestos preferidos de Fórmula Ib-1h' son aquellos en donde R<sup>16</sup> se selecciona de 2,2-metoxipirimidin-4-ilo, 2,4-dibenciloxipirimidin-5-ilo, 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilo, 3,6-dimetoxipiridazin-5-ilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2-metoxipirimidin-3-ilo.

Todavía otros compuestos preferidos de Fórmula Ib-1g son aquellos de Fórmula Ib-1h''





Ib-1h''

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

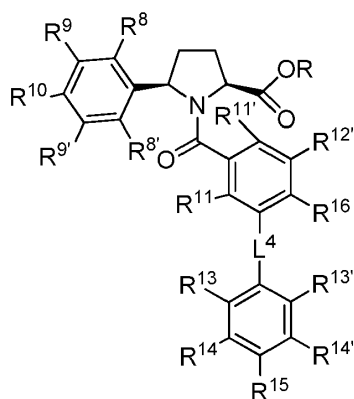
R<sup>8</sup> es F o Cl y R<sup>9</sup> es H, o ambos R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son F;

R es H, metilo, etilo o *terc*-butilo;

A<sup>0</sup>, A<sup>0'</sup>, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> son seleccionados de las combinaciones 1 a 24:

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

Todavía otros compuestos preferidos de Fórmula Ib-1g son aquellos de Fórmula Ib-1i

**Ib-li**

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

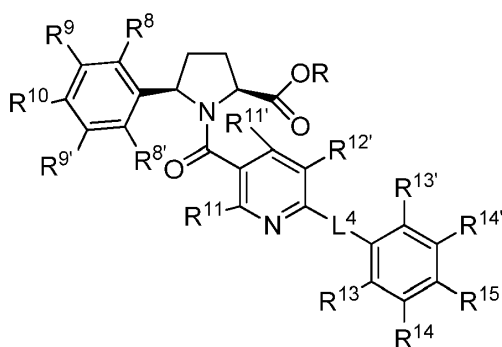
R es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ia-1b';

R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1f;

L<sup>4</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>11'</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>12'</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1h;

R<sup>16</sup> es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1g, preferentemente R<sup>16</sup> se selecciona de H, halo preferentemente cloro o fluoro más preferentemente cloro, alquilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, arilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>, alcoxialcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, o R<sup>16</sup> forma junto con R<sup>12'</sup> un grupo alquilenodioxo o un grupo haloalquilenodioxo, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, alcoxi, alquilo, alquilsulfonilo, más preferentemente R<sup>16</sup> se selecciona de H, halo preferentemente cloro y fluoro más preferentemente cloro, alquilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>, alcoxialcoxi, haloalcoxialquilo, o R<sup>16</sup> forma junto con R<sup>12'</sup> un grupo alquilenodioxo o un grupo haloalquilenodioxo, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, alcoxi, alquilo, cicloalquilo, alquilsulfonilo.

Otros compuestos preferidos de Fórmula Ib-1f son aquellos de Fórmula Ib-1j

**Ib-lj**

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

R es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ia-1b';

R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1f;

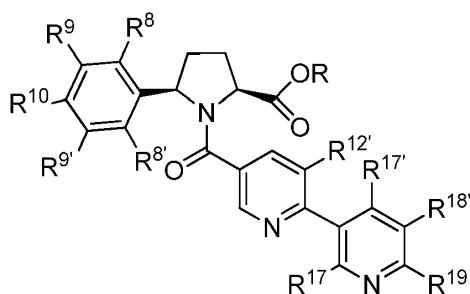
L<sup>4</sup> es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1h, preferentemente L<sup>4</sup> es un enlace simple;

R<sup>11</sup> y R<sup>11'</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1h, preferentemente R<sup>11</sup> y R<sup>11'</sup> son H;

R<sup>12</sup> es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1h, preferentemente R<sup>12</sup> es H o metoxi, más preferentemente R<sup>12</sup> es H;

R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1h, preferentemente R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> es cloro, fluoro, metoxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>14</sup> es metoxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son H y a) ambos R<sup>13</sup> y R<sup>14'</sup> son cloro o b) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>14'</sup> es ciano, o R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>14'</sup> son H y ambos R<sup>13</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi más preferentemente R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> es cloro, o R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son H y ambos R<sup>13</sup> y R<sup>14'</sup> son cloro.

Otros compuestos preferidos de Fórmula Ib-1f son aquellos de Fórmula Ib-1k



**Ib-1k**

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

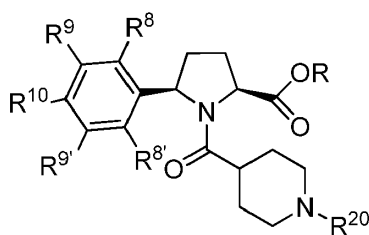
R es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ia-1b';

R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1e;

R<sup>12</sup> es H, fluoro, cloro, CF<sub>3</sub>, metil o metoxi, preferentemente R<sup>12</sup> es H o metoxi, más preferentemente R<sup>12</sup> es metoxi;

R<sup>17</sup>, R<sup>17'</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro, más preferentemente fluoro, ciano, nitro, alquilo preferentemente metilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, alcoxilquilo preferentemente metoximetilo, alcoxi preferentemente metoxi, cicloalquilalquilo preferentemente ciclopropilmetiloxi, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>, alcoxilalcoxi preferentemente 2-metoxietoxi, amino, alquilcarbonilamino preferentemente acetilamino, alquilsulfonilo preferentemente metilsulfonilo, alquilsulfonilamino preferentemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, preferentemente R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> son H y ambos R<sup>17</sup> y R<sup>19</sup> son metoxi.

Otros compuestos preferidos de Fórmula Ib-1f son aquellos de Fórmula Ib-1l



**Ib-1l**

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

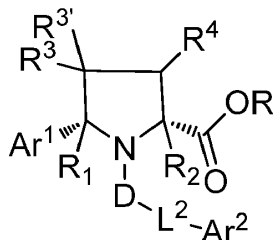
R es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ia-1b';

R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Ib-1e;

R<sup>20</sup> es un arilo o heteroarilo, cada uno de dicho arilo o heteroarilo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, ciano, nitro, fenilo opcionalmente sustituido por un cloro, alcoxi, heterocicilsulfonilo, alquilsulfamoilo o alquilsulfonilamino, preferentemente R<sup>20</sup> es un fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, alquilo preferentemente metilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub>, ciano, nitro, alcoxi preferentemente metoxi, heterocicilsulfonilo preferentemente (piperidin-1-il)sulfonilo, (morfolin-4-il)sulfonilo, alquilsulfamoilo preferentemente dietilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino preferentemente metilsulfonilamino, o R<sup>20</sup> es 4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo, o R<sup>20</sup> es un benzoxazol-2-ilo, más preferentemente

R<sup>20</sup> es 2-metoxifenilo, 2-ciano-4-trifluorometilfenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 2-nitro-4-trifluorometilfenilo, 2-nitro-4-(piperidin-1-il)sulfonilo fenilo, 4-(morfolin-4-il)sulfonilfenilo, 2-nitro-4-dietilaminosulfonilo fenilo, 2-nitro-4-tolilo, 2-ciano-4-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-fluoro-4-nitrofenilo, 3-metoxi-4-nitrofenilo, 5-cloro-2-nitrofenilo, 2-ciano-4-metilsulfonilaminofenilo, 2-ciano-4-metoxifenilo, 2-metilsulfonilamino-4-trifluorometilfenilo, 2-nitrofenilo, 4-cianofenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, o R<sup>20</sup> es 4-(4-clorofenil)tiazol-2-ilo, o R<sup>20</sup> es un benzoxazol-2-ilo, aún más preferentemente R<sup>20</sup> es 2-ciano-4-trifluorometilfenilo, 2-nitro-4-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo.

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



Ic-1b'

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

R<sup>2</sup> y R son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Ia-1b';

R<sup>1</sup> es H;

D es C=O;

L<sup>2</sup> es un enlace simple;

Ar<sup>1</sup> es un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, o un grupo alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, carboxi, alcocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, o dos sustituyentes forman un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilenodioxi, cada uno de dichos sustituyentes arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, preferentemente Ar<sup>1</sup> es un arilo de 5 a 6 miembros preferentemente fenilo, grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros preferentemente piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isopropilo, isobutilo o isopentilo cada uno de dicho fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, grupo ciclohexilo o ciclopentilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo preferentemente bromo, cloro o fluoro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo preferentemente metilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi preferentemente metoxi, arilo preferentemente fenilo, aún más preferentemente Ar<sup>1</sup> es arilo preferentemente fenilo, ciclohexilo, isobutilo o isopentilo, dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos halo preferentemente bromo, cloro o fluoro, ciano, metilo, fenilo o metoxi, además más preferentemente Ar<sup>1</sup> es fenilo, ciclohexilo, isobutilo, 2-clorofenilo, 2-tolilo, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 2-cianofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 1,1'-bifenil-2-ilo, 4-cianofenilo, aún más preferentemente Ar<sup>1</sup> es isobutilo, ciclohexilo, fenilo, 2-clorofenilo, 2-tolilo, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, aún más preferentemente Ar<sup>1</sup> es isobutilo, 2-clorofenilo, 2-tolilo, 2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-bromofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo;

Ar<sup>2</sup> es un grupo arilo o heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo monocíclico o alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, benzoxazol-2-il heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcocoxialcoxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, heterocicililoxi, ariloxi, heteroariloxi, alcocoxialquilo, haloalcoxialquilo, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, amino, alquilamino, arilcarbonilo, carboxi, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, oxo, o dos sustituyentes forman un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilenodioxi, o fusionado al grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo puede estar uno o más restos arilo o heteroarilo, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, nitro, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido por un grupo cloro o metilo,

heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, ariloxi, aralquilo, opcionalmente sustituido por un grupo fluoro, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, arilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, oxo, y haloalcoxialquilo; preferentemente Ar<sup>2</sup> es un arilo o heteroarilo preferentemente piridilo, pirazinilo, cicloalquilo, heterocicilo monocíclico o grupo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, cada uno de dichos grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, heterocicilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>, alcoxialcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, o dos sustituyentes forman un grupo alquilenodioxo o un grupo haloalquilenodioxo, o fusionado al grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo puede ser un resto arilo, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, ciano, nitro, alquilo preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub>, cianometilo, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi, isopropoxi, alcoxialcoxi, cicloalquilalquilo, ariloxi, aralquilo, opcionalmente sustituido por un fluoro, amino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, aún más preferentemente Ar<sup>2</sup> es un arilo preferentemente fenilo, heteroarilo preferentemente piridilo, heterocicilo monocíclico preferentemente piperidinilo, grupo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilo preferentemente isobutilo, cada uno de dichos grupos arilo, heteroarilo y heterocicilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, nitro, alquilo, preferentemente metilo, heterocicilo preferentemente pirrolidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, arilo preferentemente fenilo, heteroarilo preferentemente piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi o isopropiloxi, alcoxialquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo preferentemente benciloxi, fenetiloxi o 3,3-difenilpropan-1-oxi, heteroarilalquilo preferentemente piridilmetiloxi o piridiletiloxi, ariloxialquilo preferentemente fenoximetilo, heteroariloxialquilo preferentemente piridiniloximetilo, arilcarbonilo preferentemente fenilacetilo, o dos sustituyentes forman un grupo haloalquilenodioxo cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, más preferentemente fluoro, ciano, nitro, alquilo preferentemente metilo, cicloalquilo, alcoxi preferentemente metoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, cicloalquilalquilo preferentemente ciclopropilmetiloxi, alcoxialquilo preferentemente metoximetilo, alcoxialcoxi preferentemente 2-metoxietoxi, ariloxi preferentemente fenoxi, aralquilo, opcionalmente sustituido por un fluoro, preferentemente benciloxi o 4-fluorobenciloxi, amino, alquilcarbonilamino preferentemente acetilamino, alquilsulfonilo preferentemente metilsulfonilalquilo, sulfonilamino preferentemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, más preferentemente Ar<sup>2</sup> es un biarilo que consiste en dos restos arilo de 6 miembros preferentemente bifenilo, más preferentemente un bifenilo unido a L<sup>2</sup> en la posición 4' y monosustituido en la posición 2, o Ar<sup>2</sup> es un heterobiarilo que consiste en un resto arilo de 6 miembros y un resto heteroarilo de 6 miembros o dos restos heteroarilo de 6 miembros, dicho heteroarilo está unido a L<sup>2</sup> ya sea en el arilo o en el resto heteroarilo y es específicamente fenilpiridilo, piridinilfenilo, piridazinilfenilo, pirazinilfenilo, o Ar<sup>2</sup> es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de arilalquilo, ariloxialquilo, arilcarbonilo, cada uno de dichos grupos biarilo, heterobiarilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, ciano, nitro, alquilo preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, alcoxi preferentemente metoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, cicloalquilalquilo, ariloxi preferentemente fenoxi, aralquilo, opcionalmente sustituido por un fluoro preferentemente benciloxi o 4-fluorobenciloxi, amino, alquilcarbonilamino preferentemente acetilamino, alquilsulfonilamino preferentemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, o Ar<sup>2</sup> es un anillo de piperidino unido a L<sup>2</sup> en la posición 4 y N sustituido con un resto fenilo, 4-(4-clorofenil) tiazol-2-ilo o benzoxazol-2-ilo, dicho resto fenilo está sustituido adicionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, nitro, alquilo preferentemente metilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub>, alcoxi preferentemente metoxi, heterocicilsulfonilo preferentemente (piperidin-1-il)sulfonilo, (morfolin-4-il)sulfonilo, alquilsulfamoilo preferentemente metilsulfonilamino, dietilaminosulfonilo, aún más preferentemente Ar<sup>2</sup> es 4'-(2-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-metil-1,1'-bifenil), 4'-(2-fluoro-1,1'-bifenil), 4'-(4-cloro-1,1'-bifenil), 4'-(2-cloro-1,1'-bifenil), 4'-(2-cloro-2'-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-(2-metoxietoxi)-1,1'-bifenil), 4'-(2-(metoximetil)-1,1'-bifenil), 4'-(4-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(4-ciano-1,1'-bifenil), 4'-(3-cloro-1,1'-bifenil), 4'-(2-cloro-1,1'-bifenil), 4'-(4-metilsulfonilamino-1,1'-bifenil), 4'-(2-trifluorometoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-isopropoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciclopropilmetiloxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciano-1,1'-bifenil), 4'-(2,6-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2,4-dicloro-1,1'-bifenil), 4'-(2-trifluorometil-1,1'-bifenil), 4'-(2-metoxi-4-cloro-1,1'-bifenil), 4'-(2,4-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4-(2,2'-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4-(naftalen-2-il)fenilo, 5-(2-fenil)piridilo, 4-ciclohexilfenilo, 4-bencilfenilo, 4-(3-tienil)fenilo, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(2-metoxipiridin-3-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(2-(2-metoxietoxi)-piridin-3-il)fenilo, 4-(pirimidin-2-il)fenilo, 4-(pirimidin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metoxifenilo, 4-(2,4-dimetoxipirimidin-6-il)fenilo, 4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)fenilo, (4-benciloxi)fenilo, 4-fenoxifenilo, (3-fenetiloxi)fenilo, (4-fenetiloxi)fenilo, (4-fenoximetil)fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, más preferentemente fluoro, alquilo preferentemente metilo, alcoxi preferentemente metoxi, o Ar<sup>2</sup> es 4'-(2,4-difluoro-1,1'-bifenil), 4'-(3'-metil-1,1'-bifenil), 4'-(3'-fluoro-1,1'-bifenil), 4'-(2-fluoro-4-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(4-fluoro-2-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2,3-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(3,4-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2,3,4-trimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2,3,6-trimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(3,5-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2,5-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-isopropil-1,1'-bifenil), 4'-(2,2'-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2'-fluoro-2-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-etil-1,1'-bifenil), 4'-(4-propil-1,1'-bifenil), 4'-(4-*tert*-butil-1,1'-bifenil), 4'-(2-metoxi-4-metilsulfonilamino-1,1'-bifenil), 4'-(2-metoxi-4-acetilamino-1,1'-bifenil), 4'-(3-hidroxicarbamimidoil-1,1'-bifenil), 4'-(4-amino-2-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(3-carbamoi-1,1'-bifenil), 4'-(5-ciano-2,3-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciano-4,5-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(3,4,5-trimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-cianometil-4,5-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-fluoro-5-ciano-1,1'-bifenil), 4'-(2'-fluoro-3,4-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(3-carbamoi-4-ciano-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciano-4-

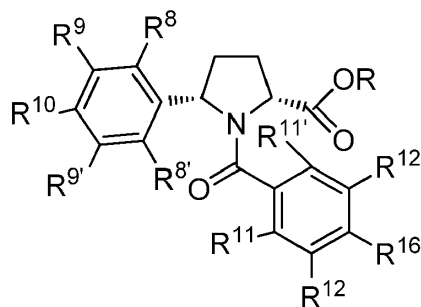
metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2'-fluoro-4-metilsulfonilamino-1,1'-bifenil), 4'-(2'-fluoro-3-metilsulfonilamino-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciano-2'-fluoro-1,1'-bifenil), 4'-(2-cloro-5-ciano-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciano-4-trifluorometil-1,1'-bifenil), 4'-(2-metil-3-(N-metil-N-metilsulfonil)amino-1,1'-bifenil), 4'-(2-metil-4-(N-metil-N-metilsulfonil)amino-1,1'-bifenil), 4'-(4-metilsulfonil-1,1'-bifenil), 4'-(3-metilsulfonilamino-1,1'-bifenil), 4'-(4-amino-2-metil-1,1'-bifenil), 4'-(5-ciano-2-metil-1,1'-bifenil), 4'-(5-ciano-2-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(3-ciano-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciano-3-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-metil-3-metilsulfonilamino-1,1'-bifenil), 4'-(2-metil-3-acetilamino-1,1'-bifenil), 4-(2-cloro-6-metoxipiridin-5-il)fenilo, 4-(2-etoxipiridin-5-il)fenilo, 4-(2-isopropoxipiridin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxi-6-metilpiridin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxi-pirimidin-4-il)-3-clorofenilo, 4-(2,6-dimetilpiridin-5-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxi-pirimidin-5-il)-3-clorofenilo, 4-(4-metoxi-piridin-3-il)-3-metoxifenilo, 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metoxifenilo, 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-clorofenilo, 4-(4,6-dimetoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(3,6-dimetoxipiridazin-5-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)fenilo, 4-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metoxifenilo, 4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-3-fluorofenilo, 4-(6-metoxipiridin-3-il)-3-fluorofenilo, 4-(3,6-dimetoxi-piridazin-5-il)-3-fluorofenilo, 4-(4,6-dimetoxi-pirimidin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-3-metoxifenilo, 4-(3-metoxi-piridin-4-il)fenilo, 4-(4-metoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(2-metoxipirimidin-3-il)fenilo, 3-metoxi-2-(2-metoxifenil)piridin-5-ilo, 3-metoxi-2-(5-ciano-2-metoxifenil)piridin-5-ilo, 3-metoxi-2-(2,4-dimetoxifenil)piridin-5-ilo, 2-(2,4-dimetoxifenil)piridin-5-ilo, 1-(2-ciano-4-trifluorometil)piperidin-4-ilo, 1-(2-nitro-4-trifluorometil)piperidin-4-ilo, 1-(2-metoxi-4-trifluorometil)piperidin-4-ilo;

R<sup>3</sup> es H, ciano, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, alcoxialquilo, acetilo, arilsulfonilo;

R<sup>3'</sup> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;

R<sup>4</sup> es H, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo.

Los compuestos preferidos de Fórmula Ic-1b' son aquellos de Fórmula Ic-1g:



Ic-1g

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

R es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ia-1b';

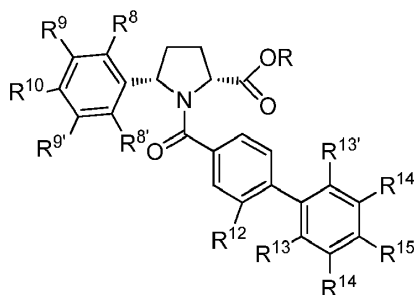
R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente fluoro, cloro, bromo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo preferentemente fenilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>, heterociciloxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heterociciloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, heterocicilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, arilalquiloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, heterocicilcarbonilamino arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, o uno o más de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, o R<sup>10</sup> y R<sup>9</sup>, o R<sup>9</sup> y R<sup>8'</sup> forman un grupo alquilenodioxo o un grupo haloalquilenodioxo junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, o R<sup>10</sup> y R<sup>9</sup>, o R<sup>9</sup> y R<sup>8'</sup> forman juntos un cicloalquilo, arilo, heterocicloalilo o resto heteroarilo fusionado con el grupo fenilo al que están unidos, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquiloxi, alquilamino, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino u oxo, preferentemente R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente fluoro, cloro, bromo, ciano, alquilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, cicloalquilo, arilo preferentemente fenilo, heteroarilo, hidroxilo, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>, alquilamino, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino u oxo, preferentemente R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente fluoro, cloro, bromo, ciano, alquilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, cicloalquilo, arilo preferentemente fenilo, heteroarilo, hidroxilo, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>, alquilamino, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo,

alquilsulfonilamino, o uno o más de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, o R<sup>10</sup> y R<sup>9</sup>, o R<sup>9</sup> y R<sup>8</sup> forman un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilenodioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, más preferentemente R<sup>8</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente bromo, fluoro o cloro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo preferentemente metilo, arilo preferentemente fenilo, alcoxi preferentemente metoxi, aún más preferentemente R<sup>8</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente bromo, fluoro o cloro, alquilo preferentemente metilo, aún más preferentemente R<sup>8</sup> es Br, Cl o F, preferentemente Cl y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente seleccionados de H o F, o R<sup>9</sup> es Cl o F y R<sup>8</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son H, o R<sup>9</sup> y R<sup>9</sup> son F y R<sup>8</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>10</sup> son H, o R<sup>10</sup> es Cl o F y R<sup>8</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>9</sup> son H, aún más preferentemente R<sup>8</sup> es Br, Cl o F y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son H, o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son F y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son H, o R<sup>8</sup> y R<sup>10</sup> son F y R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>9</sup> son H;

R<sup>11</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro más preferentemente cloro, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi preferentemente -OCF<sub>3</sub> o -OCHF<sub>2</sub>, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, heterocicliloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminoalquilalcoxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, heterociclilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, o uno o más de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup>, o R<sup>16</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>11</sup> forman un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilenodioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup>, o R<sup>16</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>11</sup> forman juntos un cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o resto heteroarilo fusionado con el grupo fenilo al que están unidos, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, ciano, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido por un grupo cloro o metilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, haloalcoxi preferentemente trifluorometoxi, 1,1,1-trifluoroetiloxi, haloalcoxialquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi preferentemente ciclopropilmetiloxi, ariloxi, aralquiloxi opcionalmente sustituido por un fluoro, amino, alquilamino, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilalquiloxi preferentemente carbamoilmetiloxi carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo preferentemente fenilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino y oxo, preferentemente R<sup>11</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro más preferentemente cloro, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi preferentemente -OCF<sub>3</sub> o -OCHF<sub>2</sub>, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, heterocicliloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, o uno o más de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup>, o R<sup>16</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>11</sup> forman un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilenodioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup>, o R<sup>16</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>11</sup> forman juntos un arilo o resto heteroarilo fusionado con el grupo fenilo al que están unidos, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, ciano, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido por un grupo cloro o metilo, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, haloalcoxi preferentemente 1,1,1-trifluoroetiloxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi preferentemente ciclopropilmetiloxi, ariloxi, aralquiloxi opcionalmente sustituido por un fluoro, amino, alquilamino, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquiloxi preferentemente carbamoilmetiloxi carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo preferentemente fenilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino y oxo, más preferentemente R<sup>11</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>, alcoxialcoxi, ariloxi, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, alcoxialquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, o uno o más de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup>, o R<sup>16</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>11</sup> forman un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilenodioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> o R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup>, o R<sup>16</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>11</sup> forman juntos un arilo, o resto heteroarilo fusionado con el grupo fenilo al que están unidos, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, ciano, alquilo preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert-butilo*, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi, isopropoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi,

cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo opcionalmente sustituido por un fluoro, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamimidoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, aún más preferentemente R<sup>11</sup>, R<sup>11'</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>12'</sup> y R<sup>16</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, nitro, alquilo preferentemente metilo, etilo, isopropilo o isobutilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, cicloalquilo preferentemente ciclohexilo, heterocicilo preferentemente pirrolidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, arilo preferentemente fenilo, heteroarilo preferentemente tiofenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, aralquilo preferentemente bencilo, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi o isopropiloxi, cicloalquilalquilo, arilalquilo preferentemente benciloxi, fenetiloxi o 3,3-difenilpropan-1-oxi, heteroarilalquilo preferentemente piridilmetiloxi o piridiletiloxi, ariloxialquilo preferentemente fenoximetilo, heteroariloxialquilo preferentemente piridiloximetilo, o dos sustituyentes forman un grupo haloalquilenodioxo cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, ciano, alquilo preferentemente metilo, haloalquilo preferentemente trifluorometilo, alcoxi preferentemente metoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, alcoxialquilo preferentemente metoximetilo, alcoxialcoxi preferentemente 2-metoxietoxi, cicloalquilalquilo preferentemente ciclopropilmetiloxi, arilo preferentemente fenoxi, aralquilo opcionalmente sustituido por un fluoro, preferentemente benciloxi, 4-fluorobenciloxi, amino, alquilcarbonilamino preferentemente acetilamino, alquilsulfonilo preferentemente metilsulfonilo, alquilsulfonilamino preferentemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonyl)amino.

Los compuestos preferidos de Fórmula Ic-1g son aquellos de Fórmula Ic-1h1:



Ic-1h1

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

R es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ia-1b';

R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Ic-1g;

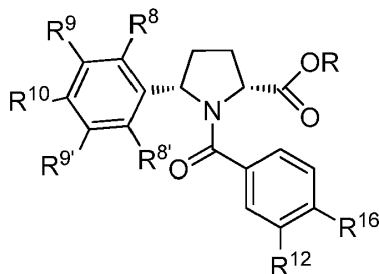
R<sup>12</sup> es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ic-1g, preferentemente R<sup>12</sup> es H, fluoro, cloro, metilo, CF<sub>3</sub>, nitro, ciano, metoxi o ciclopropilmetiloxi;

R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Ic-1g, preferentemente R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> es cloro, ciano, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, cianometilo, metoxi, isopropoxi, isobutiloxi, OCF<sub>3</sub>, ciclopropilmetiloxi, fenoxi, ciclopropilmetiloxi, benciloxi, (4-fluorobencil)oxi, metoximetilo, 2-metoxietoxi, carbamoilmetiloxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>14</sup> es cloro, metilsulfonilamino, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>15</sup> es cloro, metilsulfonilamino, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>15</sup> son a) independientemente seleccionados de cloro o metoxi, o b) ambos F, o c) R<sup>13</sup> es F y R<sup>15</sup> es metoxi, o d) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es F, o e) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es acetilamino, o f) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es amino, o g) R<sup>13</sup> es ciano y R<sup>15</sup> es metoxi, o h) R<sup>13</sup> es cloro y R<sup>15</sup> es ciano, o i) R<sup>13</sup> es ciano y R<sup>15</sup> es trifluorometilo, o j) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es (N-metil-N-metilsulfonyl)amino, o R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y ambos R<sup>13</sup> y R<sup>13'</sup> son metoxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup> y R<sup>15</sup> son H y ambos R<sup>14</sup> y R<sup>14'</sup> son fluoro, metoxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup> y R<sup>14'</sup> son H y a) R<sup>14</sup> forma junto con R<sup>15</sup> un resto fenilo fusionado con el anillo de fenilo al que están unidos, o b) ambos R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi, o R<sup>13'</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son a) ambos metoxi, o b) R<sup>13</sup> es metilo y R<sup>14</sup> es metilsulfonilamino, o c) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>14</sup> es ciano, o d) R<sup>13</sup> es metilo y R<sup>14</sup> es amino, o R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>14'</sup> son a) ambos metoxi, o b) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>14'</sup> es ciano, o c) R<sup>13</sup> es metilo y R<sup>14'</sup> es ciano, o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son H y R<sup>13'</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup> y R<sup>14'</sup> son metoxi, o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son metoxi y R<sup>13'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>14'</sup> es ciano, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi y R<sup>13</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>13'</sup> es ciano, o R<sup>13</sup> y R<sup>13'</sup> son H y R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi, más preferentemente R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> es cloro, ciano, trifluorometilo, metoxi, isopropoxi, ciclopropilmetiloxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>14</sup> es cloro, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>15</sup> es cloro, metilsulfonilamino, o R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>15</sup> son a) independientemente seleccionados de cloro o metoxi, o b) ambos F, o c) R<sup>13</sup> es F y R<sup>15</sup> es metoxi, o d) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es F, o e) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es acetilamino, o f) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es amino, o g) R<sup>13</sup> es ciano y R<sup>15</sup> es metoxi, o h) R<sup>13</sup> es cloro y R<sup>15</sup> es ciano, o i) R<sup>13</sup> es ciano y R<sup>15</sup> es trifluorometilo, o j) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es (N-metil-N-metilsulfonyl)amino, o R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y ambos R<sup>13</sup> y R<sup>13'</sup> son metoxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup> y R<sup>14'</sup> son H y a) R<sup>14</sup> forma junto con R<sup>15</sup> un resto fenilo fusionado con el anillo de fenilo al que están unidos, o b) ambos R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi, o R<sup>13'</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son a) ambos metoxi, o b) R<sup>13</sup> es metilo y R<sup>14</sup> es metilsulfonilamino, o c) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>14</sup> es ciano, o d) R<sup>13</sup> es metilo y R<sup>14</sup> es amino, o R<sup>13'</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son a) ambos metoxi, o b) R<sup>13</sup> es metilo y R<sup>14'</sup> es ciano, o c) R<sup>13</sup> es metilo y R<sup>14'</sup> es ciano, o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son H y R<sup>13'</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi, o R<sup>14</sup>



y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup> y R<sup>14'</sup> son metoxi, o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son metoxi y R<sup>13'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>14'</sup> es ciano, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi y R<sup>13</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>13'</sup> es ciano, o R<sup>13</sup> y R<sup>13'</sup> son H y R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi.

Otros compuestos preferidos de Fórmula Ic-1g son aquellos de Fórmula Ic-1h':



**Ic-1h'**

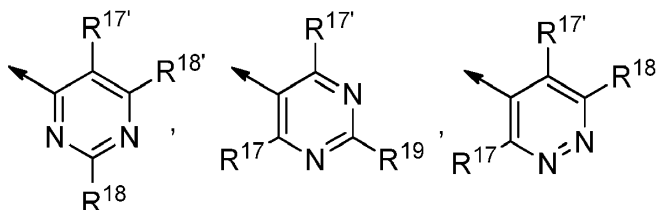
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

R es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ia-1b';

R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Ic-1g;

R<sup>12</sup> es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ic-1g, preferentemente R<sup>12</sup> es H, fluoro, cloro, metilo, CF<sub>3</sub>, o metoxi más preferentemente R<sup>12</sup> es H o metoxi;

R<sup>16</sup> se selecciona del grupo de restos heteroarilo que consisten en:



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

R<sup>17</sup>, R<sup>17'</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>18'</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, alquilo preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert-butilo*, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi, isopropiloxi, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, o 1,1,1-trifluoroetiloxi, alcoxi preferentemente metoximetilo, cicloalquilo preferentemente metoximetilo, cicloalquilalquilo preferentemente ciclopropilmetiloxi, aralquilo preferentemente benciloxi, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo preferentemente metilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino preferentemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, haloalquilsulfonilamino, preferentemente R<sup>17</sup>, R<sup>17'</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, alquilo preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert-butilo*, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub>, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi, isopropiloxi, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, o 1,1,1-trifluoroetiloxi, alcoxi preferentemente metoximetilo, aralquilo preferentemente benciloxi, amino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo preferentemente metilsulfonilo, alquilsulfonilamino preferentemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, más preferentemente R<sup>17</sup>, R<sup>17'</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro, alcoxi preferentemente metoxi, aún más preferentemente R<sup>17</sup>, R<sup>17'</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro, alcoxi preferentemente metoxi;

Los compuestos preferidos de Fórmula Ic-1h' son aquellos en donde R<sup>16</sup> se selecciona de 2,2-metoxipirimidin-4-ilo, 2,4-dibenciloxipirimidin-5-ilo, 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilo, 3,6-dimetoxipiridazin-5-ilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2-metoxipirimidin-3-ilo.

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

65



cloro y fluoro, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferentemente  $CF_3$  o  $CHF_2$ , heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi preferentemente  $OCF_3$  o  $OCHF_2$ , alcoxialcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, o dos sustituyentes forman un grupo alquilenodioxo o un grupo haloalquilenodioxo, o fusionado al grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo puede ser un resto arilo, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, ciano, nitro, alquilo preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc-butilo*, haloalquilo preferentemente  $CF_3$ , cianometilo, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi, isopropoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, cicloalquilalquilo, ariloxi, aralquilo opcionalmente sustituido por un fluoro, amino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamimidoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, aún más preferentemente  $Ar^2$  es un arilo preferentemente fenilo, heteroarilo preferentemente piridilo, heterociclilo monocíclico preferentemente piperidinilo, grupo  $C_2-C_6$  alquilo preferentemente isobutilo, cada uno de dichos grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, nitro, alquilo, preferentemente metilo, heterociclilo preferentemente pirrolidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, arilo preferentemente fenilo, heteroarilo preferentemente piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi o isopropiloxi, alcoxialquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo preferentemente benciloxi, fenetiloxi o 3,3-difenilpropan-1-oxi, heteroarilalquilo preferentemente piridilmetiloxi o piridiletiloxi, ariloxialquilo preferentemente fenoximetilo, heteroariloxialquilo preferentemente piridiniloximetilo, arilcarbonilo preferentemente fenilacetilo, o dos sustituyentes forman un grupo haloalquilenodioxo cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, más preferentemente fluoro, ciano, nitro, alquilo preferentemente metilo, cicloalquilo, alcoxi preferentemente metoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, cicloalquilalquilo preferentemente ciclopropilmetiloxi, alcoxialcoxi preferentemente metoximetilo, alcoxialcoxi preferentemente 2-metoxietoxi, ariloxi preferentemente fenoxi, aralquilo opcionalmente sustituido por un fluoro, preferentemente benciloxi o 4-fluorbenciloxi, amino, alquilcarbonilamino preferentemente acetilamino, alquilsulfonilo preferentemente metilsulfonilalquilsulfonilamino preferentemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, más preferentemente  $Ar^2$  es un biarilo que consiste en dos restos arilo de 6 miembros preferentemente bifenilo, más preferentemente un bifenilo unido a  $L^2$  en la posición 4' y monosustituido en la posición 2, o  $Ar^2$  es un heterobiarilo que consiste en un resto arilo de 6 miembros y un resto heteroarilo de 6 miembros o dos restos heteroarilo de 6 miembros, dicho heteroarilo está unido a  $L^2$  ya sea en el arilo o en el resto heteroarilo y es específicamente fenilpiridilo, pirimidinilfenilo, piridazinilfenilo, pirazinilfenilo, o  $Ar^2$  es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de arilalquilo, ariloxialquilo, arilcarbonilo, cada uno de dichos grupos biarilo, heterobiarilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, ciano, nitro, alquilo preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc-butilo*, alcoxi preferentemente metoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, cicloalquilalquilo, ariloxi preferentemente fenoxi, aralquilo opcionalmente sustituido por un fluoro preferentemente benciloxi o 4-fluorbenciloxi, amino, alquilcarbonilamino preferentemente acetilamino, alquilsulfonilamino preferentemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, o  $Ar^2$  es un anillo de piperidinilo unido a  $L^2$  en la posición 4 y N sustituido con un resto fenilo, 4- (4-clorofenil) tiazol-2-ilo o benzoxazol-2-ilo, dicho resto fenilo está sustituido adicionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, nitro, alquilo preferentemente metilo, haloalquilo preferentemente  $CF_3$ , alcoxi preferentemente metoxi, heterocicliisulfonilo preferentemente (piperidin-1-il)sulfonilo, (morfolin-4-il)sulfonilo, alquilsulfamoilo preferentemente metilsulfonilamino, dietilaminosulfonilo, aún más preferentemente  $Ar^2$  es 4'-(2-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-metil-1,1'-bifenil), 4'-(2-fluoro-1,1'-bifenil), 4'-(4-cloro-1,1'-bifenil), 4'-(2-cloro-1,1'-bifenil), 4'-(2-cloro-2'-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-(2-metoxietoxi)-1,1'-bifenil), 4'-(2-(metoximetil)-1,1'-bifenil), 4'-(4-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(4-ciano-1,1'-bifenil), 4'-(3-cloro-1,1'-bifenil), 4'-(2-cloro-1,1'-bifenil), 4'-(4-metilsulfonilamino-1,1'-bifenil), 4'-(2-trifluorometoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-isopropoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciclopropilmetiloxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciano-1,1'-bifenil), 4'-(2,6-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2,4-dicloro-1,1'-bifenil), 4'-(2-trifluorometil-1,1'-bifenil), 4'-(2-metoxi-4-cloro-1,1'-bifenil), 4'-(2,4-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4-(2,2'-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4-(naftalen-2-il)fenilo, 5-(2-fenil)piridilo, 4-ciclohexilfenilo, 4-bencilfenilo, 4-(3-tienil)fenilo, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(2-metoxipiridin-3-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(2-(2-metoxietoxi)-piridin-3-il)fenilo, 4-(pirimidin-2-il)fenilo, 4-(pirimidin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metoxifenilo, 4-(2,4-dimetoxipirimidin-6-il)fenilo, 4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)fenilo, (4-benciloxi)fenilo, 4-fenoxifenilo, (3-fenetiloxi)fenilo, (4-fenetiloxi)fenilo, (4-fenoximetil)fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, más preferentemente fluoro, alquilo preferentemente metilo, alcoxi preferentemente metoxi, o  $Ar^2$  es 4'-(2,4-difluoro-1,1'-bifenil), 4'-(3'-metil-1,1'-bifenil), 4'-(3'-fluoro-1,1'-bifenil), 4'-(2-fluoro-4-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(4-fluoro-2-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2,3-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(3,4-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2,3,4-trimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2,3,6-trimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(3,5-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2,5-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-isopropil-1,1'-bifenil), 4'-(2,2'-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2'-fluoro,2-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-etil-1,1'-bifenil), 4'-(4-propil-1,1'-bifenil), 4'-(4-*terc*-butil-1,1'-bifenil), 4'-(2-metoxi-4-metilsulfonilamino-1,1'-bifenil), 4'-(2-metoxi-4-acetilamino-1,1'-bifenil), 4'-(3-hidroxycarbamimidoil-1,1'-bifenil), 4'-(4-amino-2-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(3-carbamoil-1,1'-bifenil), 4'-(5-ciano-2,3-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciano-4,5-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(3,4,5-trimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-cianometil-4,5-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-fluoro-5-ciano-1,1'-bifenil), 4'-(2'-fluoro-3,4-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(3-carbamoil-4-ciano-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciano-4-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2'-fluoro-4-metilsulfonilamino-1,1'-bifenil), 4'-(2'-fluoro-3-metilsulfonilamino-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciano-2'-fluoro-1,1'-bifenil), 4'-(2-cloro-5-ciano-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciano-4-trifluorometil-1,1'-bifenil), 4'-(2-metil-3-(N-metil-N-metilsulfonil)amino-1,1'-bifenil), 4'-(2-metil-4-(N-metil-N-metilsulfonil)amino-1,1'-bifenil), 4'-(4-metilsulfonil-1,1'-bifenil), 4'-(3-metilsulfonilamino-1,1'-bifenil), 4'-(4-amino-2-metil-1,1'-bifenil), 4'-(5-ciano-2-metil-1,1'-bifenil), 4'-(5-ciano-2-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(3-ciano-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciano-3-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-metil-3-metilsulfonilamino-1,1'-bifenil), 4'-(2-metil-3-acetilamino-1,1'-bifenil), 4-(2-cloro-6-metoxipirimidin-5-il)fenilo, 4-(2-etoxipiridin-5-il)fenilo, 4-(2-isopropoxipiridin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxi-6-metilpiridin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxi-pirimidin-4-il)-3-clorofenilo, 4-(2,6-dimetilpiridin-5-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxi-pirimidin-5-il)-3-clorofenilo, 4-(4-metoxi-piridin-3-il)-3-metoxifenilo, 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metoxifenilo, 4-(6-

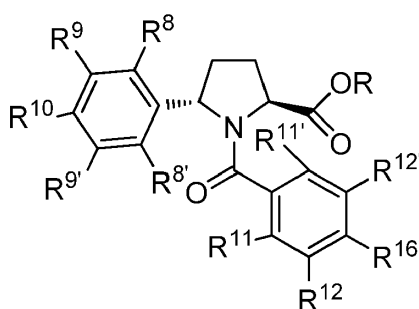
metoxi-piridin-3-il)-3-clorofenilo, 4-(4,6-dimetoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(3,6-dimetoxipiridazin-5-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metoxifenilo, 4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-3-fluorofenilo, 4-(6-metoxipiridin-3-il)-3-fluorofenilo, 4-(3,6-dimetoxi-piridazin-5-il)-3-fluorofenilo, 4-(4,6-dimetoxi-pirimidin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-3-metoxifenilo, 4-(3-metoxi-piridin-4-il)fenilo, 4-(4-metoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(2-metoxipirimidin-3-il)fenilo, 3-metoxi-2-(2-metoxifenil)piridin-5-ilo, 3-metoxi-2-(5-ciano-2-metoxifenil)piridin-5-ilo, 3-metoxi-2-(2,4-dimetoxifenil)piridin-5-ilo, 2-(2,4-dimetoxifenil)piridin-5-ilo, 1-(2-ciano-4-trifluorometil)piperidin-4-ilo, 1-(2-nitro-4-trifluorometil)piperidin-4-ilo, 1-(2-metoxi-4-trifluorometil)piperidin-4-ilo;

R<sup>3</sup> es H, ciano, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, alcoxialquilo, acetilo, arilsulfonilo;

R<sup>3'</sup> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;

R<sup>4</sup> es H, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo.

Los compuestos preferidos de Fórmula Id-1b' son aquellos de Fórmula Id-1g:



**Id-1g**

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

R es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ia-1b';

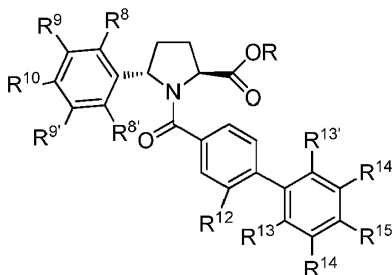
R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente fluoro, cloro, bromo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo preferentemente fenilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>, heterociciloxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, heterociciloxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, heterocicilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, arilalquiloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, heterocicilcarbonilamino arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, heteroarilsulfonilo sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, o uno o más de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, o R<sup>10</sup> y R<sup>9</sup>, o R<sup>9</sup> y R<sup>8</sup> forman un grupo alquilenodioxo o un grupo haloalquilenodioxo junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, o R<sup>10</sup> y R<sup>9</sup>, o R<sup>9</sup> y R<sup>8</sup> forman juntos un cicloalquilo, arilo, heterocicloalilo o resto heteroarilo fusionado con el grupo fenilo al que están unidos, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquiloxi, alquilamino, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino u oxo, preferentemente R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente fluoro, cloro, bromo, ciano, alquilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, cicloalquilo, arilo preferentemente fenilo, heteroarilo, hidroxilo, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>, alquilamino, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, o uno o más de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, o R<sup>10</sup> y R<sup>9</sup>, o R<sup>9</sup> y R<sup>8</sup> forman un grupo alquilenodioxo o un grupo haloalquilenodioxo junto con el grupo fenilo al que están unidos, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, más preferentemente R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente bromo, fluoro o cloro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo preferentemente metilo, arilo preferentemente fenilo, alcoxi preferentemente metoxi, aún más preferentemente R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente bromo, fluoro o cloro, alquilo preferentemente metilo, aún más preferentemente R<sup>8</sup> es Br, Cl o F, preferentemente Cl y R<sup>8'</sup>,

R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente seleccionados de H o F, o R<sup>9</sup> es Cl o F y R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son H, o R<sup>9</sup> y R<sup>9'</sup> son F y R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup> y R<sup>10</sup> son H, o R<sup>10</sup> es Cl o F y R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>9'</sup> son H, aún más preferentemente R<sup>8</sup> es Br, Cl o F y R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son H, o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son F y R<sup>8'</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son H, o R<sup>8</sup> y R<sup>10</sup> son F y R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>9'</sup> son H;

5 R<sup>11</sup>, R<sup>11'</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>12'</sup> y R<sup>16</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro más preferentemente cloro, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi preferentemente -OCF<sub>3</sub> o -OCHF<sub>2</sub>, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, heterociclioxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, aminoalquilalcoxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, heterociclicarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, heterociclicarbonilamino arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterociclicilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, heterociclicilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, o uno o más de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup>, o R<sup>16</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>11'</sup> forman un grupo alquilenodioxo o un grupo haloalquilenodioxo junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup>, o R<sup>16</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>11'</sup> forman juntos un cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o resto heteroarilo fusionado con el grupo fenilo al que están unidos, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, ciano, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido por un grupo cloro o metilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, heteroarilalquilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, haloalcoxi preferentemente trifluorometoxi, 1,1,1-trifluoroetiloxi, haloalcoxialquilo, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi preferentemente ciclopropilmetiloxi, ariloxi, aralquiloxi opcionalmente sustituido por un fluoro, amino, alquilamino, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilalquiloxi preferentemente carbamoilmetiloxi carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo preferentemente fenilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino y oxo, preferentemente R<sup>11</sup>, R<sup>11'</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>12'</sup> y R<sup>16</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro más preferentemente cloro, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi preferentemente -OCF<sub>3</sub> o -OCHF<sub>2</sub>, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, heterociclioxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, alquilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, o uno o más de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup>, o R<sup>16</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>11'</sup> forman un grupo alquilenodioxo o un grupo haloalquilenodioxo junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup>, o R<sup>16</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>11'</sup> forman juntos un arilo o resto heteroarilo fusionado con el grupo fenilo al que están unidos, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, ciano, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido por un grupo cloro o metilo, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialcoxi, haloalcoxi preferentemente 1,1,1-trifluoroetiloxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi preferentemente ciclopropilmetiloxi, ariloxi, aralquiloxi opcionalmente sustituido por un fluoro, amino, alquilamino, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquiloxi preferentemente carbamoilmetiloxi carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo preferentemente fenilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino y oxo, más preferentemente R<sup>11</sup>, R<sup>11'</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>12'</sup> y R<sup>16</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>, alcoxialcoxi, ariloxi, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, alcoxialquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, o uno o más de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup>, o R<sup>16</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>11'</sup> forman un grupo alquilenodioxo o un grupo haloalquilenodioxo junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup>, o R<sup>16</sup> y R<sup>12</sup>, o R<sup>12</sup> y R<sup>11'</sup> forman juntos un arilo, o resto heteroarilo fusionado con el grupo fenilo al que están unidos, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, ciano, alquilo preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc-butilo*, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi, isopropoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, cicloalquilalquiloxi, ariloxi, aralquiloxi opcionalmente sustituido por un fluoro, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, aún más preferentemente R<sup>11</sup>, R<sup>11'</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>12'</sup> y R<sup>16</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, nitro, alquilo preferentemente metilo, etilo, isopropilo o isobutilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, cicloalquilo preferentemente ciclohexilo, heterociclilo preferentemente pirrolidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, arilo preferentemente fenilo, heteroarilo preferentemente tiofenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, aralquilo preferentemente bencilo, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi o isopropiloxi, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi preferentemente benciloxi, fenetiloxi o 3,3-

difenilpropan-1-oxi, heteroarilalquilo preferentemente piridilmetilo o piridiletilo, ariloxialquilo preferentemente fenoximetilo, heteroariloxialquilo preferentemente piridiloximetilo, o dos sustituyentes forman un grupo haloalquilenodioxo cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, ciano, alquilo preferentemente metilo, haloalquilo preferentemente trifluorometilo, alcoxi preferentemente metoxi, isopropilo, isobutilo, alcoxialquilo preferentemente metoximetilo, alcoxialcoxi preferentemente 2-metoxietoxi, cicloalquilalquilo preferentemente ciclopropilmetilo, arilo preferentemente fenoxi, aralquilo opcionalmente sustituido por un fluoro, preferentemente bencilo, 4-fluorobencilo, amino, alquilcarbonilamino preferentemente acetilamino, alquilsulfonilo preferentemente metilsulfonilo, alquilsulfonilamino preferentemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino.

Los compuestos preferidos de Fórmula Id-1g son aquellos de Fórmula Id-1h1:



**Id-1h1**

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

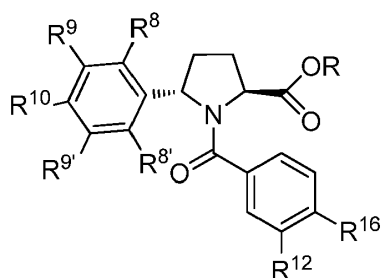
R es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ia-1b';

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Id-1g;

R<sup>12</sup> es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Id-1g, preferentemente R<sup>12</sup> es H, fluoro, cloro, metilo, CF<sub>3</sub>, nitro, ciano, metoxi o ciclopropilmetilo;

R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Id-1g, preferentemente R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> es cloro, ciano, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, cianometilo, metoxi, isopropoxi, isobutilo, OCF<sub>3</sub>, ciclopropilmetilo, fenoxi, ciclopropilmetilo, bencilo, (4-fluorobencilo)oxi, metoximetilo, 2-metoxietoxi, carbamoilmetilo, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>14</sup> es cloro, metilsulfonilamino, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>15</sup> es cloro, metilsulfonilamino, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>15</sup> son a) independientemente seleccionados de cloro o metoxi, o b) ambos F, o c) R<sup>13</sup> es F y R<sup>15</sup> es metoxi, o d) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es F, o e) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es acetilamino, o f) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es amino, o g) R<sup>13</sup> es ciano y R<sup>15</sup> es metoxi, o h) R<sup>13</sup> es cloro y R<sup>15</sup> es ciano, o i) R<sup>13</sup> es ciano y R<sup>15</sup> es trifluorometilo, o j) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es (N-metil-N-metilsulfonil)amino, o R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y ambos R<sup>13</sup> y R<sup>13'</sup> son metoxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup> y R<sup>15</sup> son H y ambos R<sup>14</sup> y R<sup>14'</sup> son fluoro, metoxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup> y R<sup>14'</sup> son H y a) R<sup>14</sup> forma junto con R<sup>15</sup> un resto fenilo fusionado con el anillo de fenilo al que están unidos, o b) ambos R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son a) ambos metoxi, o b) R<sup>13</sup> es metilo y R<sup>14</sup> es amino, o c) R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>14'</sup> son a) ambos metoxi, o b) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>14'</sup> es ciano, o c) R<sup>13</sup> es metilo y R<sup>14'</sup> es ciano, o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son H y R<sup>13</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup> y R<sup>14'</sup> son metoxi, o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son metoxi y R<sup>13'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>14'</sup> es ciano, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi y R<sup>13</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>13'</sup> es ciano, o R<sup>13</sup> y R<sup>13'</sup> son H y R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi, más preferentemente R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> es cloro, ciano, trifluorometilo, metoxi, isopropoxi, ciclopropilmetilo, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>14</sup> es cloro, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>15</sup> es cloro, metilsulfonilamino, o R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>15</sup> son a) independientemente seleccionados de cloro o metoxi, o b) ambos F, o c) R<sup>13</sup> es F y R<sup>15</sup> es metoxi, o d) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es F, o e) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es acetilamino, o f) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es amino, o g) R<sup>13</sup> es ciano y R<sup>15</sup> es metoxi, o h) R<sup>13</sup> es cloro y R<sup>15</sup> es ciano, o i) R<sup>13</sup> es ciano y R<sup>15</sup> es trifluorometilo, o j) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es (N-metil-N-metilsulfonil)amino, o R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y ambos R<sup>13</sup> y R<sup>13'</sup> son metoxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup> y R<sup>14'</sup> son H y a) R<sup>14</sup> forma junto con R<sup>15</sup> un resto fenilo fusionado con el anillo de fenilo al que están unidos, o b) ambos R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son a) ambos metoxi, o b) R<sup>13</sup> es metilo y R<sup>14</sup> es metilsulfonilamino, o c) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>14</sup> es ciano, o d) R<sup>13</sup> es metilo y R<sup>14</sup> es amino, o R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>14'</sup> son a) ambos metoxi, o b) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>14'</sup> es ciano, o c) R<sup>13</sup> es metilo y R<sup>14'</sup> es ciano, o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son H y R<sup>13</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup> y R<sup>14'</sup> son metoxi, o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son metoxi y R<sup>13'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>14'</sup> es ciano, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi y R<sup>13</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>13'</sup> es ciano, o R<sup>13</sup> y R<sup>13'</sup> son H y R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi.

Otros compuestos preferidos de Fórmula Id-1g son aquellos de Fórmula Id-1h':



**Id-1h'**

5

10

15 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

R es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ia-1b';

20

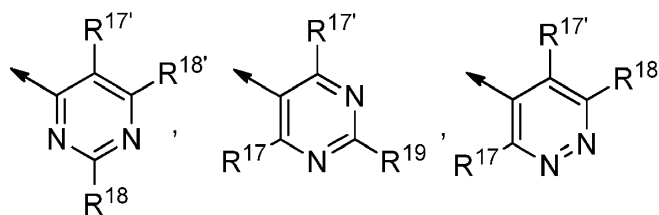
R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Id-1g;

R<sup>12</sup> es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Id-1g, preferentemente R<sup>12</sup> es H, fluoro, cloro, metilo, CF<sub>3</sub>, o metoxi más preferentemente R<sup>12</sup> es H o metoxi;

25

R<sup>16</sup> se selecciona del grupo de restos heteroarilo que consisten en:

30



35

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

40

R<sup>17</sup>, R<sup>17'</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>18'</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, alquilo preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc-butilo*, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi, isopropiloxi, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, o 1,1,1-trifluoroetiloxi, alcóxialcoxi, cicloalquiloxi, alcóxialquilo preferentemente metoximetilo, cicloalquilalquiloxi preferentemente ciclopropilmetiloxi, aralquiloxi preferentemente benciloxi, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo preferentemente metilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino preferentemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, haloalquilsulfonilamino, preferentemente R<sup>17</sup>, R<sup>17'</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, alquilo preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc-butilo*, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub>, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi, isopropiloxi, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, o 1,1,1-trifluoroetiloxi, alcóxialquilo preferentemente metoximetilo, aralquiloxi preferentemente benciloxi, amino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo preferentemente metilsulfonilo, alquilsulfonilamino preferentemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, más preferentemente R<sup>17</sup>, R<sup>17'</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro, alcoxi preferentemente metoxi, aún más preferentemente R<sup>17</sup>, R<sup>17'</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro, alcoxi preferentemente metoxi;

50

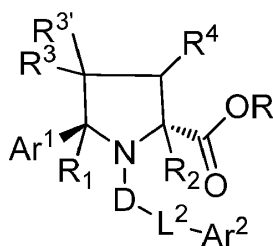
55

Los compuestos preferidos de Fórmula Id-1h' son aquellos en donde R<sup>16</sup> se selecciona de 2-2-metoxipirimidin-4-ilo, 2,4-dibenciloxipirimidin-5-ilo, 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilo, 3,6-dimetoxipiridazin-5-ilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2-metoxipirimidin-3-ilo.

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

60

65

**1e-1b'**

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

R<sup>2</sup> y R son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula 1a-1b';

R<sup>1</sup> es H;

D es C=O;

L<sup>2</sup> es un enlace simple;

Ar<sup>1</sup> es un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, o un grupo alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, o dos sustituyentes forman un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilenodioxi, cada uno de dichos sustituyentes arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, preferentemente Ar<sup>1</sup> es un arilo de 5 a 6 miembros preferentemente fenilo, grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros preferentemente piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isopropilo, isobutilo o isopentilo cada uno de dicho fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, grupo ciclohexilo o ciclopentilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo preferentemente bromo, cloro o fluoro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo preferentemente metilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi preferentemente metoxi, arilo preferentemente fenilo, aún más preferentemente Ar<sup>1</sup> es arilo preferentemente fenilo, ciclohexilo, isobutilo o isopentilo, dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos halo preferentemente bromo, cloro o fluoro, ciano, metilo, fenilo o metoxi, además más preferentemente Ar<sup>1</sup> es fenilo, ciclohexilo, isobutilo, 2-clorofenilo, 2-tolilo, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 2-cianofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 1,1'-bifenil-2-ilo, 4-cianofenilo, aún más preferentemente Ar<sup>1</sup> es isobutilo, ciclohexilo, fenilo, 2-clorofenilo, 2-tolilo, 2-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, aún más preferentemente Ar<sup>1</sup> es isobutilo, 2-clorofenilo, 2-tolilo, 2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-bromofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo;

Ar<sup>2</sup> es un grupo arilo o heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo monocíclico o alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, benzoxazol-2-ilo heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, heterocicliloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, amino, alquilamino, arilcarbonilo, carboxi, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, oxo, o dos sustituyentes forman un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilenodioxi, o fusionado al grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo puede estar uno o más restos arilo o heteroarilo, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, nitro, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido por un grupo cloro o metilo, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, haloalcoxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, ariloxi, aralquiloxi opcionalmente sustituido por un grupo fluoro, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquiloxi, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, arilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, oxo, y haloalcoxialquilo; preferentemente Ar<sup>2</sup> es un arilo o heteroarilo preferentemente piridilo, pirazinilo, cicloalquilo, heterociclilo monocíclico o grupo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, cada uno de dichos grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo,



heteroarilalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi preferentemente  $\text{OCF}_3$  o  $\text{OCHF}_2$ , alcoxialcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilcarbonilo, o dos sustituyentes forman un grupo alquilenodioxo o un grupo haloalquilenodioxo, o fusionado al grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo puede ser un resto arilo, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, ciano, nitro, alquilo preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc-butilo*, haloalquilo preferentemente  $\text{CF}_3$ , cianometilo, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi, isopropoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, cicloalquilalquilo, ariloxi, aralquilo opcionalmente sustituido por un fluoro, amino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamimidoilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilamino, aún más preferentemente  $\text{Ar}^2$  es un arilo preferentemente fenilo, heteroarilo preferentemente piridilo, heterociclilo monocíclico preferentemente piperidinilo, grupo  $\text{C}_2\text{-C}_6$  alquilo preferentemente isobutilo, cada uno de dichos grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, nitro, alquilo, preferentemente metilo, heterociclilo preferentemente pirrolidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, arilo preferentemente fenilo, heteroarilo preferentemente piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi o isopropiloxi, alcoxialquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo preferentemente benciloxi, fenetiloxi o 3,3-difenilpropan-1-oxi, heteroarilalquilo preferentemente piridilmetiloxi o piridiletiloxi, ariloxialquilo preferentemente fenoximetilo, heteroariloxialquilo preferentemente piridiniloximetilo, arilcarbonilo preferentemente fenilacetilo, o dos sustituyentes forman un grupo haloalquilenodioxo cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, más preferentemente fluoro, ciano, nitro, alquilo preferentemente metilo, cicloalquilo, alcoxi preferentemente metoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, cicloalquilalquilo preferentemente ciclopropilmetiloxi, alcoxialquilo preferentemente metoximetilo, alcoxialcoxi preferentemente 2-metoxietoxi, ariloxi preferentemente fenoxi, aralquilo opcionalmente sustituido por un fluoro, preferentemente benciloxi o 4-fluorobenciloxi, amino, alquilcarbonilamino preferentemente acetilamino, alquilsulfonilo preferentemente metilsulfonilalquilsulfonilamino preferentemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, más preferentemente  $\text{Ar}^2$  es un biarilo que consiste en dos restos arilo de 6 miembros preferentemente bifenilo, más preferentemente un bifenilo unido a  $\text{L}^2$  en la posición 4' y monosustituido en la posición 2, o  $\text{Ar}^2$  es un heterobiarilo que consiste en un resto arilo de 6 miembros y un resto heteroarilo de 6 miembros o dos restos heteroarilo de 6 miembros, dicho heteroarilo está unido a  $\text{L}^2$  ya sea en el arilo o en el resto heteroarilo y es específicamente fenilpiridilo, pirimidinilfenilo, piridazinilfenilo, pirazinilfenilo, arilcarbonilo, cada uno de dichos grupos biarilo, heterobiarilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, ciano, nitro, alquilo preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc-butilo*, alcoxi preferentemente metoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, cicloalquilalquilo, ariloxi preferentemente fenoxi, aralquilo opcionalmente sustituido por un fluoro preferentemente benciloxi o 4-fluorobenciloxi, amino, alquilcarbonilamino preferentemente acetilamino, alquilsulfonilamino preferentemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, o  $\text{Ar}^2$  es un anillo de piperidinilo unido a  $\text{L}^2$  en la posición 4 y N sustituido con un resto fenilo, 4- (4-clorofenil) tiazol-2-ilo o benzoxazol-2-ilo, dicho resto fenilo está sustituido adicionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, nitro, alquilo preferentemente metilo, haloalquilo preferentemente  $\text{CF}_3$ , alcoxi preferentemente metoxi, heterociclisulfonilo preferentemente (piperidin-1-il)sulfonilo, (morfolin-4-il)sulfonilo, alquilsulfamoilo preferentemente metilsulfonilamino, dietilaminosulfonilo, aún más preferentemente  $\text{Ar}^2$  es 4'-(2-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-metil-1,1'-bifenil), 4'-(2-fluoro-1,1'-bifenil), 4'-(4-cloro-1,1'-bifenil), 4'-(2-cloro-1,1'-bifenil), 4'-(2-cloro-2'-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-(2-metoxietoxi)-1,1'-bifenil), 4'-(2-(metoximetil)-1,1'-bifenil), 4'-(4-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(4-ciano-1,1'-bifenil), 4'-(3-cloro-1,1'-bifenil), 4'-(2-cloro-1,1'-bifenil), 4'-(4-metilsulfonilamino-1,1'-bifenil), 4'-(2-trifluorometoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-isopropoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciclopropilmetiloxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciano-1,1'-bifenil), 4'-(2,6-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2,4-dicloro-1,1'-bifenil), 4'-(2-trifluorometil-1,1'-bifenil), 4'-(2-metoxi-4-cloro-1,1'-bifenil), 4'-(2,4-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4-(2,2'-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4-(naftalen-2-il)fenilo, 5-(2-fenil)piridilo, 4-ciclohexilfenilo, 4-bencilfenilo, 4-(3-tienil)fenilo, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(2-metoxipiridin-3-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(2-(2-metoxietoxi)-piridin-3-il)fenilo, 4-(pirimidin-2-il)fenilo, 4-(pirimidin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-metoxifenilo, 4-(2,4-dimetoxipirimidin-6-il)fenilo, 4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)fenilo, (4-benciloxi)fenilo, 4-fenoxifenilo, (3-fenetiloxi)fenilo, (4-fenetiloxi)fenilo, (4-fenoximetil)fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, más preferentemente fluoro, alquilo preferentemente metilo, alcoxi preferentemente metoxi, o  $\text{Ar}^2$  es 4'-(2,4-difluoro-1,1'-bifenil), 4'-(3'-metil-1,1'-bifenil), 4'-(3'-fluoro-1,1'-bifenil), 4'-(2-fluoro-4-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(4-fluoro-2-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2,3-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(3,4-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2,3,4-trimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2,3,6-trimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(3,5-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2,5-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-isopropil-1,1'-bifenil), 4'-(2,2'-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2'-fluoro,2-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-etil-1,1'-bifenil), 4'-(4-propil-1,1'-bifenil), 4'-(4-*terc-butilo*-1,1'-bifenil), 4'-(2-metoxi-4-metilsulfonilamino-1,1'-bifenil), 4'-(2-metoxi-4-acetilamino-1,1'-bifenil), 4'-(3-hidroxycarbamimidoil-1,1'-bifenil), 4'-(4-amino-2-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(3-carbamoil-1,1'-bifenil), 4'-(5-ciano-2,3-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciano-4,5-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(3,4,5-trimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-cianometil-4,5-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-fluoro-5-ciano-1,1'-bifenil), 4'-(2'-fluoro-3,4-dimetoxi-1,1'-bifenil), 4'-(3-carbamoil-4-ciano-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciano-4-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2'-fluoro-4-metilsulfonilamino-1,1'-bifenil), 4'-(2'-fluoro-3-metilsulfonilamino-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciano-2'-fluoro-1,1'-bifenil), 4'-(2-cloro-5-ciano-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciano-4-trifluorometil-1,1'-bifenil), 4'-(2-metil-3-(N-metil-N-metilsulfonil)amino-1,1'-bifenil), 4'-(2-metil-4-(N-metil-N-metilsulfonil)amino-1,1'-bifenil), 4'-(4-metilsulfonil-1,1'-bifenil), 4'-(3-metilsulfonilamino-1,1'-bifenil), 4'-(4-amino-2-metil-1,1'-bifenil), 4'-(5-ciano-2-metil-1,1'-bifenil), 4'-(5-ciano-2-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(3-ciano-1,1'-bifenil), 4'-(2-ciano-3-metoxi-1,1'-bifenil), 4'-(2-metil-3-metilsulfonilamino-1,1'-bifenil), 4'-(2-metil-3-acetilamino-1,1'-bifenil), 4-(2-cloro-6-metoxipirimidin-5-il)fenilo, 4-(2-etoxipiridin-5-il)fenilo, 4-(2-isopropoxipiridin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxi-6-metilpiridin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxi-pirimidin-4-il)-3-clorofenilo, 4-(2,6-dimetilpiridin-5-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxi-piridin-5-il)-3-clorofenilo, 4-(4-metoxi-piridin-3-il)-3-metoxifenilo, 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metoxifenilo, 4-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-clorofenilo, 4-(4,6-dimetoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(3,6-dimetoxipiridazin-5-il)fenilo, 4-(2,6-dimetoxi-

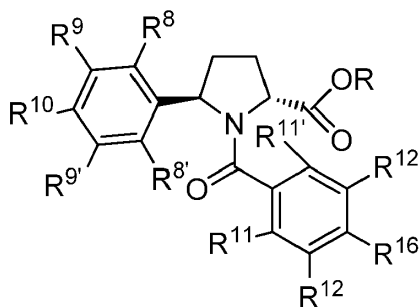
5 piridin-3-il)fenilo, 4-(5-metoxi-piridin-3-il)-3-metoxifenilo, 4-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-3-fluorofenilo, 4-(6-metoxipiridin-3-il)-3-fluorofenilo, 4-(3,6-dimetoxi-piridazin-5-il)-3-fluorofenilo, 4-(4,6-dimetoxi-pirimidin-5-il)fenilo, 4-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-3-metoxifenilo, 4-(3-metoxi-piridin-4-il)fenilo, 4-(4-metoxi-piridin-3-il)fenilo, 4-(2-metoxipirimidin-3-il)fenilo, 3-metoxi-2-(2-metoxifenil)piridin-5-ilo, 3-metoxi-2-(5-ciano-2-metoxifenil)piridin-5-ilo, 3-metoxi-2-(2,4-dimetoxifenil)piridin-5-ilo, 2-(2,4-dimetoxifenil)piridin-5-ilo, 1-(2-ciano-4-trifluorometil)piperidin-4-ilo, 1-(2-nitro-4-trifluorometil)piperidin-4-ilo, 1-(2-metoxi-4-trifluorometil)piperidin-4-ilo;

R<sup>3</sup> es H, ciano, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, alcoxialquilo, acetilo, arilsulfonilo;

10 R<sup>3'</sup> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;

R<sup>4</sup> es H, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo.

15 Los compuestos preferidos de Fórmula Ie-Ib' son aquellos de Fórmula Ie-1g:



Ie-1g

30 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

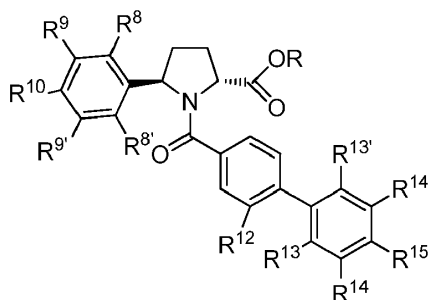
R es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ia-1b';

35 R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente fluoro, cloro, bromo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo preferentemente fenilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>, heterociclioxi, alquilamino, alcoxicarbonilo, cicloalquiloalcoxicarbonilo, heterociclioxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, heterocicliarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, arilalquiloalquilo, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, heterocicliarbonilamino arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterocicliisulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, heterocicliisulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, o uno o más de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, o R<sup>10</sup> y R<sup>9'</sup>, o R<sup>9'</sup> y R<sup>8'</sup> forman un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilenodioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, o uno o más de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, o R<sup>10</sup> y R<sup>9'</sup>, o R<sup>9'</sup> y R<sup>8'</sup> forman juntos un cicloalquilo, arilo, heterocicloalilo o resto heteroarilo fusionado con el grupo fenilo al que están unidos, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquiloalcoxi, alquilamino, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino u oxo, preferentemente R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente fluoro, cloro, bromo, ciano, alquilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, cicloalquilo, arilo preferentemente fenilo, heteroarilo, hidroxilo, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub> o OCHF<sub>2</sub>, alquilamino, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, o uno o más de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, o R<sup>10</sup> y R<sup>9'</sup>, o R<sup>9'</sup> y R<sup>8'</sup> forman un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilenodioxi junto con el grupo fenilo al que están unidos, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, más preferentemente R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente bromo, fluoro o cloro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo preferentemente metilo, arilo preferentemente fenilo, alcoxi preferentemente metoxi, aún más preferentemente R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente bromo, fluoro o cloro, alquilo preferentemente metilo, aún más preferentemente R<sup>8</sup> es Br, Cl o F, preferentemente Cl y R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son independientemente seleccionados de H o F, o R<sup>9</sup> es Cl o F y R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son H, o R<sup>9</sup> y R<sup>9'</sup> son F y



fenoximetilo, heteroariloxialquilo preferentemente piridiloximetilo, o dos sustituyentes forman un grupo haloalquilenodioxo cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo preferentemente cloro o fluoro, ciano, alquilo preferentemente metilo, haloalquilo preferentemente trifluorometilo, alcoxi preferentemente metoxi, isopropiloxi, isobutiloxi, alcoxilquilo preferentemente metoximetilo, alcoxilcoxi preferentemente 2-metoxietoxi, cicloalquilalquilo preferentemente ciclopropilmetiloxi, ariloxi preferentemente fenoxi, aralquilo opcionalmente sustituido por un fluoro, preferentemente benciloxi, 4-fluorobenciloxi, amino, alquilcarbonilamino preferentemente acetilamino, alquilsulfonilo preferentemente metilsulfonilo, alquilsulfonilamino preferentemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino.

Los compuestos preferidos de Fórmula Ie-1g son aquellos de Fórmula Ie-1h1:



Ie-1h1

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

R es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ia-1b';

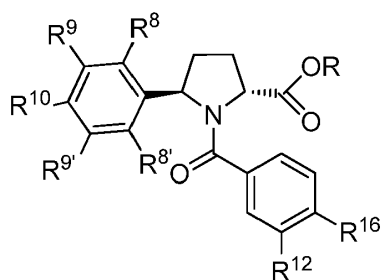
R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Ie-1g;

R<sup>12</sup> es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula Ie-1g, preferentemente R<sup>12</sup> es H, fluoro, cloro, metilo, CF<sub>3</sub>, nitro, ciano, metoxi o ciclopropilmetiloxi;

R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula Ie-1g, preferentemente R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> es cloro, ciano, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, cianometilo, metoxi, isopropoxi, isobutiloxi, OCF<sub>3</sub>, ciclopropilmetiloxi, fenoxi, ciclopropilmetiloxi, benciloxi, (4-fluorobencil)oxi, metoximetilo, 2-metoxietoxi, carbamoilmetiloxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>14</sup> es cloro, metilsulfonilamino, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>15</sup> es cloro, metilsulfonilamino, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>15</sup> son a) independientemente seleccionados de cloro o metoxi, o b) ambos F, o c) R<sup>13</sup> es F y R<sup>15</sup> es metoxi, o d) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es F, o e) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es acetilamino, o f) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es amino, o g) R<sup>13</sup> es ciano y R<sup>15</sup> es metoxi, o h) R<sup>13</sup> es cloro y R<sup>15</sup> es ciano, o i) R<sup>13</sup> es ciano y R<sup>15</sup> es trifluorometilo, o j) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es (N-metil-N-metilsulfonil)amino, o R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y ambos R<sup>13</sup> y R<sup>13'</sup> son metoxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup> y R<sup>15</sup> son H y ambos R<sup>14</sup> y R<sup>14'</sup> son fluoro, metoxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup> y R<sup>14'</sup> son H y a) R<sup>14</sup> forma junto con R<sup>15</sup> un resto fenilo fusionado con el anillo de fenilo al que están unidos, o b) ambos R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son a) ambos metoxi, o b) R<sup>13</sup> es metilo y R<sup>14</sup> es amino, o R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>14'</sup> son a) ambos metoxi, o b) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>14'</sup> es ciano, o c) R<sup>13</sup> es metilo y R<sup>14'</sup> es ciano, o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son H y R<sup>13'</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup> y R<sup>14'</sup> son metoxi, o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son metoxi y R<sup>13'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>14'</sup> es ciano, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi y R<sup>13</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>13'</sup> es ciano, o R<sup>13</sup> y R<sup>13'</sup> son H y R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi, más preferentemente R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> es cloro, ciano, trifluorometilo, metoxi, isopropoxi, ciclopropilmetiloxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>14</sup> es cloro, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>15</sup> es cloro, metilsulfonilamino, o R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>15</sup> son a) independientemente seleccionados de cloro o metoxi, o b) ambos F, o c) R<sup>13</sup> es F y R<sup>15</sup> es metoxi, o d) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es F, o e) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es acetilamino, o f) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es amino, o g) R<sup>13</sup> es ciano y R<sup>15</sup> es metoxi, o h) R<sup>13</sup> es cloro y R<sup>15</sup> es ciano, o i) R<sup>13</sup> es ciano y R<sup>15</sup> es trifluorometilo, o j) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>15</sup> es (N-metil-N-metilsulfonil)amino, o R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son H y ambos R<sup>13</sup> y R<sup>13'</sup> son metoxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup> y R<sup>14'</sup> son H y a) R<sup>14</sup> forma junto con R<sup>15</sup> un resto fenilo fusionado con el anillo de fenilo al que están unidos, o b) ambos R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi, o R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son a) ambos metoxi, o b) R<sup>13</sup> es metilo y R<sup>14</sup> es metilsulfonilamino, o c) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>14</sup> es ciano, o R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup> y R<sup>14'</sup> son a) ambos metoxi, o b) R<sup>13</sup> es metoxi y R<sup>14'</sup> es ciano, o c) R<sup>13</sup> es metilo y R<sup>14'</sup> es ciano, o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son H y R<sup>13'</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup> y R<sup>14'</sup> son metoxi, o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son metoxi y R<sup>13'</sup> y R<sup>15</sup> son H y R<sup>14'</sup> es ciano, o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi y R<sup>13</sup> y R<sup>14'</sup> son H y R<sup>13'</sup> es ciano, o R<sup>13</sup> y R<sup>13'</sup> son H y R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son metoxi.

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

65



**1e-1h'**

5

10

15 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

R es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula 1a-1b';

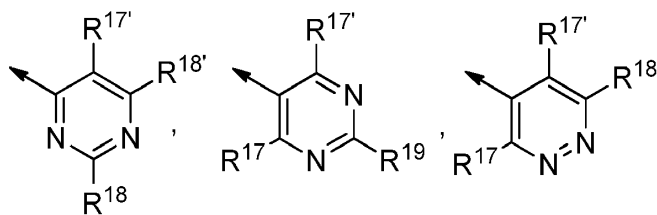
20

R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son como se definieron anteriormente con respecto a la Fórmula 1e-1g;

R<sup>12</sup> es como se definió anteriormente con respecto a la Fórmula 1e-1g, preferentemente R<sup>12</sup> es H, fluoro, cloro, metilo, CF<sub>3</sub>, o metoxi más preferentemente R<sup>12</sup> es H o metoxi;

25

R<sup>16</sup> se selecciona del grupo de restos heteroarilo que consisten en:



30

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

35

R<sup>17</sup>, R<sup>17'</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>18'</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, alquilo preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi, isopropiloxi, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, o 1,1,1-trifluoroetiloxi, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, alcoxialquilo preferentemente metoximetilo, cicloalquilalquiloxi preferentemente ciclopropilmetiloxi, aralquiloxi preferentemente benciloxi, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo preferentemente metilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino preferentemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, haloalquilsulfonilamino, preferentemente R<sup>17</sup>, R<sup>17'</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro y fluoro, ciano, alquilo preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, haloalquilo preferentemente CF<sub>3</sub>, alcoxi preferentemente metoxi, etoxi, isopropiloxi, haloalcoxi preferentemente OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, o 1,1,1-trifluoroetiloxi, alcoxialquilo preferentemente metoximetilo, aralquiloxi preferentemente benciloxi, amino, alquilcarbonilamino, carbamoilo, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo preferentemente metilsulfonilo, alquilsulfonilamino preferentemente metilsulfonilamino, (N-metil-N-metilsulfonil)amino, más preferentemente R<sup>17</sup>, R<sup>17'</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro, aún más preferentemente R<sup>17</sup>, R<sup>17'</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente seleccionados de H, halo preferentemente cloro, alcoxi preferentemente metoxi.

50

Los compuestos preferidos de Fórmula 1e-1h' son aquellos en donde R<sup>16</sup> se selecciona de 2-2-metoxipirimidin-4-ilo, 2,4-dibenciloxipirimidin-5-ilo, 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilo, 3,6-dimetoxipiridazin-5-ilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2-metoxipirimidin-3-ilo.

55

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

60

65

Tabla 1:

Núm. del compuesto	Nombre del compuesto	(M+H) <sup>+</sup>	
5	1	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	436.9
	2	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	420.9
	3	ácido (2S,5R)-1-(3-((4-clorobencil)oxi)-5-metoxibenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	501.4
10	4	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	424.9
	5	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	420.9
	6	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-5-fenetoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	481.0
15	8	ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	406.9
	9	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-(3,3-difenilpropoxi)-5-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	571.1
	10	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	424.9
20	11	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	420.9
	12	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-5-((4-(metilsulfonil)bencil)oxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	545.0
	13	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	436.9
25	14	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3,5-dimetoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	390.8
	15	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(fenoximetil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	436.9
	16	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((2-fluorobencil)oxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	454.9
30	17	ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-5-metoxibenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	395.2
	18	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	424.9
	19	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-fenetoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	450.9
35	21	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3,5-dietoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	418.9
	23	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-fenetoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	450.9
	24	ácido (2S)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-bencil-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico	462.6
40	25	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	384.9
	26	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-isobutilbenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	386.9
	27	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-6-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	410.8
45	28	ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico	372.4
	29	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-fluoro-5-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	378.8
	30	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-fenilnicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico	407.9
50	31	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-5-(2-metoxietoxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	434.9
	32	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	436.9
55	33	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-5-(trifluorometil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	428.8
	34	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	503.0
60	35	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-isopropoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	388.9
	36	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)-5-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	485.9
65	37	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	370.8

ES 2 755 332 T3

	Núm. del compuesto	Nombre del compuesto	(M+H) <sup>+</sup>
5	38	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metil-5-(trifluorometoxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	428.8
	39	ácido (2S,5R)-1-(3-(benciloxi)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	436.9
	40	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	360.8
10	41	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fenilpirimidina-5-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	408.9
	42	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(trifluorometoxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	414.8
	43	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	438.9
15	44	4-((2S,5R)-2-carboxi-5-(2-clorofenil)pirrolidina-1-carbonil)-2,6-dimetoxipirimidin-1-ium formiato	438.8
	45	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-fenilbutanoil)pirrolidina-2-carboxílico	372.9
20	46	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	412.8
	47	ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(3-cloropiridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico	407.9
	48	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	414.8
25	49	ácido (2S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	360.8
	50	ácido (2S,5R)-1-(3,5-dimetoxibenzoil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico	356.4
	51	ácido (S)-5-([1,1'-bifenil]-3-il)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	402.5
30	52	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-fenilpropanoil)pirrolidina-2-carboxílico	358.8
	53	ácido (2S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	436.9
	54	ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bipbenil]-4-carbonil)-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico	373.4
35	55	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-fenilpicolinoil)pirrolidina-2-carboxílico	407.9
	57	ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	344.3
	59	ácido (2R,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico	372.4
40	62	ácido (2S,5R)-1-(3-metoxibenzoil)-5-(2-metoxifenil)pirrolidina-2-carboxílico	356.4
	63	ácido (2R,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	360.8
	64	ácido (2R,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	360.8
	65	ácido (2S)-5-(4-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	360.8
45	66	ácido (2S)-5-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	402.5
	67	(2S,5R)-metil 5-(2-clorofenil)-1-3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxilato	374.8
	69	ácido (2S)-5-ciclohexil-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	332.4
50	71	ácido (2S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(3,5-dimetoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	390.8
	72	ácido (2S,5R)-5-([1,1'-bifenil]-2-il)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	402.5
	75	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-fenilpirimidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	408.9
	76	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2-fluorofenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico	425.9
55	77	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2-clorofenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico	442.3
	78	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico	437.9
	79	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(3-fluorofenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico	425.9
60	80	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(3-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico	437.9
	81	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(4-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico	437.9
	82	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(4-fluorofenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico	425.9
65	83	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-(2-clorofenil)pirimidina-5-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	443.3

ES 2 755 332 T3

Núm. del compuesto	Nombre del compuesto	(M+H) <sup>+</sup>	
5	84	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-metil-6-fenilnicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico	421.9
	85	ácido (2S,5R)-1-(4-cloro-2-(piridin-3-il)pirimidina-5-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	444.3
	86	ácido (2S,5R)-1-(4-cloro-2-(piridin-2-il)pirimidina-5-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	444.3
10	87	ácido (2S,5R)-1-(4-cloro-2-(piridin-4-il)pirimidina-5-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	444.3
	88	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	407.9
15	89	ácido (2S,5R)-1-(4-((4-clorofenoxi)metil)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	471.3
	90	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((4-fluorofenoxi)metil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	454.9
	91	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((4-metoxifenoxi)metil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	466.9
20	92	ácido (2S,5R)-1-(4-((2-clorofenoxi)metil)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	471.3
	93	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((2-metoxifenoxi)metil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	466.9
	94	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((3-metoxifenoxi)metil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	466.9
	95	ácido (2S,5R)-1-(4-((3-clorofenoxi)metil)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	471.3
25	96	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((p-toliloxi)metil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	450.9
	97	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((3-metoxibencil)oxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	466.9
	98	ácido (2S,5R)-1-(4-((3-clorobencil)oxi)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	471.3
30	99	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	455.9
	100	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metoxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	454.9
35	101	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	437.9
	102	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-4-ilmetoxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	437.9
	103	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-3-ilmetoxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	437.9
40	104	(2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	410.9
	105	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(isoxazol-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	397.8
	106	ácido (2S,5R)-1-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	397.8
45	107	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	488.0
	108	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	488.9
50	109	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	478.9
	110	ácido (2S,5R)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	396.8
	111	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(oxazol-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	397.8
55	112	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	424.9
	113	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	475.8
60	114	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(pirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	408.9
	115	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(furan-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	396.8
	116	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	437.9
65	117	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3-fluoropiridin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	425.9
	118	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	407.9



ES 2 755 332 T3

	Núm. del compuesto	Nombre del compuesto	(M+H) <sup>+</sup>
5	119	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	450.9
	120	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	407.9
	121	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-metilpiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	421.9
10	122	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	437.9
	123	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	436.9
	124	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	431.9
15	125	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	437.9
	126	ácido (2S,5R)-1-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	441.3
	127	ácido (2S,5R)-1-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	441.3
	128	ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	441.3
20	129	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	500.0
	130	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	500.0
25	131	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	500.0
	132	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(naftalen-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	456.9
30	133	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	442.9
	134	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	422.9
	135	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	490.9
35	136	ácido (2S,5R)-1-(2'-(benciloxi)-[1,1'-bipbenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	513.0
	137	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	499.0
40	138	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	465.0
	139	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-isobutoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	479.0
45	140	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(ciclopropilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	477.0
	141	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(4-fluorobenciloxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	531.0
50	142	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-cloropiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	442.3
	143	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-fluoropiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	425.9
	144	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-cloropiridin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	442.3
55	145	ácido (2S,5R)-1-(4-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	460.3
	146	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-cloropiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	442.3
60	147	ácido (2S,5R)-1-(4-(6-(benciloxi)piridin-3-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	514.0
	148	ácido (2S,5R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	396.8
	149	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(tiofen-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	412.9
65	150	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-ciclohexilbenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	412.9

ES 2 755 332 T3

	Núm. del compuesto	Nombre del compuesto	(M+H) <sup>+</sup>
5	151	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	485.0
	152	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(9-oxo-9H-fluoreno-2-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	432.9
	153	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	485.0
10	154	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	414.9
	156	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-fenoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	422.9
15	157	ácido (2S,5R)-1-(4-bencilbenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	420.9
	158	ácido (2S,5R)-1-(4-benzoilbenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	434.9
	159	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(pirimidin-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	408.9
20	160	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	468.9
	161	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	468.9
	162	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	438.9
25	163	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	451.9
	164	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-morfolinopirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	494.0
30	165	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	492.0
	168	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(ciclohexanocarbonil)pirrolidina-2-carboxílico	336.8
35	169	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-metilpentanoil)pirrolidina-2-carboxílico	324.8
	172	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-metilpiperidin-1-il)-3-nitrobenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	472.9
	173	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-oxopiperidin-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	427.9
40	174	(2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metil-4-morfolinobenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	429.9
	175	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piperidin-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	413.9
	176	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-morfolinobenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	415.9
45	177	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-cianofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	438.9
	178	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-clorofenil)ciclohexanocarbonil)pirrolidina-2-carboxílico	447.4
50	179	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-fenilciclohexanocarbonil)pirrolidina-2-carboxílico	412.9
	184	ácido (2R,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	436.9
	189	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2-fluorofenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico	425.9
55	191	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-metoxi-6-fenilnicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico	437.9
	192	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxifenoxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	452.9
	193	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3-metoxipiridin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	437.9
60	194	ácido (2S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4,4-dimetilpirrolidina-2-carboxílico	465.0
	195	ácido (2S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-metilpirrolidina-2-carboxílico	450.9
65	196	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	436.9
	197	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	431.9

ES 2 755 332 T3

	Núm. del compuesto	Nombre del compuesto	(M+H) <sup>+</sup>
5	198	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	466.9
	199	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	475.8
10	200	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	474.9
	201	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2,2'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	466.9
15	202	ácido (2S,5R)-1-(4'-cloro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	471.3
	203	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-metoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	438.9
	204	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	466.9
20	205	ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxílico	373.4
	206	ácido (2R,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	436.9
25	207	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-fenil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	446.9
	208	(2S,5R)-metil 5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxilato	450.9
30	211	ácido (2S,4S,5R)-5-(2-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	466.9
	217	ácido (2S,4S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxílico	577.1
35	220	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-4-ciano-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	461.9
	221	ácido (2S,3R,5R)-5-(2-clorofenil)-3-ciano-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	461.9
40	224	ácido (2S,5R)-1-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	441.3
	225	ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	471.3
	226	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(2-metoxietoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	481.0
45	227	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metiltiofen-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	426.9
	228	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',6'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	475.8
50	229	ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	471.3
	230	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(pirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	438.9
55	231	ácido (2S,5R)-1-(2'-carbamimidoil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	448.9
	232	ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	420.4
60	233	ácido (2S,5R)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(o-tolil)pirrolidina-2-carboxílico	416.5
	234	ácido (2S,5R)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-metoxifenil)pirrolidina-2-carboxílico	432.5
65	235	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(metoximetil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	450.9

ES 2 755 332 T3

	Núm. del compuesto	Nombre del compuesto	(M+H) <sup>+</sup>
5	236	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	467.9
	237	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	468.9
	238	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metoxipirazin-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	438.9
10	239	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	481.9
	240	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3-metoxipirazin-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	438.9
15	241	ácido (2S,5R)-1-(4-(2-cloro-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	486.4
	242	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	468.9
20	243	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	449.9
	244	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	438.9
	245	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	468.9
25	246	ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(4-(2-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	421.4
	247	ácido (2S,5R)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	452.4
30	248	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	420.9
	249	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	436.9
	251	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-fenilpirazina-2-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	408.9
35	252	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-metoxi-6-(2-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico	467.9
	253	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metoxipirimidin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	438.9
	254	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridazin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	408.9
40	255	ácido (2S,5R)-1-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	397.8
	256	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	488.0
45	257	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-metoxifenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	443.9
	258	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxifenil)piperazine-1-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	444.9
50	259	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-metoxipirimidin-5-il)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	445.9
	260	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-metoxipirimidin-5-il)piperazine-1-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	446.9
55	261	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(4-metilpiperidin-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	458.0
	262	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	458.0
60	263	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	431.9
	264	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-isobutoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	479.0
65	265	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,4-dicloropirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	477.7

ES 2 755 332 T3

	Núm. del compuesto	Nombre del compuesto	(M+H) <sup>+</sup>
5	266	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	498.9
	267	ácido (2S,5R)-1-(4-(2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	473.3
10	268	ácido (2S,3S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-3-metilpirrolidina-2-carboxílico	450.9
	269	ácido (2S,5R)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	451.5
15	270	ácido (2S,5R)-1-(2'-(2-amino-2-oxoetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	479.9
	271	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-(ciclopropilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	477.0
20	272	ácido (2S,5R)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico	402.5
	273	ácido (2S,5R)-5-(3-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	436.9
	274	ácido (2S,5R)-5-(4-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	436.9
25	275	ácido (2S,5R)-5-(3-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	420.4
	276	ácido (2S,5R)-5-(4-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	420.4
30	278	ácido (2S,5R)-4-acetil-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	478.9
	279	ácido (2S,4S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-(metoximetil)pirrolidina-2-carboxílico	481.0
35	280	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	438.9
	281	ácido (2S,5R)-5-ciclohexil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	408.5
	283	ácido (2S,5R)-1-(4-(2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	473.3
40	284	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3-metoxipiridin-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	437.9
	285	ácido (2R,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	420.4
45	286	ácido (2S,5S)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	420.4
	287	ácido (2R,5S)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	420.4
50	288	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	474.9
	289	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	442.9
	290	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	420.9
55	291	ácido (2S,5R)-5-(2,6-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	438.4
	292	ácido (2S,5R)-5-(2,4-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	438.4
60	293	ácido (2S,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	471.3
	294	ácido (2S,5R)-5-isobutil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	382.5
65	295	ácido (2S,5R)-5-isopropil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	368.4
	296	ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(pirimidin-4-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	443.3

ES 2 755 332 T3

	Núm. del compuesto	Nombre del compuesto	(M+H) <sup>+</sup>
5	298	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	454.9
	299	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	454.9
	300	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-etoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	451.9
10	301	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-isopropoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	465.9
	302	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	451.9
15	303	ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	473.3
	304	ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(pirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	443.3
20	305	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-4-ciano-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-3-metilpirrolidina-2-carboxílico	475.9
	306	ácido (2S,4S,5R)-5-(2-clorofenil)-4-ciano-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-metilpirrolidina-2-carboxílico	475.9
25	307	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	466.9
	308	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	466.9
30	309	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',3',4'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	497.0
	310	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',3',6'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	497.0
35	311	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	466.9
	312	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	466.9
40	313	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	449.0
	314	ácido (2S,5R)-1-(2,2'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	450.5
45	315	ácido (2S,5R)-1-(2-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	438.4
	316	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	454.9
50	318	ácido (2S,5R)-5-ciclopentil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	394.5
	319	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-etil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	434.9
	320	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetilpiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	435.9
55	321	ácido (2S,5R)-1-(4-(2,4-bis(benciloxi)pirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	621.1
	322	ácido (2S,5R)-1-([1,1':4',1"-terfenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	483.0
	323	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-propil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	449.0
60	324	ácido (2S,5R)-1-(4'-(terc-butil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	463.0
	325	ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	503.3
65			

ES 2 755 332 T3

	Núm. del compuesto	Nombre del compuesto	(M+H) <sup>+</sup>
5	326	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-(2-metoxifenil)pirazina-2-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	438.9
	327	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(4-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	467.9
10	328	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	467.9
	329	ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	473.3
15	330	ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	472.3
	331	ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	531.5
20	332	ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(5-metoxi-6-(2-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico	451.5
	333	ácido (2S,5R)-1-(1-(benzo[d]oxazol-2-il)piperidina-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	454.9
25	334	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(pirrolidin-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	429.9
	335	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-metoxi-6-(2-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico	467.9
30	336	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-metoxifenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	443.9
	337	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	498.9
35	338	ácido (2S,5R)-5-(2-bromofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	481.4
	339	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	431.9
40	340	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	461.9
	341	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-ciano-2',4'-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	627.9
45	342	ácido (2S,5R)-1-(3'-amino-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	435.9
	343	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metil-3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	514.0
50	344	ácido (2S,5R)-1-(3'-acetamido-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	478.0
	345	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	461.9
55	346	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	445.9
	347	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	467.9
60	348	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	468.9
	349	ácido (2S,5S)-5-isopentil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	396.5
65	350	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	530.0

ES 2 755 332 T3

	Núm. del compuesto	Nombre del compuesto	(M+H) <sup>+</sup>
5	351	ácido (2S,5R)-1-(4'-acetamido-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	494.0
	352	ácido (2S,5R)-1-(3'-carbamimidoil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	448.9
10	353	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-((E)-N'-hidroxicarbamimidoil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	464.9
	354	ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	513.6
15	355	ácido (2S,5R)-5-(2,4-difluorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	469.4
	356	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(5-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	467.9
20	357	ácido (2S,5R)-1-(4'-amino-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	451.9
	358	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',3,6'-trimetoxi-[2,3'-bipiridina]-5-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	498.9
25	359	ácido (2S,5R)-1-(3'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	449.9
	360	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2',3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	491.9
30	361	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-4',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	491.9
	362	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',4',5'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	497.0
35	363	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(cianometil)-4',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	506.0
	364	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',4'-diciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	456.9
40	365	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	449.9
	366	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	484.9
45	367	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-fluorobenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	485.9
	368	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	455.9
50	369	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	506.9
	370	ácido (2S,5R)-1-(1-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	516.4
55	371	ácido (2S,5R)-1-(5'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	445.5
	372	ácido (2S,5R)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-fluorobenzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	469.4
60	373	ácido (2S,5R)-1-(3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	439.4
	374	ácido (2S,5R)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	452.4
65	375	ácido (2S,5R)-1-(3'-carbamoil-4'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	474.9



ES 2 755 332 T3

	Núm. del compuesto	Nombre del compuesto	(M+H) <sup>+</sup>
5	376	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	526.9
	377	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-(morfolinosulfonil)-2-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	608.1
10	378	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-nitro-4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	606.1
	379	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-(N,N-dietilsulfamoil)-2-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	594.1
15	380	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-metil-2-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	472.9
	381	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-ciano-4-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	483.9
20	382	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	458.9
	383	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	476.9
25	384	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	488.9
	385	ácido (2S,5R)-1-(1-(5-cloro-2-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	493.4
30	386	ácido (2S,5R)-5-(2-cianofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	427.5
	387	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	461.9
35	388	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	518.0
	389	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	518.0
40	390	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	449.9
	391	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-ciano-4-(metilsulfonamido)fenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	532.0
45	392	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-ciano-4-metoxifenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	468.9
	393	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-(metilsulfonamido)-4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	575.0
50	394	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	458.9
	395	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-cianofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	438.9
55	396	ácido (2S,5R)-5-(3,5-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	438.4
	397	ácido (2S,5R)-5-(3,4-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	438.4
60	398	ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	438.4
	399	ácido (2S,5R)-5-(2,5-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	438.4
65	400	ácido (2S,5R)-5-([1,1'-bifenil]-2-il)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	478.6

	Núm. del compuesto	Nombre del compuesto	(M+H) <sup>+</sup>
5	401	ácido (2S,5R)-1-(2'-ciano-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	445.5
	402	ácido (2S,5R)-5-(4-cianofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	427.5
10	403	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metil-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	552.0
	404	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-ciano-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	449.9
15	405	ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-5'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	466.3
	406	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	499.9
20	407	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	511.9
	408	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metil-3'-(N-metilmetsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	528.0
25	409	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(N-metilmetsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	544.0
	410	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(5-ciano-2-metoxifenil)-5-metoxinicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico	492.9
30	411	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2,4-dimetoxifenil)-5-metoxinicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico	497.9
	412	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2,4-dimetoxifenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico	467.9
35	413	ácido (2S,5R)-1-(2'-ciano-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	483.4
	414	ácido (2S,5R)-1-(3'-ciano-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	433.4
40	415	ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-5'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	449.9
	416	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)-3-fluorobenzoil)pirrolidina-2-carboxílico	486.9
45	417	ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metil-3'-(N-metilmetsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	511.6
	418	ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(N-metilmetsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	527.6
50	419	ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4,6-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	468.9
	420	ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	470.4
55	421	ácido (2S,5R)-1-(5'-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2,3-difluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	447.4
	422	ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(metsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	531.5
60	423	ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(2'-metil-3'-(metsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	515.5
	424	ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metil-3'-(metsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico	497.6
65	425	ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(4-(2-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico	439.4

Núm. del compuesto	Nombre del compuesto	(M+H) <sup>+</sup>	
5	426	ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(3-metoxi-4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico	470.4
	427	ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(3-metoxi-4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico	452.4
10	428	ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico	470.4
	429	ácido (2S,5R)-1-(5'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2,3-difluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	463.4
15	430	ácido (2S,5R)-1-(5'-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	429.5
	431	ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)-3-fluorobenzoi)pirrolidina-2-carboxílico	488.4
20	432	ácido (2S,5R)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)-3-fluorobenzoi)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico	470.4

Los compuestos de la Tabla 1 se nombraron usando ChemDraw Ultra 12 adquirido de CambridgeSoft (Cambridge, MA, USA).

25 Los compuestos de Fórmula la-1b' pueden prepararse de diferentes maneras con las reacciones conocidas por el experto en la técnica. Los esquemas de reacción como se describe en la sección de ejemplos ilustran, a modo de ejemplo, diferentes enfoques posibles.

#### Aplicaciones

30 La enfermedad inflamatoria puede seleccionarse, sin limitarse a las seleccionadas del grupo que consiste en artritis reumatoide; enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) que incluye pero sin limitarse a enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y colitis; enfermedad de Paget; osteoporosis; mieloma múltiple; uveítis; leucemia mielógena aguda y crónica; destrucción de células  $\beta$  pancreáticas; espondilitis reumatoide; osteoartritis; artritis gotosa y otras afecciones de artritis; gota; síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS); enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; silicosis; sarcoidosis pulmonar; psoriasis; rinitis; anafilaxis; dermatitis de contacto; pancreatitis; asma; degeneración muscular; caquexia como caquexia secundaria a infección o malignidad, caquexia secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida; síndrome de Reiter; diabetes tipo I; enfermedad de resorción ósea; reacción injerto contra huésped; lesión por isquemia reperfusión; trauma cerebral; esclerosis múltiple; malaria cerebral; sepsis; choque séptico; síndrome de choque tóxico; choque endotóxico; sepsis gramnegativa; fiebre y mialgias debido a infecciones como la gripe; pirosis. Más particularmente, la enfermedad inflamatoria puede seleccionarse, sin limitarse a las del grupo que consiste en artritis reumatoide; enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) que incluye pero sin limitarse a enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y colitis; enfermedad de Paget; osteoporosis; mieloma múltiple; uveítis; leucemia mielógena aguda y crónica; destrucción de células  $\beta$  pancreáticas; espondilitis reumatoide, osteoartritis; artritis gotosa y otras afecciones de artritis; gota; síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS); enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; silicosis; sarcoidosis pulmonar; psoriasis; rinitis; anafilaxis; dermatitis de contacto; pancreatitis; asma; degeneración muscular; caquexia como caquexia secundaria a infección o malignidad, caquexia secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida; síndrome de Reiter; enfermedad de resorción ósea; reacción injerto contra huésped; lesión por isquemia reperfusión; trauma cerebral; esclerosis múltiple; malaria cerebral; sepsis; choque séptico; síndrome de choque tóxico; choque endotóxico; sepsis gramnegativa; fiebre y mialgias debido a infecciones como la gripe; y pirosis.

Aún más particularmente, la enfermedad inflamatoria puede seleccionarse, sin limitarse a las del grupo que consiste en artritis reumatoide; artritis gotosa y otras afecciones de artritis; enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) que incluye pero sin limitarse a enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y colitis.

55 Aún más particularmente, la enfermedad inflamatoria puede seleccionarse, sin limitarse a las seleccionadas del grupo que consiste en artritis reumatoide; enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) que incluye pero sin limitarse a enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y colitis.

60 En una ,modalidad, las enfermedades inflamatorias son enfermedades o estados de enfermedad mediadas por TNF, IL-1, IL-6, y/o IL-8.

El paciente que recibe el tratamiento/medicamento de acuerdo con la invención es un animal de sangre caliente, más preferentemente un humano.

La invención también proporciona compuestos para usar en un método para retrasar en un paciente el inicio de una enfermedad inflamatoria, que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este a un paciente que lo necesite. La enfermedad inflamatoria, seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide; enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) que incluye pero sin limitarse a enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y colitis; enfermedad de Paget; osteoporosis; mieloma múltiple; uveítis; leucemia mielógena aguda y crónica; destrucción de células  $\beta$  pancreáticas; espondilitis reumatoide; osteoartritis; artritis gotosa y otras afecciones de artritis; gota; síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS); enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; silicosis; sarcoidosis pulmonar; psoriasis; rinitis; anafilaxis; dermatitis de contacto; pancreatitis; asma; degeneración muscular; caquexia como caquexia secundaria a infección o malignidad, caquexia secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida; síndrome de Reiter; diabetes tipo I; enfermedad de resorción ósea; reacción injerto contra huésped; lesión por isquemia reperusión; trauma cerebral; esclerosis múltiple; malaria cerebral; sepsis; choque séptico; síndrome de choque tóxico; choque endotóxico; sepsis gramnegativa; fiebre y mialgias debido a infecciones como la gripe; pirosis, que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de estos para un paciente que lo necesite. Más particularmente, la enfermedad inflamatoria puede ser, sin limitarse a esto, seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide; enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) que incluye pero sin limitarse a enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y colitis; enfermedad de Paget; osteoporosis; mieloma múltiple; uveítis; leucemia mielógena aguda y crónica; destrucción de células  $\beta$  pancreáticas; espondilitis reumatoide, osteoartritis; artritis gotosa y otras afecciones de artritis; gota; síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS); enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; silicosis; sarcoidosis pulmonar; psoriasis; rinitis; anafilaxis; dermatitis de contacto; pancreatitis; asma; degeneración muscular; caquexia como caquexia secundaria a infección o malignidad, caquexia secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida; síndrome de Reiter; enfermedad de resorción ósea; reacción injerto contra huésped; lesión por isquemia reperusión; trauma cerebral; esclerosis múltiple; malaria cerebral; sepsis; choque séptico; síndrome de choque tóxico; choque endotóxico; sepsis gramnegativa; fiebre y mialgias debido a infecciones como la gripe; y pirosis.

Aún más particularmente, la enfermedad inflamatoria puede ser, sin limitarse a esto, seleccionada del grupo que consiste en del grupo que consiste en artritis reumatoide; artritis gotosa y otras afecciones de artritis; enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) que incluye pero sin limitarse a enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y colitis.

Aún más particularmente, la enfermedad inflamatoria puede ser, sin limitarse a esto, seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide; enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) que incluye pero sin limitarse a enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y colitis.

En una modalidad, las enfermedades inflamatorias son enfermedades o estados de enfermedad mediadas por TNF, IL-1, IL-6, y/o IL-8.

El paciente que recibe el tratamiento para retrasar la aparición de una enfermedad inflamatoria de acuerdo con la invención es preferentemente un animal de sangre caliente, más preferentemente un humano.

La invención proporciona además un compuesto de Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este para usar en retrasar la aparición de una enfermedad inflamatoria. La enfermedad inflamatoria puede ser, sin limitarse a esto, seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide; enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) que incluye pero sin limitarse a enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y colitis; enfermedad de Paget; osteoporosis; mieloma múltiple; uveítis; leucemia mielógena aguda y crónica; destrucción de células  $\beta$  pancreáticas; espondilitis reumatoide; osteoartritis; artritis gotosa y otras afecciones de artritis; gota; síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS); enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; silicosis; sarcoidosis pulmonar; psoriasis; rinitis; anafilaxis; dermatitis de contacto; pancreatitis; asma; degeneración muscular; caquexia como caquexia secundaria a infección o malignidad, caquexia secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida; síndrome de Reiter; diabetes tipo I; enfermedad de resorción ósea; reacción injerto contra huésped; lesión por isquemia reperusión; trauma cerebral; esclerosis múltiple; malaria cerebral; sepsis; choque séptico; síndrome de choque tóxico; choque endotóxico; sepsis gramnegativa; fiebre y mialgias debido a infecciones como la gripe; pirosis. Más particularmente, la enfermedad inflamatoria puede ser, sin limitarse a esto, seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide; enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) que incluye pero sin limitarse a enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y colitis; enfermedad de Paget; osteoporosis; mieloma múltiple; uveítis; leucemia mielógena aguda y crónica; destrucción de células  $\beta$  pancreáticas; espondilitis reumatoide, osteoartritis; artritis gotosa y otras afecciones de artritis; gota; síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS); enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; silicosis; sarcoidosis pulmonar; psoriasis; rinitis; anafilaxis; dermatitis de contacto; pancreatitis; asma; degeneración muscular; caquexia como caquexia secundaria a infección o malignidad, caquexia secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida; síndrome de Reiter; enfermedad de resorción ósea; reacción injerto contra huésped; lesión por isquemia reperusión; trauma cerebral; esclerosis múltiple; malaria cerebral; sepsis; choque séptico; síndrome de choque tóxico; choque endotóxico; sepsis gramnegativa; fiebre y mialgias debido a infecciones como la gripe; pirosis.

Aún más particularmente, la enfermedad inflamatoria puede ser, sin limitarse a esto, seleccionada del grupo que consiste en del grupo que consiste en artritis reumatoide; artritis gotosa y otras afecciones de artritis; enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) que incluye pero sin limitarse a enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y colitis.

Aún más particularmente, la enfermedad inflamatoria puede ser, sin limitarse a esto, seleccionada del grupo que consiste en artritis reumatoide; enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) que incluye pero sin limitarse a enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y colitis.

5 En una modalidad, las enfermedades inflamatorias son enfermedades o estados de enfermedad mediadas por TNF, IL-1, IL-6, y/o IL-8.

El paciente que recibe el medicamento para retrasar la aparición de una enfermedad inflamatoria de acuerdo con la invención es preferentemente un animal de sangre caliente, más preferentemente un humano.

10

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención, se proporcionan compuestos para usar en un método para modular actividad del receptor GPR43, en un paciente que tiene enfermedad(es) inflamatoria(s), preferentemente un animal de sangre caliente, y aún más preferentemente un humano, que necesita ese tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva del compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

15

De acuerdo con una modalidad los compuestos de la invención, sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables pueden administrarse como parte de una terapia combinada. Por lo tanto, se incluyen dentro del alcance de la presente invención modalidades que comprenden la administración conjunta de, y composiciones y medicamentos que contienen, además de un compuesto de la presente invención, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este como ingrediente activo, agentes terapéuticos adicionales y/o ingredientes activos. Dichos regímenes farmacológicos múltiples, a menudo denominados terapia combinada, se pueden usar en el tratamiento y/o la prevención de cualquiera de las enfermedades o afecciones mediadas por la modulación asociada con el receptor GPR43, particularmente artritis reumatoide; enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) que incluye pero sin limitarse a enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y colitis; enfermedad de Paget; osteoporosis; mieloma múltiple; uveítis; leucemia mielógena aguda y crónica; destrucción de células  $\beta$  pancreáticas; espondilitis reumatoide; osteoartritis; artritis gotosa y otras afecciones de artritis; gota; síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS); enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; silicosis; sarcoidosis pulmonar; psoriasis; rinitis; anafilaxis; dermatitis de contacto; pancreatitis; asma; degeneración muscular; caquexia como caquexia secundaria a infección o malignidad, caquexia secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida; síndrome de Reiter; diabetes tipo I; enfermedad de resorción ósea; reacción injerto contra huésped; lesión por isquemia reperfusión; trauma cerebral; esclerosis múltiple; malaria cerebral; sepsis; choque séptico; síndrome de choque tóxico; choque endotóxico; sepsis gramnegativa; fiebre y mialgias debido a infecciones como la gripe; pirosis. El uso de tales combinaciones de agentes terapéuticos es especialmente pertinente con respecto al tratamiento de la lista de enfermedades mencionadas anteriormente dentro de un paciente que necesita tratamiento o uno en riesgo de convertirse en tal paciente.

20

Además del requisito de eficacia terapéutica, que puede requerir el uso de agentes activos además del agonista GPR43 o compuestos agonistas parciales de Fórmula Ia-1b' o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de estos, puede haber razones adicionales que obliguen a recomendar el uso de combinaciones de medicamentos que involucren ingredientes activos que representen una terapia complementaria, es decir, que complementen y suplementen la función realizada por el agonista del receptor GPR43 o compuestos agonistas parciales de la presente invención. Los agentes terapéuticos suplementarios adecuados usados para el tratamiento auxiliar incluyen fármacos que, en lugar de tratar directamente o prevenir una enfermedad o afección mediada por o asociada con la modulación del receptor GPR43, tratan enfermedades o afecciones que resultan directamente de o acompañan indirectamente la enfermedad o afección modulada por el receptor GPR43 básica o subyacente.

25

Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención y los compuestos de Fórmula Ia-1b' o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de estos se pueden emplear en forma de monoterapia, pero dichas composiciones y compuestos también se pueden usar en forma de terapia múltiple en la que uno o más compuestos de Fórmula Ia-1b' o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables se administran conjuntamente en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos tales como los descritos en detalle más adelante en la presente.

30

Los ejemplos de otros ingredientes activos que pueden administrarse en combinación con un compuesto de Fórmula Ia-1b' o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y administrado por separado o en la misma composición farmacéutica, incluye pero no se limita a:

35

(i) agentes antiinflamatorios, incluidos los esteroides (corticosteroides, como los glucocorticoides),  
 (ii) fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS) (es decir Asacol, Pentasa) e inhibidores de NF $\alpha$  como Remicade, Enbrel y anticuerpo monoclonal específico de TNF como Humira. Otro ejemplo de NSAIDS son los mencionados a continuación, pero no se limitan a:

40

(a) salicilatos (como aspirina, metil salicilato, diflunisal, benorilato, faislamina, amoxiciprin);  
 (b) ácidos arilalcanoicos (como diclofenaco, indometacina, sulindaco, ácidos 2-arilpropiónicos);  
 (c) profenos (como carprofeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, loxoprofeno, ácido tiaprofénico);  
 (d) ácidos N-arilntranfílicos (como ácidos fenámicos, ácido mefenámico, ácido meclofenámico);

45

- (e) Derivados de pirazolidina (como fenilbutazona, oxifenilbutazona);  
 (f) Oxicams (como piroxicam, meloxicam);  
 (g) Coxibs (como celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib); sulfonanilidas (como nimesulida);  
 5 (h) Inhibidores de la lipoxigenasa (como baicaleína, ácido cafeico, esculetin, gosipol, ácido nordihidroguaiarético, flubiprofeno, ácido nordihidroguaiarético, ácido eicosatrienoico, 5-hidroxi-eicosatetraenoico (HETE), lactona, 5(S)-HETE, ácido eicosatetraenoico);  
 (i) Derivados de macrólidos (como derivados de 9-(S)-dihidroeritromicina);  
 (j) Péptido antiinflamatorio (antiflaminas) (como péptidos derivados de proteínas de vesículas seminales, péptidos de unión a selectina, péptidos catiónicos basados en proteínas que aumentan la permeabilidad bactericida, péptidos  
 10 derivados de IL-2);  
 (k) Citoquinas antiinflamatorias (como antagonista del receptor de IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, e IL-13);  
 (l) Inhibidores de citocinas proinflamatorias (como factor de necrosis tumoral alfa, IL-18);  
 (m) Galectinas (como galectina-1);  
 15 (n) Anticuerpos que neutralizan moléculas/citocinas de señalización proinflamatorias, como anticuerpos contra TNF-alfa, IL-1, etc; y  
 (o) Estatinas.

Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable no solo con otro compuesto activo sino también con dos o más compuestos activos.

En las combinaciones de modalidades descritas anteriormente de la presente invención; el compuesto de Fórmula 1a-1b', una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y otros agentes activos terapéuticos pueden administrarse en términos de formas de dosificación, ya sea por separado o en conjunto entre sí, y en términos de su tiempo de administración, ya sea en serie o simultáneamente. Por lo tanto, la administración de un agente componente puede ser anterior a, concurrente con o posterior a la administración del(de los) otro(s) agente(s) componente(s).

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas para tratar y/o prevenir el desarrollo o para retrasar la aparición de una enfermedad inflamatoria, que comprenden un compuesto de Fórmula 1a-1b' o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un portador, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. Como se indicó anteriormente, la invención también cubre composiciones farmacéuticas que contienen, además de un compuesto de la presente invención, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este como ingrediente activo, agentes terapéuticos adicionales y/o ingredientes activos.

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

Generalmente, los compuestos de la invención puede formularse como una preparación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y al menos un portador, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

Por medio de ejemplos no limitantes, dicha formulación puede estar en una forma adecuada para administración oral, para administración parenteral (tal como por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea o infusión intravenosa), para administración tópica (incluyendo ocular), para administración por inhalación, por un parche cutáneo, por un implante, por un supositorio, etc. Las formas de administración adecuadas de este tipo, que - pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas, en dependencia de la forma de administración, así como los métodos y portadores, diluyentes y excipientes para su uso en la preparación de estos, serán evidentes para el experto; se hace referencia a la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

Algunos ejemplos preferidos, pero no limitativos de tales preparaciones incluyen tabletas, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, pomadas, cremas, lociones, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, gotas, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles (que generalmente se reconstituyen antes del uso) para administración como un bolo y/o para administración continua, que pueden formularse como portadores, excipientes y diluyentes que son adecuados per se para esas formulaciones, tales como lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, polietilén glicol, celulosa, agua (estéril), metilcelulosa, metil- y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio, aceites comestibles, aceites vegetales y aceites minerales o mezclas adecuadas de estos. Las formulaciones pueden contener opcionalmente otras sustancias que se usan comúnmente en formulaciones farmacéuticas, como agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes dispersantes, desintegrantes, agentes de carga, rellenos, agentes conservantes,

agentes edulcorantes, agentes saborizantes, reguladores de flujo, agentes de liberación, etc. Las composiciones pueden formularse también para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del(de los) compuesto(s) activo(s) contenido(s) en ellas.

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

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

#### Definiciones

20 Las definiciones y explicaciones a continuación son para los términos tal como se usan en toda la solicitud, incluyendo tanto la descripción como las reivindicaciones.

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

25 Cuando los grupos pueden estar sustituidos, los grupos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes, y específicamente con uno, dos o tres sustituyentes. Los sustituyentes pueden seleccionarse, pero no se limitan a, por ejemplo, el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, amido, carboxi, amino, ciano haloalcoxi y haloalquilo.

30 Como se usa en la presente descripción los términos "alquilo, arilo, o cicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con..." o "alquilo, arilo, o cicloalquilo, opcionalmente sustituido con..." abarca "alquilo opcionalmente sustituido con...", "arilo opcionalmente sustituido con..." y "cicloalquilo opcionalmente sustituido con...".

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

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

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

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

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

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

65

El término "haloalquilo" solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo que tiene el significado como se definió anteriormente en donde uno o más hidrógenos son reemplazados con un halógeno como se definió anteriormente. Los ejemplos no limitantes de los radicales haloalquilo incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo y similares.

El término "cicloalquilo" como se usa en la presente descripción es un grupo alquilo cíclico, es decir, un grupo hidrocarbilo monovalente, saturado, o insaturado que tiene 1 o 2 estructuras cíclicas. Cicloalquilo incluye grupos hidrocarbilos monocíclicos o bicíclicos. Los grupos cicloalquilo pueden comprender 3 o más átomos de carbono en el anillo y generalmente, de acuerdo a esta invención comprende de 3 a 10, más preferentemente de 3 a 8 átomos de carbono aún más preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen pero sin limitarse a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y el ciclopropilo es particularmente preferido.

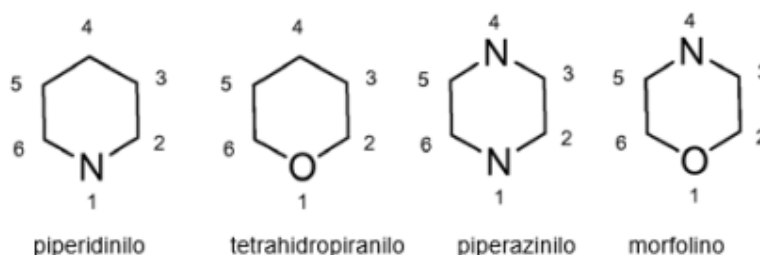
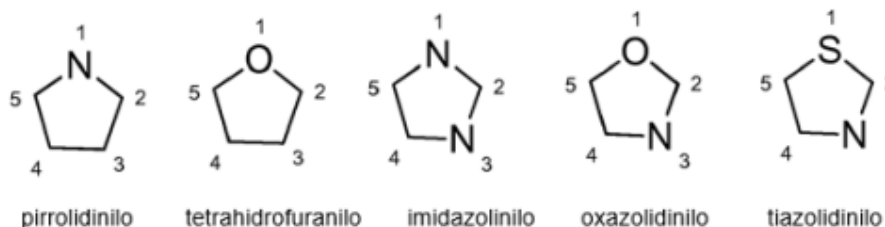
Cuando el sufijo "eno" se usa junto con un grupo cíclico, se entiende que el grupo cíclico como se define en la presente descripción tiene dos enlaces simples como puntos de unión a otros grupos.

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

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

Los términos "heterociclilo", "heterocicloalquilo" o "heterociclo" como se usa en la presente descripción por sí mismo o como parte de otro grupo se refieren a grupos cíclicos no aromáticos, completamente saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, monocíclicos de 3 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros, o que contienen un total de 3 a 10 átomos en el anillo) que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno pueden opcionalmente cuaternizarse. Cualquiera de los átomos de carbono del grupo heterocíclico puede estar sustituido por oxo (por ejemplo, piperidona, pirrolidinona). El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo, donde la valencia lo permita. Los anillos de heterociclos de múltiples anillos pueden fusionarse, puentearse y/o unirse a través de uno o más átomos espiro. Los grupos heterocíclicos ilustrativos no limitantes incluyen oxetanilo, piperidinilo, azetidino, 2-imidazolinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, 3H-indolilo, indolinilo, isoindolinilo, 2-oxopiperazinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, 2-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, tetrahidro-2H-piranilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, 2,5-dioximidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolin-1-ilo, tetrahidroisoquinolin-2-ilo, tetrahidroisoquinolin-3-ilo, tetrahidroisoquinolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilsulfóxido, tiomorfolin-4-ilsulfona, 1,3-dioxolanilo, 1,4-oxatiano, 1H-pirrolizino, tetrahidro-1,1-dioxotiofenilo, N-formilpiperazinilo, y morfolin-4-ilo.

Los átomos del anillo de los restos heterociclilo y heterociclileno se enumeran de acuerdo al esquema a continuación





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

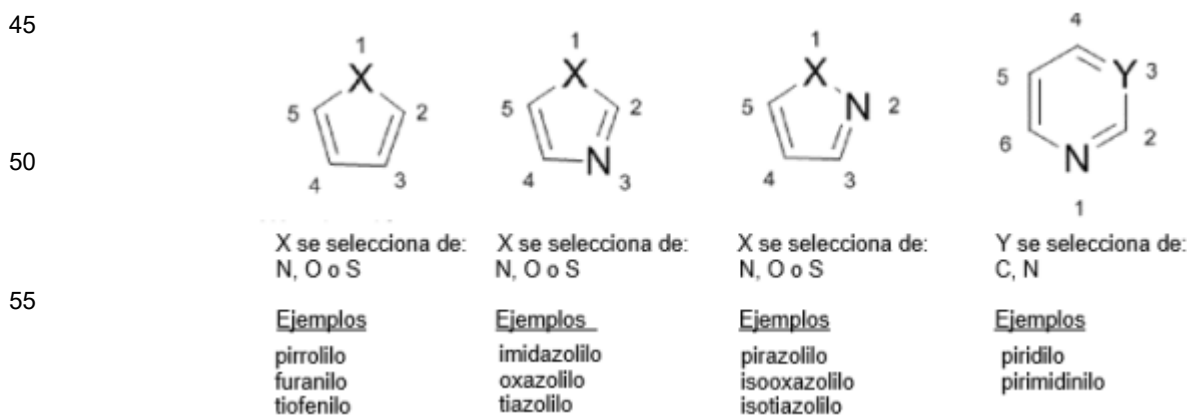
El término "arileno" como se usa en la presente descripción está destinado a incluir sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos divalentes tales como fenileno, bifenilileno, naftileno, indenileno, pentalenileno, azulenileno y similares. Arileno también está destinado a incluir los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas carbocíclicos enumerados anteriormente. Los ejemplos no limitantes de tales derivados parcialmente hidrogenados son 1,2,3,4-tetrahidronaftileno, 1,4-dihidronaftileno y similares.

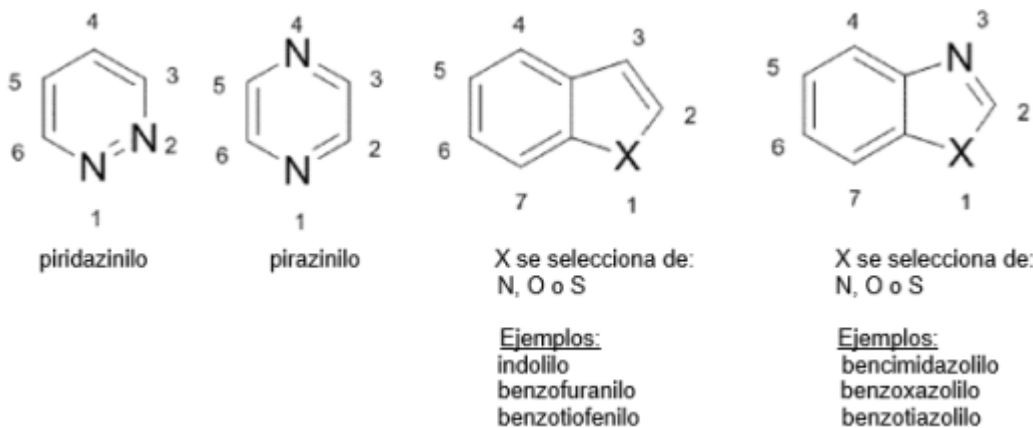
El término "arilalquilo" o "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado donde un carbono está unido a un anillo de arilo. Los ejemplos no limitantes de aralquilo comprenden bencilo, fenetilo, (naftalen-1-il) o (naftalen-2-il)metilo. Cuando un grupo aralquilo está sustituido, el o los sustituyentes están unidos en el grupo alquilo o en el anillo arilo. Un "aralquilo de x miembros" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado donde un carbono está unido a un anillo de arilo de x miembros. Cuando al menos un átomo de carbono en un grupo arilo se reemplaza con un heteroátomo, el anillo resultante se denomina en la presente descripción como un anillo heteroarilo.

El término "heteroarilo" como se usa en la presente descripción por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere pero no se limita a anillos aromáticos de 5 a 12 átomos de carbono o sistemas de anillos que contienen de 1 a 2 anillos que están fusionados o unidos covalentemente, típicamente que contienen de 5 a 6 átomos; al menos uno de los cuales es aromático, en el que uno o más átomos de carbono en uno o más de estos anillos se reemplazan por átomos de oxígeno, nitrógeno y/o azufre donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente. Los anillos pueden fusionarse con un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicilo. Los ejemplos no limitantes del heteroarilo, incluyen: furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, tiatriazolilo, piridinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazinilo, dioxinilo, tiazinilo, triazinilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, tieno[3,2-b]furanilo, tieno[3,2-b]tiofenilo, tieno[2,3-d][1,3]tiazolilo, tieno[2,3-d]imidazolilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, indolilo, indolizínilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,2-benzisoxazolilo, 2,1-benzisoxazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 2,1-benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,2,3-benzothiadiazolilo, 2,1,3-benzothiadiazolilo, tienopiridinilo, purinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 1,3-benzodioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo.

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

Los átomos del anillo de restos heteroarilo o heteroarileno están numerados en el esquema a continuación:





5

10

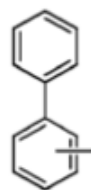
15

20

El término "biarilo" como se usa en la presente descripción designa dos restos arilos como se definen en la presente descripción unidos mediante un enlace simple. Los ejemplos no limitantes de los restos biarilo incluyen bifenilo.

25

30

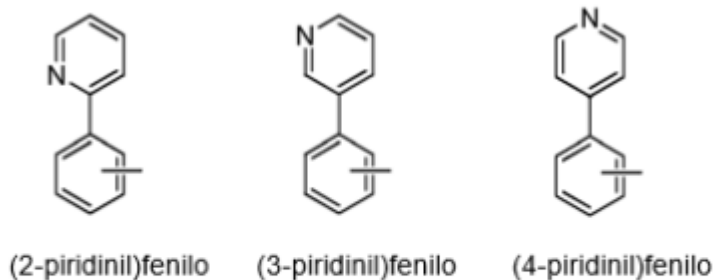


bifenilo

El término "heterobiarilo" como se usa en la presente descripción designan dos restos heteroarilo como se define en la presente o un resto heteroarilo y un resto arilo como se define en la presente unido mediante un enlace simple. Los ejemplos no limitantes de tales restos heterobiarilo incluyen piridinilfenilo, que pretende incluir (2-piridinil)fenilo, (3-piridinil)fenilo y (4-piridinil)fenilo, bipyridinilo.

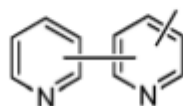
40

45



50

55



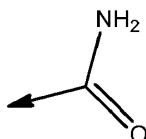
bipiridinilo

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

60

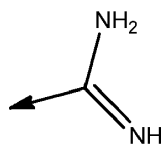
El término "carbamoilo" como se usa en la presente descripción significa un grupo de fórmula

65



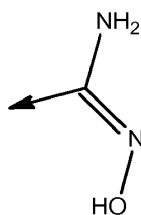
en donde la flecha define el punto de unión.

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



en donde la flecha define el punto de unión.

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



en donde la flecha define el punto de unión.

25

Los compuestos de Fórmula Ia-1b' y subfórmula de estos contienen al menos un centro asimétrico y por lo tanto pueden existir como diferentes formas estereoisoméricas. Por consiguiente, la presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles e incluye no solo compuestos racémicos sino también los enantiómeros individuales y sus mezclas no racémicas. Cuando se desea un compuesto como un enantiómero único, puede obtenerse por síntesis estereoespecífica, por resolución del producto final o cualquier producto intermedio conveniente, o por métodos cromatográficos quirales como se conocen en la técnica. La resolución del producto final, un producto intermedio, o un material de partida puede realizarse por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Ver, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley- Interscience, 1994), incorporado como referencia con respecto a la estereoquímica.

30

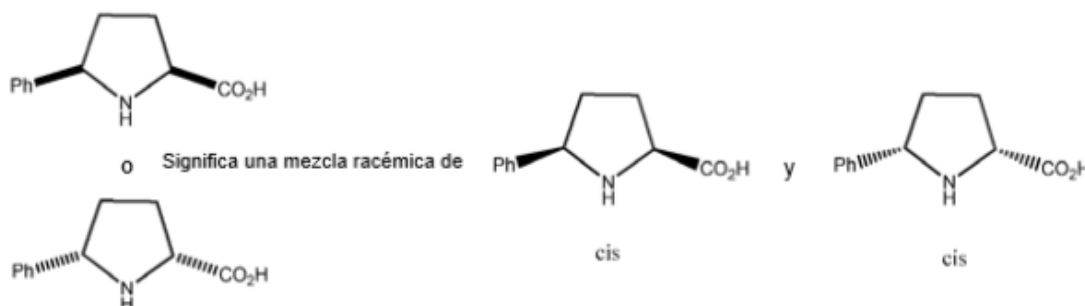
35

Los enlaces de un carbono asimétrico en los compuestos de la presente invención pueden representarse usando una línea sólida (—), una línea en zigzag (~~~~~), una cuña sólida (▲), o una cuña punteada (·····), una barra sólida (▬) o una barra punteada (▬·····). El uso de una línea continua para representar enlaces de un átomo de carbono asimétrico es para indicar que todos los estereoisómeros posibles deben incluirse, a menos que esté claro por el contexto que se pretende un estereoisómero específico. El uso de una cuña sólida o punteada para representar enlaces de un átomo de carbono asimétrico es para indicar que solo el estereoisómero mostrado está destinado a ser incluido.

40

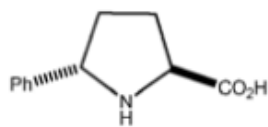
45

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

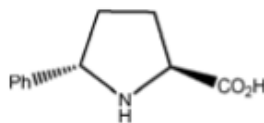


de manera similar,

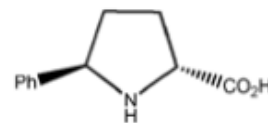
5



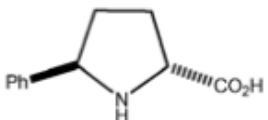
o Significa una mezcla racémica de



y



10



15

20

25

Los compuestos de la invención pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula 1a-1b' incluyen las sales básicas y de adición de ácido de estos. Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen el acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrocloreuro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y sales de xinofoato. Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen el aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina, 2-(dietilamino)etanol, etanolamina, morfolina, 4-(2-hidroxi)etil)morfolina y sales de zinc. También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen hidrocloreuro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, bisulfato/sulfato, nitrato, citrato y acetato.

30

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

35

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula 1a-1b' pueden prepararse por uno o más de estos métodos:

40

- (i) haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula 1a-1b' con el ácido deseado;
- (ii) haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula 1a-1b' con la base deseada;
- (iii) eliminando un grupo protector ácido o base lábil de un precursor adecuado del compuesto de Fórmula 1a-1b' o por apertura del anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido deseado; o
- (iv) convirtiendo una sal del compuesto de Fórmula 1a-1b' a otro por reacción con un ácido apropiado por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

45

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

50

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

55

Todas las referencias a compuestos de Fórmula 1a-1b' incluyen referencias a sales, solvatos, complejos multicomponentes y cristales líquidos de estos.

60

Los compuestos de la invención incluyen los compuestos de Fórmula 1a-1b' como se definió anteriormente, incluyendo todos los polimorfos y sus hábitos cristalinos, sus isómeros (incluidos los isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) y los compuestos de Fórmula 1a-1b' marcados isotópicamente.

60

Además, aunque generalmente, con respecto a las sales de los compuestos de la invención, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables, se debe tener en cuenta que la invención en su sentido más amplio también incluía sales no farmacéuticamente aceptables, que pueden usarse, por ejemplo, en el aislamiento y/o purificación de los compuestos de la invención. Por ejemplo, las sales formadas con ácidos o bases ópticamente activos pueden usarse para formar sales diastereoisoméricas que pueden facilitar la separación de isómeros ópticamente activos de los compuestos de Fórmula 1a-1b' anteriores.

65

- El término "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente, más preferentemente un humano, quién/a quién está esperando recibir atención médica o será objeto de un procedimiento médico.
- 5 El término "humano" se refiere al sujeto de ambos sexos y cualquier etapa de desarrollo (es decir, neonato, lactante, juvenil, adolescente, adulto).
- Los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento, como se usa en la presente descripción, están destinados a aliviar o abrogar una afección o enfermedad y/o sus síntomas acompañantes.
- 10 Los términos "previene", "prevenir" y "prevención", como se usa en la presente descripción, se refieren a un método para retrasar o impedir el inicio de una afección o enfermedad y/o sus síntomas acompañantes, impedir que un paciente adquiera una afección o enfermedad, o reducir el riesgo de un paciente de contraer una afección o enfermedad.
- 15 El término "cantidad terapéuticamente efectiva" (o más simplemente una "cantidad efectiva") como se usa en la presente descripción se refiere a la cantidad de agente activo o ingrediente activo (por ejemplo, agonista o agonista parcial de GPR43) que es suficiente para lograr el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el individuo al que se administra.
- 20 El término "administración", o una variante de este (por ejemplo, "administrar"), significa proporcionar el agente activo o ingrediente activo (por ejemplo, un agonista o agonista parcial de GPR43), solo o como parte de una composición farmacéuticamente aceptable, al paciente quien/al cual la afección, síntoma o enfermedad se debe tratar o prevenir.
- Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que los ingredientes de una composición farmacéutica son compatibles entre sí y no perjudiciales para el paciente.
- 25 El término "agonista" como se usa en la presente descripción significa un ligando que activa una respuesta intracelular cuando se une a un receptor. Un agonista de acuerdo con la invención puede promover la internalización de un receptor de la superficie celular de manera que la concentración de la superficie celular de un receptor disminuya o se elimine.
- 30 El término "agonista parcial" como se usa en la presente descripción significa un agonista que no puede inducir la activación máxima de un receptor, independientemente de la cantidad de compuesto aplicado en el receptor.
- 35 El término "vehículo farmacéutico" como se usa en la presente descripción significa un vehículo o medio inerte usado como disolvente o diluyente en el que el agente farmacéuticamente activo se Fórmula y/o administra. Ejemplos no limitativos de vehículos farmacéuticos incluyen cremas, geles, lociones, soluciones y liposomas.
- 40 Como se usa en la presente descripción el término "enfermedades inflamatorias" son las relacionados con, caracterizadas por, que causan, como resultado de o ser afectadas por la inflamación. Esas enfermedades inflamatorias incluyen pero no se limitan a artritis reumatoide; enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) que incluye pero sin limitarse a enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y colitis; enfermedad de Paget; osteoporosis; mieloma múltiple; uveítis; leucemia mielógena aguda y crónica; destrucción de células  $\beta$  pancreáticas; espondilitis reumatoide; osteoartritis; artritis gotosa y otras afecciones de artritis; gota; síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS); enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; silicosis; sarcoidosis pulmonar; psoriasis; rinitis; anafilaxis; dermatitis de contacto; pancreatitis; asma; degeneración muscular; caquexia como caquexia secundaria a infección o malignidad, caquexia secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida; síndrome de Reiter; diabetes tipo I; enfermedad de resorción ósea; reacción injerto contra huésped; lesión por isquemia reperusión; trauma cerebral; esclerosis múltiple; malaria cerebral; sepsis; choque séptico; síndrome de choque tóxico; choque endotóxico; sepsis gramnegativa; fiebre y mialgias debido a infecciones como la gripe; pirois.
- 45 Como se usa en la presente descripción el término "citocina" se refiere a cualquier polipéptido secretado que afecta las funciones de las células y es una molécula que modula las interacciones entre las células en la respuesta inmune, inflamatoria o hematopoyética. Los ejemplos de citoquinas incluyen, entre otros, Interleucina 1 (IL-1), preferentemente IL-1 $\beta$ , Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 8 (IL-8) y Factor de necrosis tumoral, preferentemente TNF- $\alpha$ .
- 50 Como se usa en la presente descripción, el término "enfermedades o estados de enfermedad mediadas por TNF, IL-1, IL-6, y/o IL-8" significa todos los estados de enfermedad en donde TNF, IL-1, IL-6, y/o IL-8 juega un papel, ya sea directamente como TNF, IL-1, IL-6, y/o IL-8 en sí, o por TNF, IL-1, IL-6, y/o IL-8 induciendo que se libere otra citocina. Por ejemplo, un estado de enfermedad en el que IL-1 desempeña un papel importante, pero en el que la producción de, o la acción de IL-1 es un resultado de TNF, se consideraría mediada por TNF.
- 55 La presente invención se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos pretenden ser representativos de modalidades específicas de la invención, y no pretenden limitar el alcance de la invención.
- Ejemplos de química
- 60 Todas las temperaturas se expresan en °C y todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente (RT) a menos que se indique lo contrario.
- 65

La cromatografía analítica de capa fina (TLC) se usó para monitorear reacciones, establecer condiciones de cromatografía rápida y verificar la pureza de los productos intermedios o productos finales. Las placas de TLC usadas fueron lámina de aluminio Merck TLC con gel de sílice F<sub>254</sub>. Las placas de TLC se revelaron usando irradiación ultravioleta (longitud de onda = 254 nm) un reactivo de aerosol verde TA o bromocresol un 0.1 % en propan-2-ol o revelador de KMnO<sub>4</sub>(KMnO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, H<sub>2</sub>O) con calentamiento a 160 °C.

Los espectros de HPLC-MS se obtuvieron en LCMS Agilent usando ionización por electrospray (ESI). El instrumento Agilent incluye un automuestreador 1200, una bomba binaria 1100, un detector 1100 de longitud de onda 5 y un cuadrupolo simple Serie 6100. La columna usada fue una C18 XBridge.

El eluyente fue una mezcla de solución A (0.1 % TFA en H<sub>2</sub>O) y solución B (0.1 % TFA en ACN). Los gradientes usados son los siguientes: gradiente A (caracterización de productos intermedios): condiciones iniciales mantenidas de solución B al 5 % por 1 min, aumentado linealmente a solución B al 95 % en 4 min, mantenidas a 95 % durante 1 min, regreso a las condiciones iniciales en 0.5 min y mantenidas por 1 min; gradiente B (caracterización de ejemplos): condiciones iniciales mantenidas de 5 % solución B por 1 min, aumentado linealmente a 60 % en 10 min, aumentado linealmente a 95 % en 0.5 min, mantenidas a 95 % durante 3 min, regreso a las condiciones iniciales en 0.5 min y mantenidas por 1 min.

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

- Hexano y Etanol (0.1 % TFA)
- Hexano y Propanol (0.1 % TFA)
- Hexano y Etil acetato (0.1 % TFA)
- Hexano y Diclorometano (0.1 % TFA)
- Hexano y *terc*-butil metil éter (0.1 % TFA)

Las purificaciones por HPLC preparativa se llevaron a cabo en el instrumento Fractionlynx, de Waters. Este instrumento consta de un Colector de Fracciones, un Gestor de muestras 2767, una bomba de control de un módulo II, una bomba HPLC 515, un Módulo de gradientes binarios 2525, una válvula de conmutación, un detector de arreglo de fotodiodos 2996 y un Micromass ZQ. La columna usada fue una C18 Waters Sunfire. El eluyente fue una mezcla de solución A (0.1 % TFA en H<sub>2</sub>O) y solución B (0.1 % TFA en ACN). El gradiente se adaptó dependiendo de las impurezas presentes en las muestras, para permitir una separación suficiente entre las impurezas y el compuesto objetivo.

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

Los espectros de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C NMR se registraron en un Bruker ARX 300MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón, (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento se expresan en unidades de hercios (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y son descritas como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (quinteto), m (multiplete), o br (amplio).

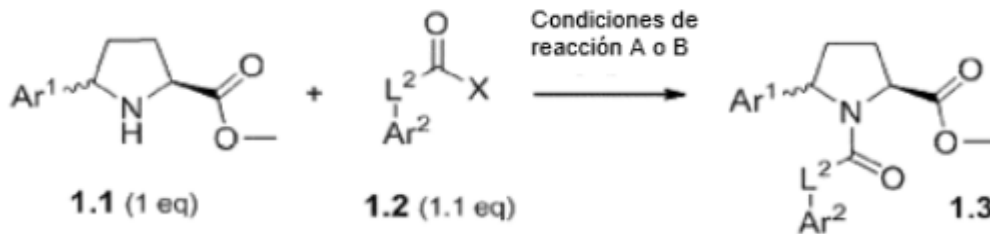
Los solventes, reactivos y material de partida se compraron a proveedores químicos bien conocidos, como por ejemplo Sigma Aldrich, Acros Organics, VWR Int., Sopachem o Polymer labs y se usaron las siguientes abreviaturas:

- ACN o MeCN: Acetonitrilo,
- DCM: Diclorometano,
- DCE: 1,2-Dicloroetano,
- EtOAc o AcOEt: Etil acetato,
- EtOH: Etanol,
- MeOH: Metanol,
- IPA: isopropanol,
- EP: éter de petróleo,
- NMP: N-metilpirrolidinona,
- TA: Temperatura ambiente,
- DIEA: N,N-diisopropiletilamina,
- HATU: O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato,
- HOBT: 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxibenzotriazol hidrato,
- DMAP: N,N-Dimetilaminopiridina,
- Y: Rendimiento,
- g: Gramos,
- mg: Miligramos,

L: Litros,  
 mL: Mililitros,  
 µL: Microlitros,  
 mol: Moles,  
 mmol: Milimoles,  
 h: Horas,  
 min o mn: Minutos,  
 TLC: Cromatografía de capa fina,  
 MW: Peso molecular,  
 eq: Equivalente,  
 THF: Tetrahidrofurano,  
 TFA: Ácido Trifluoroacético,  
 Ac: Acetilo,  
 ee: Exceso enantiomérico,  
*t*Bu: *terc*-Butilo,  
 P: pureza UV a 254nm determinada por HPLC-MS,  
 tr: Tiempo de retención,  
 BuLi: butillitio,  
 CDI: carbonildiimidazol,  
 TBDPS: *terc*-butil-difenilsililo,  
 Boc<sub>2</sub>O: di-*terc*-butildicarbonato,  
 TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio,  
 S-Phos: 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo,  
 MR: mezcla de reacción,  
 Nu: Nucleófilo,  
 DMF: N,N-dimetilformamida,  
 TMS: trimetilsililo.

Esquemas generales de síntesis

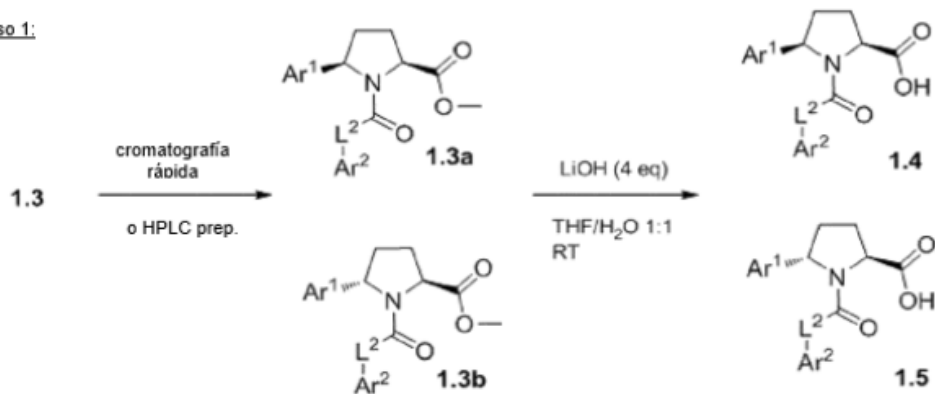
Un método general para la síntesis de la mayoría de los compuestos de la invención se esboza en el Esquema 1.



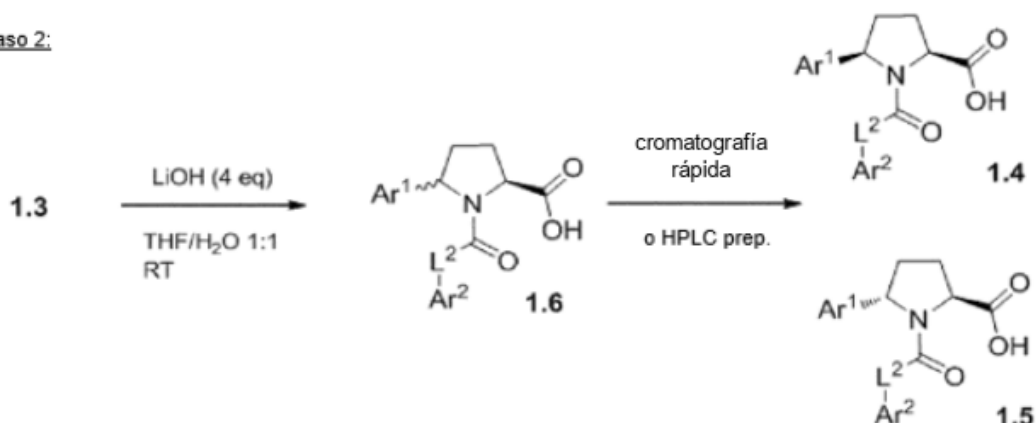
Condiciones de reacción A: X=Cl  
 DIEA (1.1 eq), DCM, t.a.

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

caso 1:



caso 2:



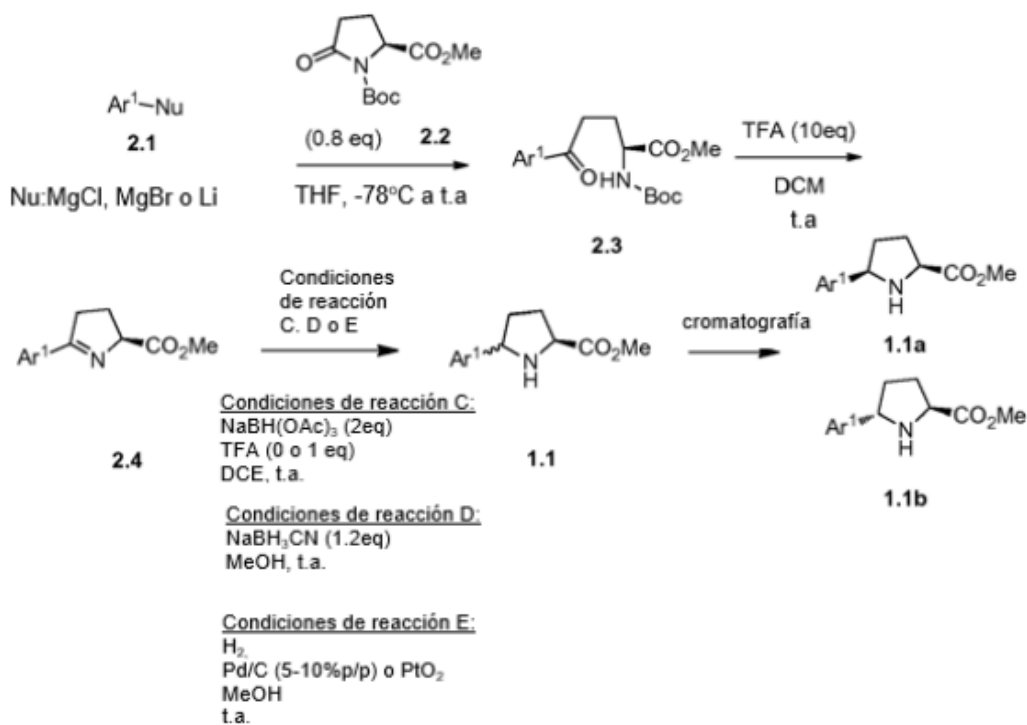
**Esquema 1:** Un método general para la síntesis de la mayoría de los compuestos de la invención

El producto intermedio de metil acetato de pirrolidina 1.1 se aciló con cloruros de acilo o productos intermedios de ácidos carboxílicos 1.2 usando procedimientos de acoplamiento de amida estándar para dar el compuesto de mezcla epimérico 1.3.

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

Por otra parte, el producto intermedio 1.3 se saponificó con hidróxido de litio para dar la mezcla epimérica 1.6 que se purificó por cromatografía (cromatografía rápida o HPLC preparativa) para dar los productos de ácido carboxílico deseados 1.4 y 1.5.

Los productos intermedios de éster de pirrolidina 1.1 se sintetizaron a partir de reactivos de arilo o alquilo de Grignard o aril-litio como se muestra en el Esquema 2.

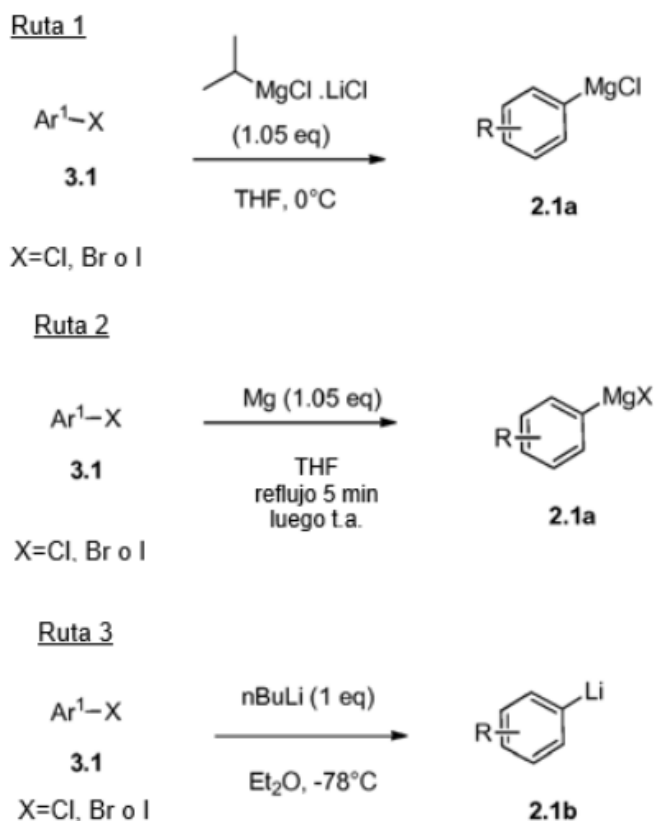


**Esquema 2:** Esquema de síntesis para la preparación de intermedios de éster de pirrolidina 1.1



La adición de arilo o alquilo de Grignard o aril-litio 2.1 al éster metílico del ácido N-Boc-L-piroglutámico 2.2 proporcionó el producto intermedio 2.3, según lo descrito por Colandrea y otros en *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 2905-2908 y Ying-zi Xu y otros en *J. Org. Chem.* 1999, 64, 4069-4078. La desprotección de Boc en un recipiente y la formación de imina cíclica en condiciones ácidas proporcionaron el producto intermedio de imina cíclica 2.4 que podría reducirse por hidrogenación o por reactivo de borohidruro para dar el producto intermedio de éster de piperidina 1.1. En algunos casos, los epímeros 1.1a y 1.1b se separaron por cromatografía rápida.

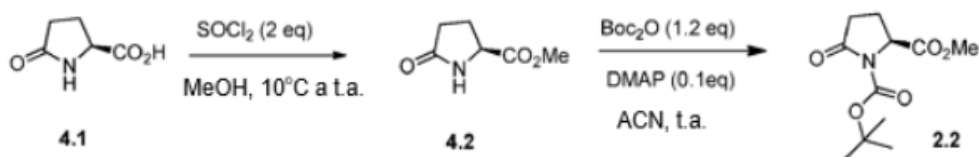
Los reactivos de arilo o alquilo de Grignard y aril-litio 2.1 se prepararon usando las metodologías mostradas en el Esquema 3.



**Esquema 3:** Esquema de síntesis para la preparación de reactivos de aril o alquil magnesio y aril-litio

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

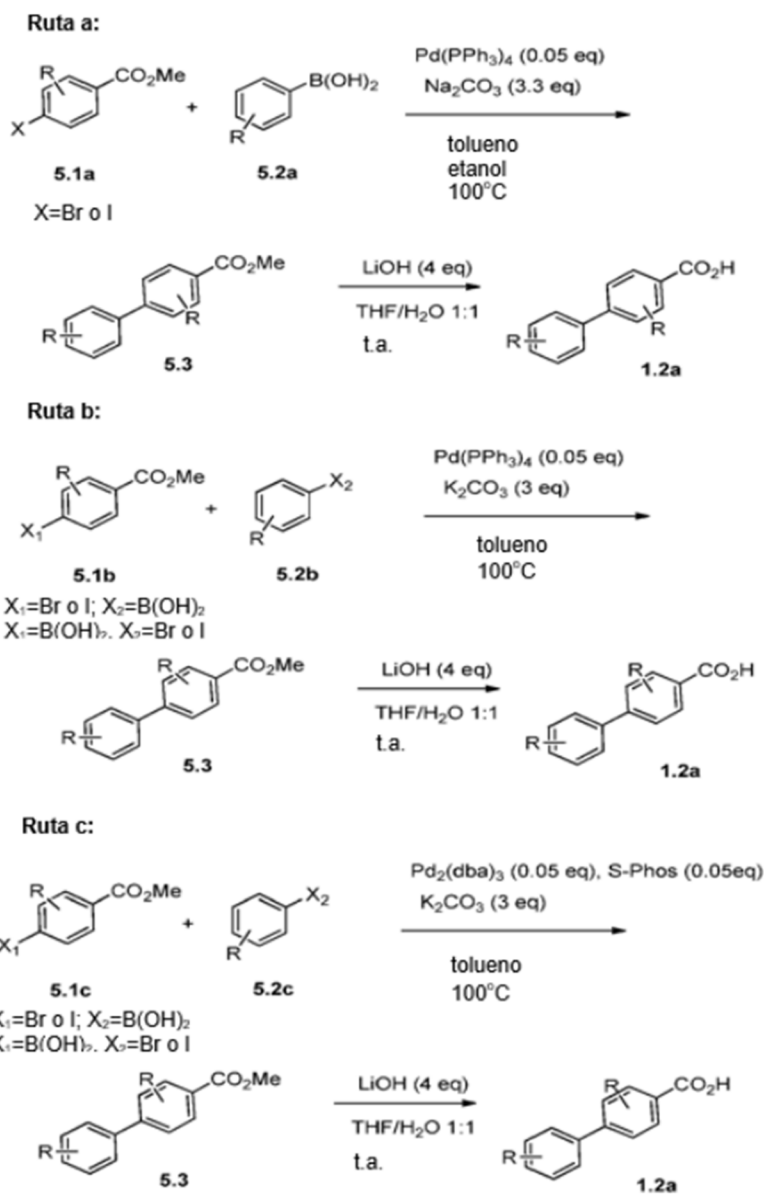
El éster metílico del ácido N-Boc-L-piroglutámico 2.2 se sintetizó usando la metodología mostrada en el Esquema 4.



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

El ácido L-piroglutámico 4.1 se convirtió a metil éster 4.2 el cual con la protección de Boc con dicarbonato de di-*terc*-butilo proporcionó el producto intermedio 2.2.

Los productos intermedios de ácido biaril y heterobiaril carboxílico 1.2a se sintetizaron usando una de las tres rutas (a, b o c) mostradas en el Esquema 5.

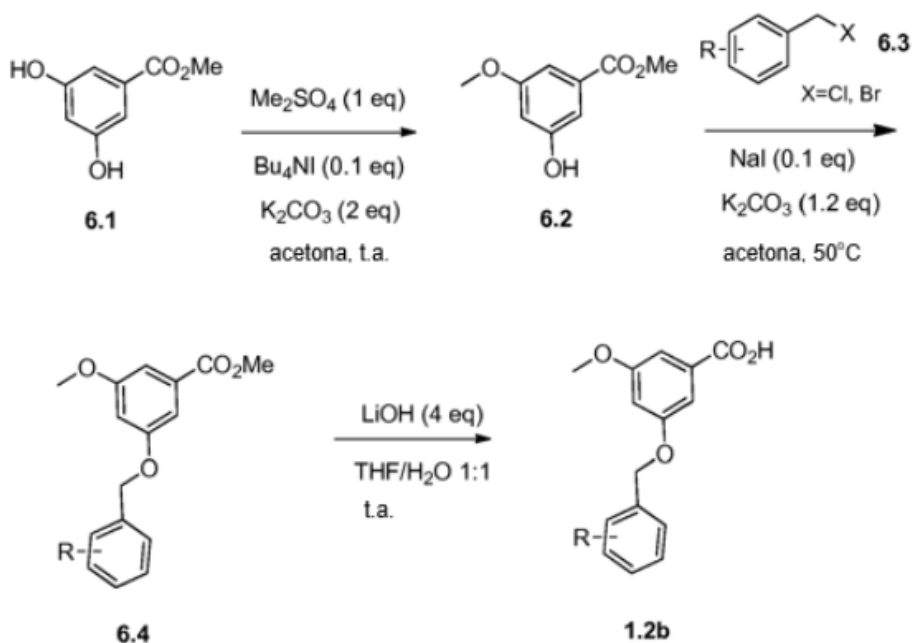


**Esquema 5:** Esquema de síntesis por la preparación del intermediario del ácido biaril carboxílico 1.2a

El acoplamiento de Suzuki entre 5.1 y 5.2 proporcionó el producto intermedio de éster de biarilo 5.3, la saponificación posterior con hidróxido de litio proporcionó el producto intermedio de ácido biaril carboxílico 1.2a.

Los productos intermedios del ácido aralquiloaril carboxílico 1.2 se sintetizaron usando la metodología mostrada en el Esquema 6 para los productos intermedios del ácido benciloxibenzoico 1.2b.

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



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

El 3,5-dihidroxibenzoato de metilo 6.1 se metiló con dimetilsulfato para dar el producto intermedio 6.2. La bencilación con el reactivo de haluro de bencilo 6.3 proporcionó el éster producto intermedio 6.4 que tras la saponificación posterior con hidróxido de litio proporcionó los productos intermedios de ácido benciloxibenzoico 1.2b

Esquemas adicionales de síntesis

La síntesis del compuesto n°24 se representa en el Esquema 7.

5

10

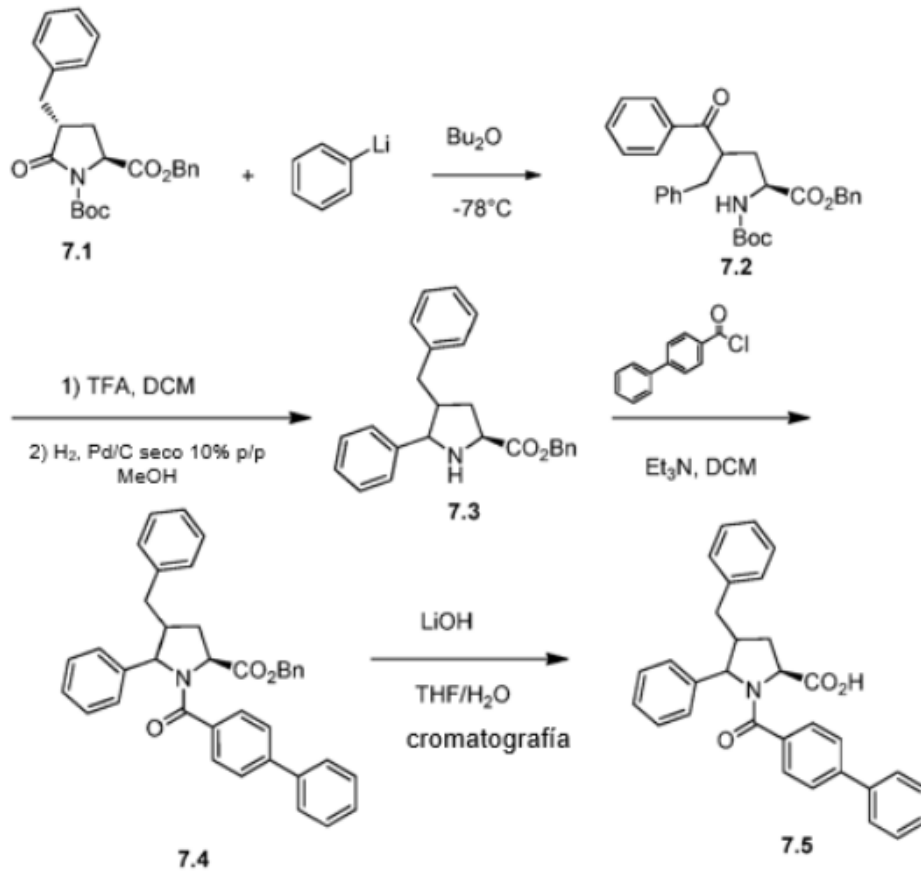
15

20

25

30

35

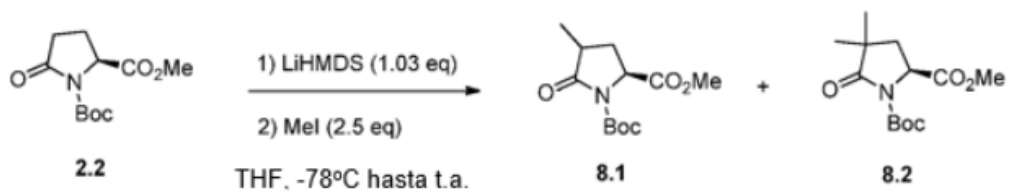


**Esquema 7:** Síntesis del compuesto nº24

La síntesis de los productos intermedios de pirrolidinona metil sustituidos 2.2 se representa en el Esquema 8.

40

45



**Esquema 8:** Síntesis de intermedios de pirrolidinona sustituida con metilo

50

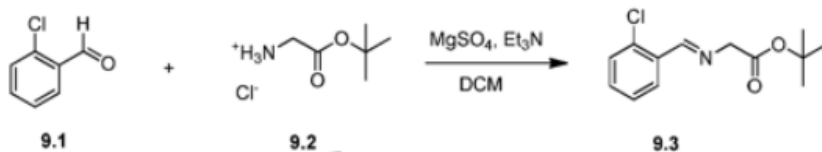
La metodología de cicloadición dipolar se ejemplifica con la síntesis del compuesto nº 217 y se representa en el Esquema 9.

55

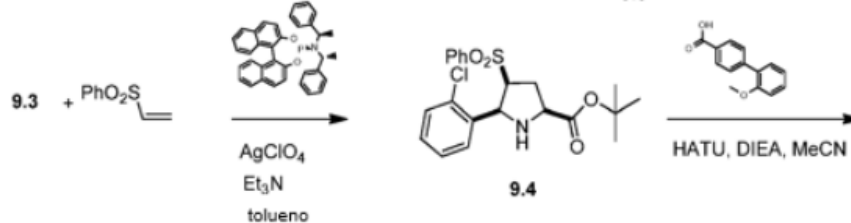
60

65

5



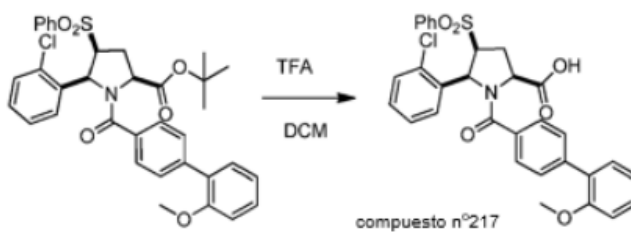
10



15

Najera y otros. *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 5622

20



25

30

La síntesis del compuesto n° 268 se representa en el Esquema 10.

35

40

45

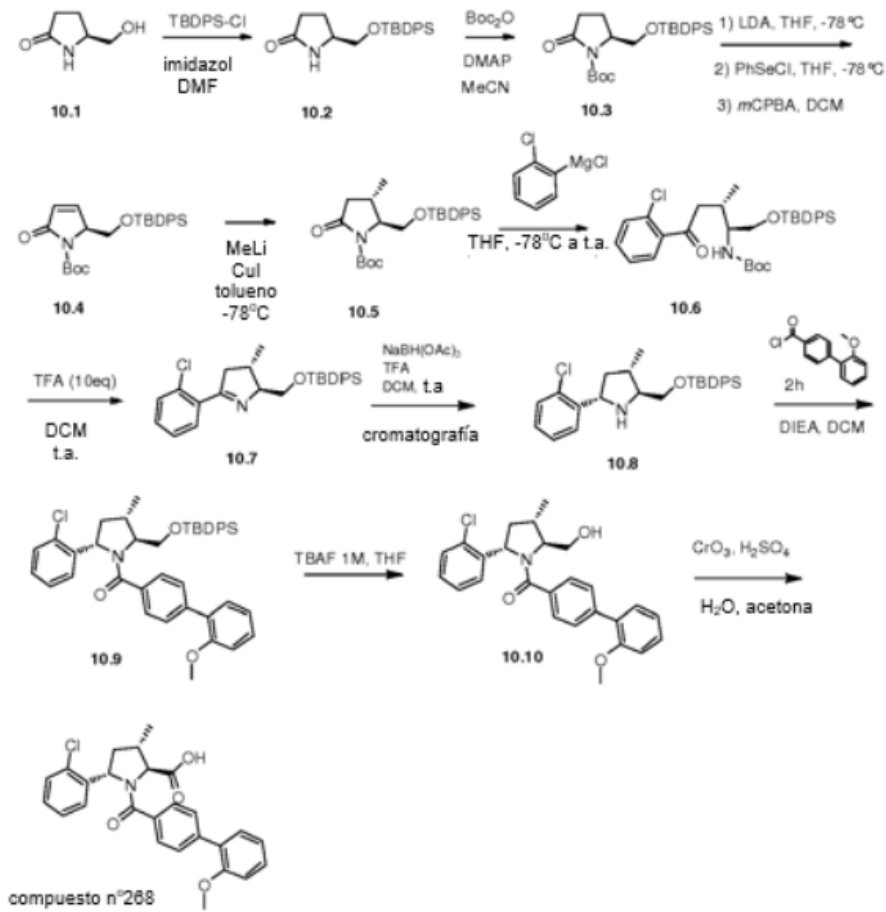
50

55

60

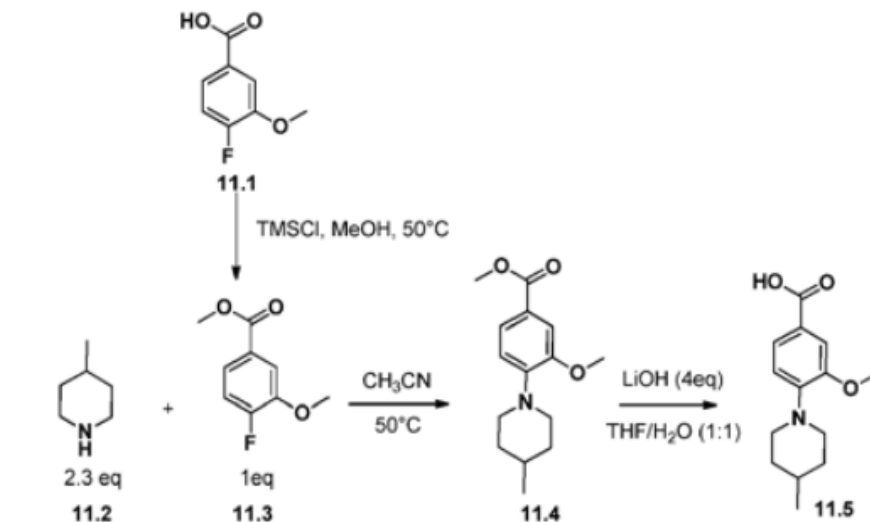
65

**Esquema 9: Metodología de cicloadición dipolar**



Esquema 10: Síntesis del compuesto n°268

La síntesis del producto intermedio ácido 3-metoxi-4-(4-metilpiperidin-1-il)benzoico usada en la preparación del compuesto n°261 se representa en el Esquema 11.



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

La síntesis del compuesto n° 393 se representa en el Esquema 12.

5

10

15

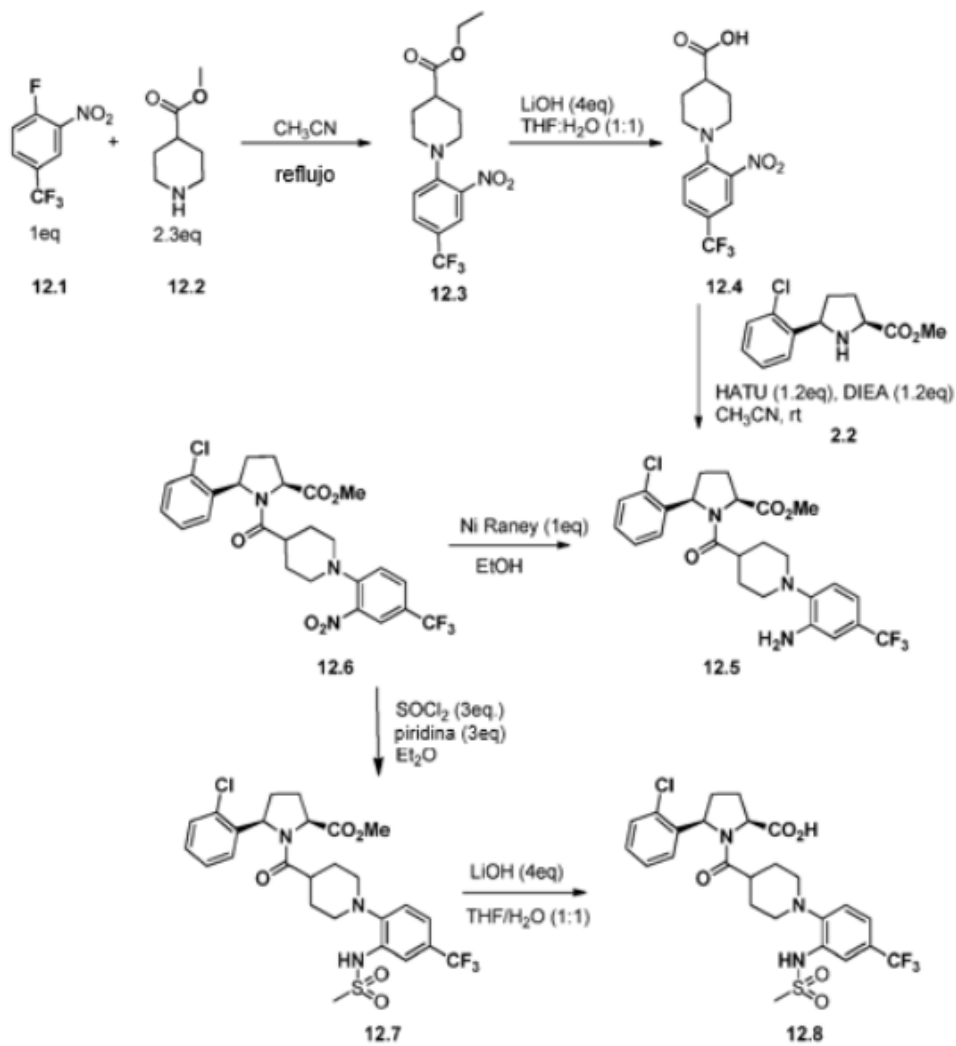
20

25

30

35

40



**Esquema 12:** síntesis del compuesto nº393

45

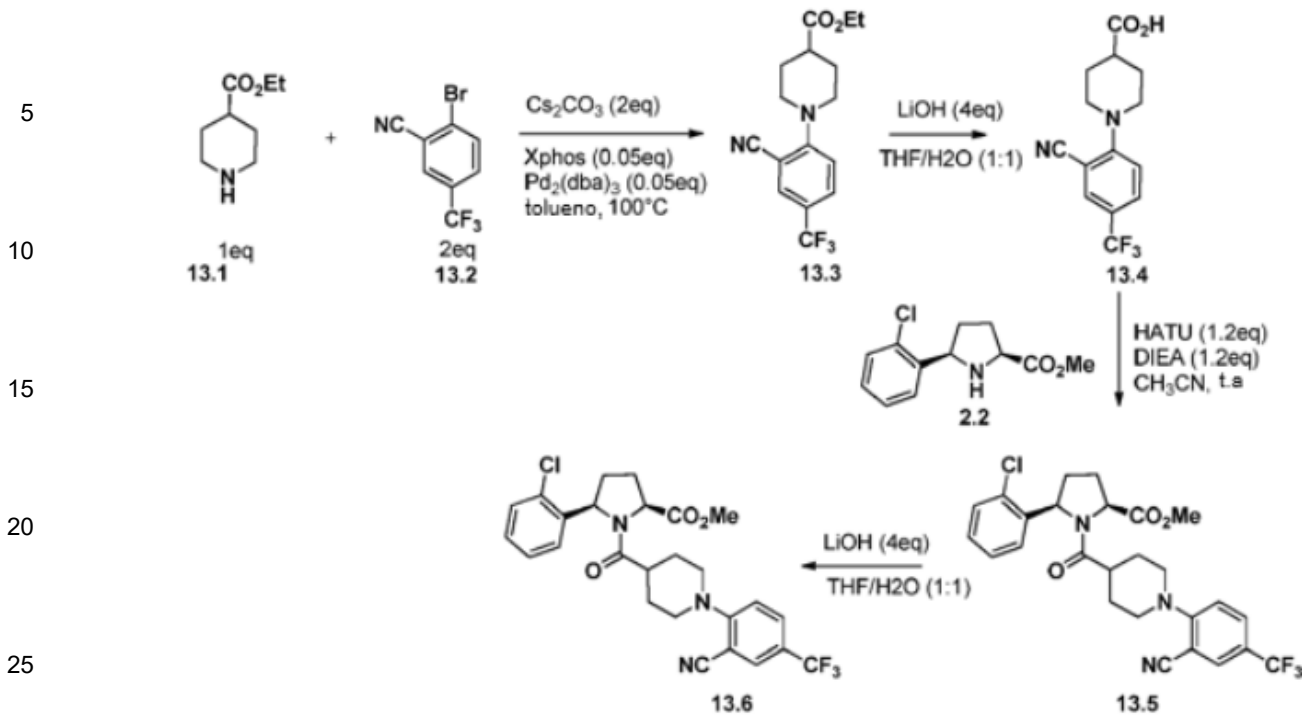
La síntesis del compuesto nº369 se representa en el Esquema 13.

50

55

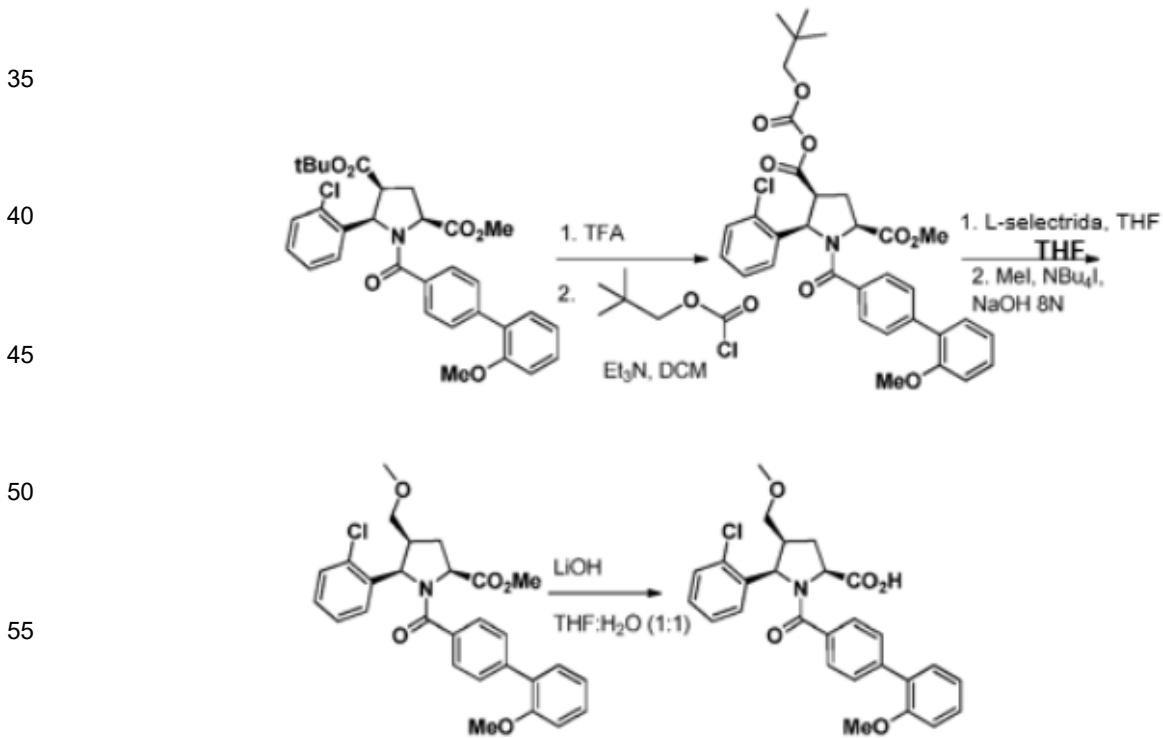
60

65



Esquema 13: síntesis del compuesto nº369

La síntesis del compuesto nº 279 se representa en el Esquema 14.



Esquema 14: síntesis del compuesto nº279

Métodos generales

65

Método general A: síntesis de los productos intermedios de éster de piperidina 1.1



El Método general A se ejemplifica con la síntesis del producto intermedio 1a (2S,5R)-metil 5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxilato, producto intermedio 1b (2S,5S)-metil 5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxilato y el producto intermedio 1f (2S,5R)-metil 5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxilato a partir de 2-bromopiridina (ruta 3, condiciones E).

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

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

Etapa 2: síntesis de (S)-metil 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-(2-clorofenil)-5-oxopentanoato.

15 A la solución cruda de cloruro de (2-clorofenil)magnesio obtenido en la etapa 1 se añadió a -40 °C bajo Ar una solución de (S)-1-terc-butil 2-metil 5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato (4.11 mmol) en THF destilado (4mL). La mezcla de reacción se agitó a -40 °C por 2h y después se apagó con 10mL de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo tres veces con AcOEt, los productos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró *al vacío*. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (eluyente: ciclohexano/AcOEt) para producir el compuesto del título. Y: 425 mg (29 %), P: >95 %, tr=4.24 min, (M+H)<sup>+</sup>= 256.

20 Etapa 3: síntesis de (S)-metil 5-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato.

25 TFA (2 mL) se añadió a una solución de (S)-metil 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-(2-clorofenil)-5-oxopentanoato (1.08 mmol) en DCM (2mL) y la mezcla de reacción se agitó a TA por 2h. La MR se evaporó hasta secarse para producir el compuesto del título. Y: 574 mg (56 %), P: >95 %, tr=2.85 min, (M+H)<sup>+</sup>= 238.

Etapa 4:

30 *Condiciones de reacción C:* síntesis del producto intermedio 1a (2S,5R)-metil 5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxilato y el producto intermedio 1b (2S,5S)-metil 5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxilato.

35 Triacetoxiborohidruro de sodio (0.091 mol) se añadió en forma de porciones a una solución agitada de (S)-metil 5-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato (0.076 mol) en 1,2-dicloroetano (200 mL) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. TFA (0.76 mol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a TA por 1.5 h. La LCMS mostró que aún quedaba material de partida por lo que se añadió más TFA (~10mL) (para dar pH 3-4) y la agitación continuó por una 1.5 h adicional. Todo el material de partida se consumió, se añadió agua (30 mL) seguido por NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso (~400 mL) hasta un pH neutral. La capa acuosa saturada se extrajo con DCM (2 x 300ml) y los productos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó *al vacío* para dar un aceite amarillo (17.5 g). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (eluyente: EP/EtOAc) para dar, como aceites incoloros, el producto intermedio 1a: Y: 12 g (66 %), P: >95 %, tr=2.73 min, (M+H)<sup>+</sup>= 240 y el producto intermedio 1b Y: 3 g (16 %), P: >95 %, (M+H)<sup>+</sup>= 240.

Condiciones de reacción D: síntesis del producto intermedio (2S)-metil 5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxilato.

45 Cianobrorohidruro de sodio (2.9 mmol) se añadió a una solución de (S)-metil 5-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato (2.42 mmol) en MeOH anhidro (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó a TA por 1h. La MR se apagó con agua y se extrajo con DCM. Los productos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró *al vacío* para producir el compuesto del título. Y: 338 mg (59 %), P: >95 %, tr=2.73 min, (M+H)<sup>+</sup>= 240.

50 *Condiciones de reacción E:* síntesis de producto intermedio 1f: (2S,5R)-metil 5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxilato a partir de 2-bromopiridina (ruta 3).

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

La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. La mezcla se filtró a través de celita y se concentró a presión reducida para dar el producto intermedio 1f en un rendimiento cuantitativo. Y: 12 g (66 %), P: >95 %, tr=2.34 min, (M+H)<sup>+</sup>= 207.

60 Los siguientes productos intermedios se sintetizaron a partir de reactivos ad-hoc usando el método general A:

producto intermedio 1c: (2S,5R)-metil 5-(3-cloropiridin-2-il)pirrolidina-2-carboxilato a partir de 2-bromo-3-cloropiridina (ruta 3, condiciones C);

65 producto intermedio 1e: (2S)-metil 5-([1,1'-bifenil]-3-il)pirrolidina-2-carboxilato a partir de bromuro de bifenil-3-ilmagnesio (condiciones C);

- producto intermedio 1g: (2S)-metil 5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxilato a partir de 1-bromo-2-fluorobenceno (ruta 1, condiciones C), tr=2.5 min (gradiente A);  
 producto intermedio 1i: (2S)-metil 5-(2-metoxifenil)pirrolidina-2-carboxilato a partir de 1-bromo-2-metoxibenceno (ruta 1, condiciones D);  
 5 producto intermedio 1j: (2R)-metil 5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxilato a partir de 1-bromo-2-clorobenceno (ruta 1, condiciones D);  
 producto intermedio 1k: (2S)-metil 5-(4-clorofenil)pirrolidina-2-carboxilato a partir de bromuro de 4-clorofenilmagnesio (condiciones C);  
 10 producto intermedio 1l: (2S)-metil 5-([1,1'-bifenil]-4-il)pirrolidina-2-carboxilato a partir de bromuro de [1,1'-bifenil]-4-ilmagnesio (condiciones C);  
 producto intermedio 1m: (2S)-metil 5-(2-clorobencil)pirrolidina-2-carboxilato a partir de cloruro de 2-clorobencilmagnesio (condiciones C);  
 producto intermedio 1n: (2S)-metil 5-ciclohexilpirrolidina-2-carboxilato a partir de cloruro de ciclohexilmagnesio (condiciones C);  
 15 producto intermedio 1o: (2S)-metil 5-([1,1'-bifenil]-2-il)pirrolidina-2-carboxilato a partir de bromuro de [1,1'-bifenil]-2-ilmagnesio (condiciones C);  
 producto intermedio 1p: (2S,5R)-metil 5-(2-clorofenil)-4,4-dimetilpirrolidina-2-carboxilato (condiciones C), comenzando a partir de (S)-1-*terc*-butil 2-metil 4,4-dimetil-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato se obtuvo usando la ruta de síntesis descrita en el esquema 8;  
 20 producto intermedio 1q: (2S,5R)-metil 5-(2-clorofenil)-4-metilpirrolidina-2-carboxilato (condiciones C), comenzando a partir de (S)-1-*terc*-butil 2-metil-4-dimetil-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato;  
 producto intermedio 1r: (2S,5R)-metil 5-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxilato;  
 producto intermedio 1s: (2S,5R)-metil 5-(*o*-tolil)pirrolidina-2-carboxilato;  
 producto intermedio 1t: (2S,5R)-metil 5-fenilpirrolidina-2-carboxilato (condición E);  
 25 producto intermedio 1u: (2S,5R)-metil 5-(3-clorofenil)pirrolidina-2-carboxilato (ruta 1, condiciones C);  
 producto intermedio 1v: (2S,5R)-metil 5-(4-clorofenil)pirrolidina-2-carboxilato (ruta 1, condiciones C);  
 producto intermedio 1w: ácido (2S,5R)-5-(3-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico (ruta 1, condiciones E);  
 producto intermedio 1x: (2S,5R)-metil 5-(4-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxilato (ruta 1, condiciones E);  
 producto intermedio 1y: (2S,5R)-metil 5-ciclohexilpirrolidina-2-carboxilato se sintetizó por hidrogenación del producto intermedio 1t usando PtO<sub>2</sub> en MeOH,  
 30 producto intermedio 1z: (2R,5R)-metil 5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxilato (ruta 1, condiciones C);  
 producto intermedio 1a1: (2S,5S)-metil 5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxilato(ruta 1, condiciones C);  
 producto intermedio 1b1: (2R,5S)-metil 5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxilato(ruta 1, condiciones C);  
 producto intermedio 1c1: (2S,5R)-metil 5-(2,6-difluorofenil)pirrolidina-2-carboxilato(ruta 1, condiciones E);  
 35 producto intermedio 1d1: (2S,5R)-metil 5-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-2-carboxilato(ruta 1, condiciones E);  
 producto intermedio 1e1: (2S,5R)-metil 5-(2,4-diclorofenil)pirrolidina-2-carboxilato(ruta 1, condiciones C);  
 producto intermedio 1f1: (2S,5R)-metil 5-isobutilpirrolidina-2-carboxilato(ruta 2, condiciones E);  
 producto intermedio 1g1: (2S,5R)-metil 5-isopropilpirrolidina-2-carboxilato(ruta 1, condiciones E);  
 producto intermedio 1h1: (2S,5R)-metil 5-ciclopentilpirrolidina-2-carboxilato (condiciones E);  
 40 producto intermedio 1i1: (2S,5R)-metil 5-(2-bromofenil)pirrolidina-2-carboxilato (ruta 1, condiciones C);  
 producto intermedio 1j1: (2S,5S)-metil 5-isopentilpirrolidina-2-carboxilato (ruta 2, condiciones E);  
 producto intermedio 1k1: (2S,5R)-metil 5-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-2-carboxilato (ruta 1, condiciones E);  
 producto intermedio 1l1: (2S,5R)-metil 5-(3,5-difluorofenil)pirrolidina-2-icarboxilato (ruta 1, condiciones C);  
 producto intermedio 1m1: (2S,5R)-metil 5-(3,4-difluorofenil)pirrolidina-2-carboxilato (ruta 1, condiciones C);  
 45 producto intermedio 1n1: (2S,5R)-metil 5-(2,3-difluorofenil)pirrolidina-2-carboxilato (ruta 1, condiciones C), tr=2.6min (gradiente A);  
 producto intermedio 1o1: (2S,5R)-metil 5-(2,5-difluorofenil)pirrolidina-2-carboxilato (ruta 1, condiciones C);  
 producto intermedio 1p1: (2S,5R)-metil 5-(4-cianofenil)pirrolidina-2-carboxilato (ruta 1, condiciones C).

50 Método general B: síntesis de productos intermedios del ácido ariloxiaril carboxílico 1.2b

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

Etapa 1: síntesis de metil 3-hidroxi-5-metoxibenzoato.

55 A una solución de metil 3,5-dihidroxibenzoato (29.76 mmol) en acetona anhidra (40 mL) se añadió dimetilsulfato (29.69 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (2.97 mmol) y carbonato de potasio (59.42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La MR se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt. Los productos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró *al vacío*. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (eluyente: EP/AcOEt) para producir el compuesto del título. Y: 1.7 g (31 %), P: >95 %, tr=3.75 min, (M+H)<sup>+</sup>= 183.

Etapa 2: síntesis de metil 3-(benciloxi)-5-metoxibenzoato.

65 A una solución de metil 3-hidroxi-5-metoxibenzoato (0.55 mmol) en acetona anhidra (2 mL) se añadió bromuro de bencilo (0.55 mmol), carbonato de potasio (0.66 mmol) y yoduro de sodio (0.055 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C por 5h. La MR se diluyó con AcOEt y una solución acuosa 1M de hidróxido de sodio. La capa orgánica se separó, se secó

sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró *al vacío*. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (eluyente: EP/AcOEt) para producir el compuesto del título. Y: 104 mg (69 %), P: >95 %, tr=4.53 min, (M+H)<sup>+</sup>= 273.

*Etapa 3: síntesis del producto intermedio 2a ácido 3-(benciloxi)-5-metoxibenzoico.*

A una solución de metil 3-(benciloxi)-5-metoxibenzoato (0.38 mmol) en THF (1 mL) se añadió una solución de hidróxido de litio (1.53 mmol) en agua (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La MR se apagó con una solución acuosa de HCl 1M y se extrajo tres veces con DCM. Los productos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró *al vacío* para producir el compuesto del título. Y: 92 mg (94 %), P: >95 %, tr=3.95 mn, (M+H)<sup>+</sup>= 259.

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

producto intermedio 2b: ácido 3-((4-clorobencil)oxi)-5-metoxibenzoico,  
 producto intermedio 2c: ácido 3-metoxi-5-fenetoxibenzoico,  
 producto intermedio 2d: ácido 3-(3,3-difenilpropoxi)-5-metoxibenzoico,  
 producto intermedio 2e: ácido 3-metoxi-5-((4-(metilsulfonil)bencil)oxi)benzoico,  
 producto intermedio 2f: ácido 3-metoxi-5-(2-metoxietoxi)benzoico,  
 producto intermedio 2g: ácido 3-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)-5-metoxibenzoico.

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

El Método general C se ejemplifica con la síntesis de Ejemplo 1: compuesto n°1: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.

*Etapa 1: síntesis de (2S,5R)-metil 5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxilato.*

Condiciones A:

En un matraz de fondo redondo de 100mL, bajo argón, se disolvió ácido 2'-metoxibifenil-4-carboxílico (15.714 g, 68.8 mmol) en DCM (138 mL). Una suspensión blanca se obtuvo a la cual se añadieron sucesivamente cloruro de tionilo (7.49 mL, 103 mmol) y DMF (0.107 mL, 1.377 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo (40 °C) 3 horas. La solución se dejó alcanzar espontáneamente la TA (solución amarilla-naranja). La MR se concentró a presión reducida. La eliminación del exceso de cloruro de tionilo se realizó mediante dos ciclos de co-evaporación con DCM. El residuo marrón resultante se secó al vacío para proporcionar 17g de un sólido marrón. El producto crudo se usó sin purificación adicional en la próxima etapa.

En un matraz de fondo redondo de 500 mL se introdujeron bajo argón metil (2S,5R)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxilato (15 g, 62.6 mmol), DCM (62.4 mL) y Et<sub>3</sub>N (9.59 mL, 68.8 mmol). A esta solución enfriada hasta 0 °C, se añadió en forma de gotas (a través de un embudo de adición) una solución de cloruro de 2'-metoxibifenil-4-carbonilo (16.98 g, 68.8 mmol) en DCM (83 mL) (solución marrón oscuro). La MR se agitó de 0 °C hasta la TA durante la noche. La MR se transfirió a un embudo de separación y se lavó con 25 mL de HCl 6M diluido con 75mL de agua. La capa orgánica se secó bajo agitación con MgSO<sub>4</sub> en presencia de 0.3g de Norit AS, se filtró y se concentró para proporcionar 34 g de un residuo aceitoso espumoso de color marrón claro. Purificación por cromatografía de columna (eluyente: EtOAc/EP: 1/2) produjo un producto deseado como un sólido beige. Y: 25.4 g (90 %), P > 95 %.

Condiciones B: A una solución de ácido 2'-metoxibifenil-4-carboxílico 2b (1.1 mmol) en ACN anhidro (2 mL) se añadió HATU (1.1 mmol). Después de 5 min se añadió (2S,5R)-metil 5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxilato 1a (1 mmol) y DIEA (1.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA por 4 días. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (eluyente: ciclohexano/AcOEt) para producir el compuesto del título. Y: 300 mg (67 %), P>95 %, tr= 4.85 min, (M+H)<sup>+</sup>=451.

*Etapa 2: síntesis de Ejemplo 1: compuesto n°1: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.*

A una solución de (2S,5R)-metil 5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxilato (0.67 mmol) en THF (5 mL) se añadió una solución de hidróxido de litio (2.67 mmol) en agua (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La MR se apagó con una solución acuosa de HCl 1M y se extrajo dos veces con AcOEt. Los productos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró *al vacío* para producir el compuesto del título como un sólido incoloro. Y: 250 mg (86 %), P: >95 %, tr=6.05 min, (M+H)<sup>+</sup>= 436.

Método general D: síntesis de los productos intermedios de ácido biaril carboxílico 1.2a

Tres rutas (a, b y c) se usaron en la preparación de los productos intermedios de biarilo o heterobiarilo.

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

Etapa 1: síntesis de metil 2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato.

5 Una mezcla de metil-4-yodobenzoato (86.2g, 0.33 mol) y ácido 2-metoxifenil borónico (50.0 g, 0.33 mol) en tolueno (975 mL) y EtOH (525 mL) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno por 30 minutos. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (19.0 g, 16.5 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 4M acuoso (271.5 mL, 1.09 mol) se añadieron y la mezcla se agitó a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron EtOAc (1.5 L) y agua (1.5 L) y la capa orgánica separada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó *al vacío* para dejar un sólido aceitoso marrón (107 g). El residuo se purificó por  
10 cromatografía de columna usando un gradiente creciente de 5-50 % EtOAc/petrol para dar el producto del título como un sólido amarillo. Y: 51 g (64 %), P>80 %.

Etapa 2: síntesis del producto intermedio 2h ácido 2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico.

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

La ruta b se ejemplifica con la síntesis del producto intermedio 2s2 ácido 4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoico.

25

Etapa 1: síntesis de metil 4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoato.

En un tubo de vidrio secado al horno, se introdujeron bajo argón ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (381 mg, 2.116 mmol) y 4-bromo-2-metoxipirimidina (200 mg, 1.058 mmol). Se realizaron tres ciclos de vacío/argón y se añadió tolueno (5 mL),  
30 seguido por una solución acuosa 2M de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.106 mmol). La mezcla resultante se desgasificó (se burbujeó argón en la solución por 5-10 minutos).

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.1 mmol) se añadió después y la mezcla se calentó hasta 95 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice (ciclohexano/EtOAc), produciendo 243 mg del producto deseado como un sólido amarillo pálido  
35 (94 % de rendimiento).

Etapa 2: síntesis del producto intermedio 2s2 ácido 4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoico.

40

Se usaron las mismas condiciones como en la etapa 2 de la ruta a.

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

45 producto intermedio 2i: ácido 2',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
producto intermedio 2j: ácido 4-(pirimidin-5-il)benzoico;  
producto intermedio 2k: ácido 4-(furan-3-il)benzoico;  
producto intermedio 2l: ácido 4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoico,  
producto intermedio 2m: ácido 4-(3-fluoropiridin-4-il)benzoico;  
50 producto intermedio 2n: ácido 4-(piridin-3-il)benzoico;  
producto intermedio 2o: ácido 4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)benzoico;  
producto intermedio 2p: ácido 4-(piridin-4-il)benzoico;  
producto intermedio 2q: ácido 4-(6-metilpiridin-3-il)benzoico;  
producto intermedio 2r: ácido 4-(2-metoxipiridin-3-il)benzoico, tr=3.4 min (gradiente A);  
55 producto intermedio 2s: ácido 4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
producto intermedio 2t: ácido 4'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
producto intermedio 2u: ácido 4-(4-metoxipiridin-3-il)benzoico;  
producto intermedio 2v: ácido 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
producto intermedio 2w: ácido 3'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
60 producto intermedio 2x: ácido 2'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
producto intermedio 2y: ácido 4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
producto intermedio 2z: ácido 3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
producto intermedio 2a1: ácido 2'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
producto intermedio 2b1: ácido 4-(naftalen-2-il)benzoico;  
65 producto intermedio 2c1: ácido 3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
producto intermedio 2d1: ácido 2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;

- producto intermedio 2e1: ácido 2'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2f1: ácido 4-(3-fluoropiridin-4-il)benzoico;  
 producto intermedio 2g1: ácido 4-(6-cloropiridin-3-il)benzoico;  
 producto intermedio 2h1: ácido 4-(6-fluoropiridin-3-il)benzoico;  
 5 producto intermedio 2i1: ácido 5-metoxi-6-fenilnicotínico;  
 producto intermedio 2j1: ácido 4-(3-metoxipiridin-4-il)benzoico;  
 producto intermedio 2k1: ácido 2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2l1: ácido 4-(6-cloropiridin-3-il)benzoico;  
 producto intermedio 2m1: ácido 4-(6-fluoropiridin-3-il)benzoico;  
 10 producto intermedio 2n1: ácido 4-(tiofen-3-il)benzoico;  
 producto intermedio 2o1: ácido 4-ciclohexilbenzoico;  
 producto intermedio 2p1: ácido 2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2q1: ácido 4-(pirimidin-2-il)benzoico;  
 producto intermedio 2r1: ácido 4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)benzoico;  
 15 producto intermedio 2s1: ácido 4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoico, tr=3.4 min (gradiente A);  
 producto intermedio 2t1: ácido 4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoico;  
 producto intermedio 2u1: ácido 4-(piridin-2-il)benzoico;  
 producto intermedio 2v1: ácido 2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2w1: ácido 2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico,  
 20 producto intermedio 2x1: ácido 2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2y1: ácido 2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2z1: ácido 2,2'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2a2: ácido 4'-cloro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2b2: ácido 4-(4-metoxipirimidin-5-il)benzoico;  
 25 producto intermedio 2c2: ácido 4-(3-fluoropiridin-4-il)benzoico;  
 producto intermedio 2d2: ácido 2-clorobifenil-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2e2: ácido 2'-cloro-2-metoxibifenil-4-carboxílico,  
 producto intermedio 2f2: ácido 3-metoxi-4-(pirimidin-5-il)benzoico;  
 producto intermedio 2g2: ácido 2'-(metoximetil)bifenil-4-carboxílico;  
 30 producto intermedio 2h2: ácido 4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoico;  
 producto intermedio 2i2: ácido 3-metoxi-4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoico, tr=3.2 min (gradiente A);  
 producto intermedio 2j2: ácido 4-(5-metoxipirazin-2-il)benzoico;  
 producto intermedio 2k2: ácido 4-(3-metoxipirazin-2-il)benzoico;  
 producto intermedio 2l2: ácido 4-(2-cloro-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il)benzoico;  
 35 producto intermedio 2m2: ácido 4-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)benzoico;  
 producto intermedio 2n2: ácido 4-(2-metiltiofen-3-il)benzoico;  
 producto intermedio 2o2: metil 2',6'-diclorobifenil-4-carboxilato;  
 producto intermedio 2p2: ácido 2'-cloro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2q2: ácido 2'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 40 producto intermedio 2r2: ácido 3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2t2: ácido 4-(2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)benzoico;  
 producto intermedio 2u2: ácido 4-(3-metoxipiridin-2-il)benzoico;  
 producto intermedio 2v2: ácido 2-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2w2: ácido 2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 45 producto intermedio 2x2: ácido 2-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2y2: ácido 3-cloro-4-(pirimidin-4-il)benzoico;  
 producto intermedio 2z2: ácido 2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2a3: ácido 2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2b3: ácido 4'-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 50 producto intermedio 2c3: ácido 4-(6-etoxipiridin-3-il)benzoico;  
 producto intermedio 2d3: ácido 4-(6-isopropoxipiridin-3-il)benzoico;  
 producto intermedio 2e3: ácido 4-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)benzoico;  
 producto intermedio 2f3: ácido 3-cloro-4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoico;  
 producto intermedio 2g3: ácido 3-cloro-4-(pirimidin-5-il)benzoico;  
 55 producto intermedio 2h3: ácido 2',3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2i3: ácido 3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2j3: ácido 2',3',4'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2k3: ácido 2',3',6'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2l3: ácido 3',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 60 producto intermedio 2m3: ácido 2',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2n3: ácido 2'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2o3: ácido 2'-etil-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2p3: ácido 4-(2,6-dimetilpiridin-3-il)benzoico ácido;  
 producto intermedio 2q3: ácido 4-(2,4-bis(benciloxi)pirimidin-5-il)benzoico;  
 65 producto intermedio 2r3: ácido 3-cloro-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoico;  
 producto intermedio 2s3: ácido 5-metoxi-6-(2-metoxifenil)nicotínico;

producto intermedio 2t3: ácido 5-metoxi-6-(2-metoxifenil)nicotínico;  
 producto intermedio 2u3: ácido 3'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2v3: ácido 3'-ciano-2',4'-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2w3: ácido 3'-amino-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 5 producto intermedio 2x3: Ácido 2'-metil-3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico se obtuvo mediante sulfonilación de metil 3'-amino-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato (el cual se sintetizó usando el método general D, ruta b) y saponificación posterior. Procedimiento de sulfonilación (como en J. Org. Chem. 2003, 68, 5300-5309): metil 3'-amino-2'-metilbifenil-4-carboxilato (0.83 mmol) se disolvió en Et<sub>2</sub>O seco (5 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Después se añadió piridina (5.00 mmol), seguido por la adición en forma de gotas de cloruro de metanosulfonilo (5.00 mmol). La reacción se agitó a

10 TA por 2h. El precipitado se filtró y se lavó con Et<sub>2</sub>O. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1M, salmuera, se secó y se concentró, produciendo 265 mg del producto deseado como un aceite marrón en un rendimiento cuantitativo; producto intermedio 2y3: Ácido 3'-acetamido-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico se obtuvo mediante acetilación de metil 3'-amino-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato (el cual se sintetizó usando el método general D, ruta b) y saponificación posterior. Procedimiento de acetilación: a una solución de metil 3'-amino-2'-metilbifenil-4-carboxilato (0.83 mmol) en DCM seco (5 mL) bajo N<sub>2</sub> se añadió cloruro de acetilo (0.95 mmol), seguido por Et<sub>3</sub>N (0.91 mmol). La MR se agitó a TA durante la noche. La MR se concentró después y el producto crudo se purificó en gel de sílice (ciclohexano/EtOAc), produciendo

15 205 mg del producto deseado como un aceite amarillo (87 % de rendimiento); producto intermedio 2z3: ácido 5'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico, tr=3.7 min (gradiente A); producto intermedio 2a4: ácido 5'-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico, tr=3.9 min (gradiente A); producto intermedio 2b4: ácido 4-(4,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoico; producto intermedio 2c4: Ácido 4'-acetamido-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico se obtuvo mediante la reducción del grupo nitro de metil 2'-metoxi-4'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato (el cual se sintetizó usando el método general D, ruta b) seguido por acetilación con cloruro de acetilo (procedimiento descrito en la síntesis del producto intermedio 2y3) y saponificación;

25 producto intermedio 2d4: ácido 3-metoxi-4-(5-metoxipiridin-3-il)benzoico; producto intermedio 2e4: ácido 2',3,6'-trimetoxi-[2,3'-bipiridina]-5-carboxílico; producto intermedio 2f4: ácido 5'-ciano-2',3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; producto intermedio 2g4: ácido 2'-ciano-4',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; producto intermedio 2h4: ácido 3',4',5'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;

30 producto intermedio 2i4: ácido 2'-(cianometil)-4',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; producto intermedio 2j4: ácido 3',4'-diciano-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; producto intermedio 2k4: ácido 5'-ciano-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; producto intermedio 2l4: ácido 2-fluoro-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; producto intermedio 2m4: ácido 4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-fluorobenzoico;

35 producto intermedio 2n4: ácido 3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoico; producto intermedio 2r4: ácido 4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)benzoico, tr=3.2 min (gradiente A); producto intermedio 2s4: ácido 2'-ciano-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; producto intermedio 2u4: ácido 3'-ciano-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; producto intermedio 2v4: ácido 2'-cloro-5'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;

40 producto intermedio 2w4: ácido 2'-ciano-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; producto intermedio 2x4: Ácido 2'-metil-3'-(N-metilmetsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico se obtuvo mediante sulfonilación de metil 3'-amino-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato, seguido por N-metilación de sulfonamida con yodometano, y saponificación posterior. Metil 3'-amino-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato se sintetizó usando el método general D (ruta b); procedimiento de la N-metilación de sulfonamida: en un tubo de vidrio se introdujo metil 2'-metil-3'-(metilsulfonamido)bifenil-4-carboxilato (0.438 mmol) e hidruro de sodio (0.570 mmol) en DMF seco (2 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, yodometano (1.315 mmol) se

45 añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1.5 h. Después se añadió salmuera y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida, produciendo el producto crudo deseado como un aceite amarillo pálido en un rendimiento cuantitativo; tr=3.4 min (gradiente A)

50 producto intermedio 2y4: ácido 6-(5-ciano-2-metoxifenil)-5-metoxinicotínico; producto intermedio 2z4: ácido 6-(2,4-dimetoxifenil)-5-metoxinicotínico; producto intermedio 2a5: ácido 6-(2,4-dimetoxifenil)nicotínico; producto intermedio 2f5: ácido 4-(4,6-dimetoxipirimidin-5-il)benzoico.

55 La ruta c se ejemplifica por la síntesis del producto intermedio 2g5 ácido 3-cloro-4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoico.

Etapa 1: síntesis de metil 3-cloro-4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoato.

60 En un tubo de vidrio secado al horno se introdujeron bajo argón ácido 2-cloro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (2.0 mmol) y 5-yodo-2,4-dimetoxipirimidina (1.0 mmol). El tubo se sometió a tres ciclos de vacío/argón y se añadió tolueno (5 mL), seguido por una solución acuosa 2M de <sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.0 mmol). La mezcla resultante se desgasificó (se burbujeó argón en la solución por 5-10 minutos). Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (5 %) y S-Phos (10 %) se añadieron después y la mezcla se calentó hasta 95 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó en gel de sílice (ciclohex/EtOAc), produciendo 143 mg

65 del producto deseado como un sólido amarillo pálido (93 % de rendimiento).

Etapa 2: saponificación usando el mismo procedimiento de la síntesis 2h.

Los siguientes productos intermedios se sintetizaron a partir de reactivos ad-hoc usando el método general D ruta c:

- 5 producto intermedio 2h5: ácido 2-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2j5: ácido 5-(2-metoxifenil)pirazina-2-carboxílico;  
 producto intermedio 2k5: ácido 3-metoxi-4-(4-metoxipiridin-3-il)benzoico;  
 producto intermedio 2l5: ácido 3-metoxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoico;  
 producto intermedio 2m5: ácido 3-cloro-4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoico (ejemplificado anteriormente);  
 producto intermedio 2n5: ácido 4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metoxibenzoico;  
 10 producto intermedio 2r4: ácido 4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)benzoico;  
 producto intermedio 2p5: Ácido 2'-metoxi-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico se obtuvo mediante la reducción del grupo nitro de metil 2'-metoxi-4'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato (el cual se sintetizó usando el método general D, ruta c) seguido por sulfonilación con cloruro de metanosulfonilo (procedimiento descrito en la síntesis del producto intermedio 2x3) y saponificación. Procedimiento de reducción de nitro: a una solución de metil 2'-metoxi-4'-nitrobifenil-4-carboxilato (1.184 mmol) en EtOH anhidro (35 ml) se añadió una lechada de Ni Raney en agua (0.4 mL). Se agitó la mezcla a 180°C durante la noche. La MR se filtró sobre celita, y el sólido se lavó con MeOH. El filtrado se evaporó para producir el producto deseado el cual se usó sin purificación adicional;  
 producto intermedio 2q5: ácido 4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoico;  
 producto intermedio 2s5: Ácido 2-fluoro-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico se obtuvo mediante sulfonilación de metil 4'-amino-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato y saponificación posterior, metil 4'-amino-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato se sintetizó usando el método general D, ruta c;  
 producto intermedio 2t5: Ácido 2-fluoro-3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico se obtuvo mediante sulfonilación de metil 3'-amino-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato y saponificación posterior, metil 3'-amino-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato se sintetizó usando el método general D, ruta c;  
 25 producto intermedio 2u5: ácido 2'-ciano-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico;  
 producto intermedio 2v5: Ácido 2'-metoxi-4'-(N-metilmetilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico se obtuvo mediante la reducción del grupo nitro de 2'-metoxi-4'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato, seguido por sulfonilación con cloruro de metanosulfonilo, seguido por N-metilación de sulfonamida con yodometano, y saponificación posterior; tr=3.7 min (gradiente A). Metil 2'-metoxi-4'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato se sintetizó usando el método general D (ruta c).  
 30 Producto intermedio 2w5 ácido 4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)-3-fluorobenzoico el cual se obtuvo a partir de metil 4-bromo-3-fluorobenzoato y ácido (3,6-dimetoxipiridazin-4-il)borónico usando un procedimiento de acoplamiento de suzuki descrito en la literatura (J. Org. Chem., 2008, 73, 2176-2181); tr=3.5 min (gradiente A).

35 A menos que se indique de otra manera los compuestos en los Ejemplos 2 a 44 se sintetizaron a partir del producto intermedio 1a y ácidos carboxílicos o cloruros de acilo comercialmente disponibles usando el método general C.

Ejemplo 2: compuesto n°2: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.

40 Ejemplo 3: compuesto n°3: ácido (2S,SR)-1-(3-((4-clorobencil)oxi)-5-metoxibenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico.

Ejemplo 4: compuesto n°4: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2b usando el método general C.

45 Ejemplo 5: compuesto n°5: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.

Ejemplo 6: compuesto n°6: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-5-fenoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2c usando el método general C.

50 Ejemplo 8: compuesto n°8: ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico.

Ejemplo 9: compuesto n°9: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-(3,3-difenilpropoxi)-5-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2d usando el método general C.

55 Ejemplo 10: compuesto n°10: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.

Ejemplo 11: compuesto n°11: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.

60 Ejemplo 12: compuesto n°12: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-5-((4-(metilsulfonil)bencil)oxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2e usando el método general C.

Ejemplo 13: compuesto n°13: ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.

Ejemplo 14: compuesto n°14: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3,5-dimetoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico.

65 Ejemplo 15: compuesto n°15: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(fenoximetil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico.

- Ejemplo 16: compuesto n°16: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((2-fluorobencil)oxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 17: compuesto n°17: ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-5-metoxibenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 5 Ejemplo 18: compuesto n°18: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 19: compuesto n°19: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-fenetoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo de referencia 20: compuesto n°20: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(croman-3-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 10 Ejemplo 21: compuesto n°21: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3,5-dietoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 23: compuesto n°23: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-fenetoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 15 Ejemplo 24: compuesto n°24: Ácido (2S)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-bencil-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico se sintetizó como se describió en el Esquema 24.
- Ejemplo 25: compuesto n°25: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 20 Ejemplo 26: compuesto n°26: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-isobutilbenzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 27: compuesto n°27: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-6-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 25 Ejemplo 28: compuesto n°28: ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 29: compuesto n°29: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-fluoro-5-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 30 Ejemplo 30: compuesto n°30: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-fenilnicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 31: compuesto n°31: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-5-(2-metoxietoxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2f usando el método general C.
- 35 Ejemplo 32: compuesto n°32: ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 33: compuesto n°33: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-5-(trifluorometil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 34: compuesto n°34: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 40 Ejemplo 35: compuesto n°35: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-isopropoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 36: compuesto n°36: Ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(3-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)-5-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2g usando el método general C.
- 45 Ejemplo 37: compuesto n°37: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 38: compuesto n°38: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metil-5-(trifluorometoxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 50 Ejemplo 39: compuesto n°39: ácido (2S,5R)-1-(3-(benciloxi)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 40: compuesto n°40: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 55 Ejemplo 41: compuesto n°41: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fenilpirimidina-5-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 42: compuesto n°42: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(trifluorometoxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 43: compuesto n°43: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 60 Ejemplo 44: compuesto n°44: 4-((2S,5R)-2-carboxi-5-(2-clorofenil)pirrolidina-1-carbonil)-2,6-dimetoxipirimidin-1-ium formiato.
- 65 Ejemplo 45: compuesto n°45: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-fenilbutanoil)pirrolidina-2-carboxílico.



- Ejemplo 46: compuesto n°46: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 47: compuesto n°47: Ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(3-cloropiridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1c usando el método general C.
- 5 Ejemplo 48: compuesto n°48: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 49: compuesto n°49: (2S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1b usando el método general C.
- 10 Ejemplo 50: compuesto n°50: Ácido (2S,5R)-1-(3,5-dimetoxibenzoil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1d ((2S,5R)-metil 5-fenilpirrolidina-2-carboxilato). 1d se sintetizó a partir de ácido (2S,5R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico comercialmente disponible usando las etapas de síntesis descritas en el esquema 4.
- 15 Ejemplo 51: compuesto n°51: Ácido (S)-5-([1,1'-bifenil]-3-il)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1e usando el método general C.
- Ejemplo 52: compuesto n°52: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-fenilpropanoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 20 Ejemplo 53: compuesto n°53: Ácido (2S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1b usando el método general C.
- Ejemplo 54: compuesto n°54: Ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1f usando el método general C.
- 25 Ejemplo 55: compuesto n°55: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-fenilpicolinoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 57: compuesto n°57: Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1g usando el método general C.
- 30 Ejemplo de referencia 58: compuesto n°58: ácido (2S,5R)-1-(2-([1,1'-bifenil]-4-il)acetil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 59: compuesto n°59: Ácido (2R,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1h usando el método general C. 1h se sintetizó a partir de ácido (2R,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico comercialmente disponible usando las etapas de síntesis descritas en el esquema 4.
- 35 Ejemplo de referencia 60: compuesto n°60: Ácido (2S,5R)-5-fenil-1-(2-fenilacetil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1d usando el método general C.
- Ejemplo de referencia 61: compuesto n°61: Ácido (2R,5S)-5-fenil-1-(2-fenilacetil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1h usando el método general C.
- 40 Ejemplo 62: compuesto n°62: Ácido (2S,5R)-1-(3-metoxibenzoil)-5-(2-metoxifenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1i usando el método general C.
- Ejemplo 63: compuesto n°63: Ácido (2R,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1j usando el método general C.
- 50 Ejemplo 64: compuesto n°64: Ácido (2R,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1j usando el método general C.
- Ejemplo 65: compuesto n°65: Ácido (2S)-5-(4-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1k usando el método general C.
- 55 Ejemplo 66: compuesto n°66: Ácido (2S)-5-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1l usando el método general C.
- Ejemplo 67: compuesto n°67: (2S,5R)-metil 5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxilato se sintetizó usando el método general C sin la última etapa de saponificación.
- Ejemplo de referencia 68: compuesto n°68: Ácido (2S)-5-(2-clorobencil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1m usando el método general C.
- 60 Ejemplo 69: compuesto n°69: Ácido (2S)-5-ciclohexil-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1n usando el método general C.
- 65

- Ejemplo de referencia 70: compuesto n°70: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-(3-metoxifenil)acetil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 5 Ejemplo 71: compuesto n°71: Ácido (2S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(3,5-dimetoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1b usando el método general C.
- Ejemplo 72: compuesto n°72: Ácido (2S,5R)-5-([1,1'-bifenil]-2-il)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1o usando el método general C.
- 10 Reference 74: compuesto n°74: ácido 2-((2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidin-2-il)acético. El Compuesto n°40 reaccionó con cloroformiato de etilo (1.03 eq) en THF en presencia de trietilamina (1.03 eq) y después se añadió una solución de diazometano en éter de dietilo (2 eq), la mezcla se agitó a TA por 2.5 días. La mezcla de reacción se apagó con una solución acuosa 10 % de ácido cítrico y se diluyó con éter de dietilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y benzoato de plata (1 eq) y trietilamina (2 eq) se añadieron. La MR se agitó a TA por 45 min y se diluyó con AcOEt, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera de HCl 1M acuoso, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó hasta secarse para producir el compuesto del título.
- 15 Ejemplo 75: compuesto n°75: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-fenilpirimidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 20 Ejemplo 76: compuesto n°77: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2-clorofenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 77: compuesto n°78: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 25 Ejemplo 78: compuesto n°79: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(3-fluorofenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 79: compuesto n°80: (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(3-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 80: compuesto n°81: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(4-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 30 Ejemplo 81: compuesto n°82: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(4-fluorofenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 82: compuesto n°83: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-(2-clorofenil)pirimidina-5-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 35 Ejemplo 83: compuesto n°84: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-metil-6-fenilnicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 84: compuesto n°88: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2u1 usando el método general C.
- 40 Ejemplo 85: compuesto n°89: ácido (2S,5R)-1-(4-((4-clorofenoxi)metil)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 86: compuesto n°91: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((4-metoxifenoxi)metil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 45 Ejemplo 87: compuesto n°92: Ácido (2S,5R)-1-(4-((2-clorofenoxi)metil)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1b usando el método general C.
- Ejemplo 88: compuesto n°95: ácido (2S,5R)-1-(4-((3-clorofenoxi)metil)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 50 Ejemplo 89: compuesto n°96: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((p-toliloxi)metil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 90: compuesto n°99: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 55 Ejemplo 91: compuesto n°102: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-4-ilmetoxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 92: compuesto n°104: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 93: compuesto n°105: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(isoxazol-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 60 Ejemplo 94: compuesto n°106: ácido (2S,5R)-1-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)enzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 95: compuesto n°107: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 65

- Ejemplo 96: compuesto n°108: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico.
- 5 Ejemplo 97: compuesto n°109: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 98: compuesto n°110: ácido (2S,5R)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)benzoi)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 10 Ejemplo 99: compuesto n°111: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(oxazol-5-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico
- Ejemplo 100: compuesto n°112: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol- 1-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico
- 15 Ejemplo 101: compuesto n°113: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2i usando el método general C.
- Ejemplo 102: compuesto n°114: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(pirimidin-5-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2j usando el método general C.
- 20 Ejemplo 103: compuesto n°115: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(furan-3-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2k usando el método general C.
- Ejemplo 104: compuesto n°116: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2l usando el método general C.
- 25 Ejemplo 105: compuesto n°117: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3-fluoropiridin-4-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2m usando el método general C.
- Ejemplo 106: compuesto n°118: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-3-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2n usando el método general C.
- 30 Ejemplo 107: compuesto n°119: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2o usando el método general C.
- 35 Ejemplo 108: compuesto n°120: Ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-4-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2p usando el método general C.
- Ejemplo 109: compuesto n°121: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-metilpiridin-3-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2q usando el método general C.
- 40 Ejemplo 110: compuesto n°122: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxipiridin-3-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2r usando el método general C.
- Ejemplo 111: compuesto n°123: Ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2s usando el método general C.
- 45 Ejemplo 112: compuesto n°124: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2t usando el método general C.
- 50 Ejemplo 113: compuesto n°125: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-metoxipiridin-3-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2u usando el método general C.
- Ejemplo 114: compuesto n°126: Ácido (2S,5R)-1-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2v usando el método general C.
- 55 Ejemplo 115: compuesto n°127: Ácido (2S,5R)-1-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2w usando el método general C.
- Ejemplo 116: compuesto n°128: Ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2x usando el método general C.
- 60 Ejemplo 117: compuesto n°129: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-(metilsulfonamido)- [1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2y usando el método general C.
- 65 Ejemplo 118: compuesto n°130: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-(metilsulfonamido)- [1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2z usando el método general C.

- Ejemplo 119: compuesto n°131: Ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2a1 usando el método general C.
- 5 Ejemplo 120: compuesto n°132: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(naftalen-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2b1 usando el método general C.
- Ejemplo 121: compuesto n°133: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2c1 usando el método general C.
- 10 Ejemplo 122: compuesto n°134: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2d1 usando el método general C.
- Ejemplo 123: compuesto n°135: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2e1 usando el método general C.
- 15 Ejemplo 124: compuesto n°136: ácido (2S,5R)-1-(2'-(benciloxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 125: compuesto n°137: ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 20 Ejemplo 126: compuesto n°138: ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 127: compuesto n°139: ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-isobutoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 25 Ejemplo 128: compuesto n°140: ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(ciclopropilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 129: compuesto n°141: ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-((4-fluorobencil)oxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 30 Ejemplo 130: compuesto n°142: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-cloropiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2l1 usando el método general C.
- 35 Ejemplo 131: compuesto n°143: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-fluoropiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2m1 usando el método general C.
- Ejemplo 132: compuesto n°149: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(tiofen-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2n1 usando el método general C.
- 40 Ejemplo 133: compuesto n°150: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-ciclohexilbenzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2o1 usando el método general C.
- 45 Ejemplo 134: compuesto n°152: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(9-oxo-9H-fluoreno-2-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 135: compuesto n°153: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2p1 usando el método general C.
- 50 Ejemplo de referencia 136: compuesto n°155: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(9-metil-9H-carbazol-2-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 137: compuesto n°156: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-fenoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 55 Ejemplo 138: compuesto n°157: ácido (2S,5R)-1-(4-bencilbenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 139: compuesto n°158: ácido (2S,5R)-1-(4-benzoilbenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 140: compuesto n°159: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(pirimidin-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2q1 usando el método general C.
- 60 Ejemplo 141: compuesto n°160: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2r1 usando el método general C.
- 65 Ejemplo 142: compuesto n°161: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2s1 usando el método general C.

- Ejemplo 143: compuesto n°162: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2t1 usando el método general C.
- 5 Ejemplo 144: compuesto n°168: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(ciclohexanocarbonil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 145: compuesto n°169: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-metilpentanoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 146: compuesto n°172: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-metilpiperidin-1-il)-3-nitrobenzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 10 Ejemplo 147: compuesto n°173: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-oxopiperidin-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 148: compuesto n°174: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metil-4-morfolinobenzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 15 Ejemplo 149: compuesto n°175: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piperidin-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 150: compuesto n°176: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-morfolinobenzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 151: compuesto n°177: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-cianofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 20 Ejemplo 152: compuesto n°178: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-clorofenil)ciclohexanocarbonil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 25 Ejemplo 153: compuesto n°179: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-fenilciclohexanocarbonil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo de referencia 154: compuesto n°183: ((2R,5S)-2-(2-clorofenil)-5-(1H-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metanona:
- 30 Etapa 1: síntesis de (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxamida.
- En un tubo de vidrio que contiene el compuesto n°1 (0.2 g, 0.459 mmol) en THF (5 mL) se añadieron CDI (0.167 g, 0.11 mmol). La MR se agitó a TA por 30mn, después NH<sub>3</sub> se burbujeo en la MR por 1 mn. La MR se diluyó con HCl 1M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó durante la noche sobre MgSO<sub>4</sub>. La MR se concentró al vacío y el residuo (164 mg) se diluyó en MeCN y se pasó a través de un cartucho PE-AX (2 g) nuevo. El filtrado se concentró para producir producto intermedio del título. Y: 0.14 g (70 %), P> 80 %, tr=4.08 mn (gradiente A).
- 35 Etapa 2: síntesis de (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carbonitrilo.
- 40 En un matraz de fondo redondo de 50 mL que contenía (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxamida (0.14 g, 0.322 mmol) se añadió DMF (3.22 mL). La MR se desgasificó y se colocó bajo Ar. Cloruro cianúrico (0.059 g, 0.322 mmol) se añadió y la MR se agitó a TA por 90 mn. La MR se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> (solución saturada acuosa) y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> se filtró y se concentró para proporcionar 126mg del producto del título. Y: 0.126 g (94 %), P > 80 %, tr = 4.53 mn (gradiente A), (M+H)<sup>+</sup> = 417 / 419.
- 45 Etapa 3: síntesis del compuesto n° 183.
- En un tubo de vidrio secado al horno se añadieron bajo Ar azida de sodio (0.086 g, 1.330 mmol) y THF (5 mL). Se añadieron sucesivamente cloruro de aluminio (0.101 g, 0.756 mmol) y (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carbonitrilo (0.126 g, 0.302 mmol) diluido en 1mL de THF. La MR se calentó a 60 °C durante la noche. Azida de sodio (0.086 g, 1.33 mmol) y cloruro de aluminio (0.101 g, 0.756 mmol) se añadieron y la MR se agitó a 60 °C por otras 7h. La MR se dejó alcanzar la TA y se apagó con HCl 6N y se extrajo con AcOEt (2x). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar 160mg del producto crudo como un aceite amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (DCM/MeOH : 95/5) y SPE usando un cartucho PEAX y elución con ACN, después ACN + HCl. El producto crudo en solución de MeCN a partir de las fracciones de PEAX se concentró al vacío. El residuo se liofilizó en ACN/Agua (2 mL/1 mL). Y: 13 mg (9 %), P=100 %, tr = 5.19 mn (gradiente B), (M+H)<sup>+</sup> = 460.
- 50 Ejemplo 155: compuesto n°184: Ácido (2R,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1j y 2h usando el método general C.
- 60 Ejemplo 160: compuesto n°189: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2-fluorofenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 162: compuesto n°191: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-metoxi-6-fenilnicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2i1 usando el método general C.
- 65

- Ejemplo 163: compuesto n°192: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxifenoxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 164: compuesto n°193: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3-metoxipiridin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2j1 usando el método general C.
- 5 Ejemplo 165: compuesto n°194: Ácido (2S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4,4-dimetilpirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1p y 2h usando el método general C.
- 10 Ejemplo 166: compuesto n°195: Ácido (2S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-metilpirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1q y 2h usando el método general C.
- Ejemplo 167: compuesto n°196: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2k1 usando el método general C.
- 15 Ejemplo 168: compuesto n°197: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2v1 usando el método general C.
- Ejemplo 169: compuesto n°198: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2w1 usando el método general C.
- 20 Ejemplo 170: compuesto n°199: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2x1 usando el método general C.
- Ejemplo 171: compuesto n°200: Ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2y1 usando el método general C.
- 25 Ejemplo 172: compuesto n°201: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2,2'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2z1 usando el método general C.
- 30 Ejemplo 173: compuesto n°202: Ácido (2S,5R)-1-(4'-cloro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2a2 usando el método general C.
- Ejemplo 174: compuesto n°203: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-metoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2b2 usando el método general C.
- 35 Ejemplo 175: compuesto n°204: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2c2 usando el método general C.
- Ejemplo 176: compuesto n°205: Ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1r usando el método general C.
- 40 Ejemplo 177: compuesto n°206: Ácido (2R,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1j usando el método general C.
- 45 Ejemplo 178: compuesto n°207: ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-fenil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico.
- Ejemplo 179: compuesto n°208: (2S,5R)-metil 5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxilato se obtuvo en la etapa 1 del método general C.
- 50 Ejemplo 180: compuesto n°217: Ácido (2S,4S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-(fenilsulfonyl)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó usando la metodología descrita en el esquema 9.
- Ejemplo 181: compuesto n°220: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-4-ciano-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó usando la metodología descrita en el esquema 9.
- 55 Ejemplo 182: compuesto n°224: Ácido (2S,5R)-1-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2d2 usando el método general C.
- 60 Ejemplo 183: compuesto n°225: Ácido (2S,SR)-1-(2'-cloro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2e2 usando el método general C.
- Ejemplo 184: compuesto n°226: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(2-metoxietoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y ácido 2'-(2-metoxietoxi)bifenil-4-carboxílico el cual se obtuvo mediante saponificación de metil 2'-(2-metoxietoxi)bifenil-4-carboxilato. El último producto intermedio se preparó usando la química de Mitsunobu:
- 65

- 5 A una solución de metil 2'-hidroxibifenil-4-carboxilato (300 mg, 1.31 mmol), trifenilfosfina (517 mg, 1.97 mmol) y 2-metoxietanol (130  $\mu$ L, 1.64 mmol) en THF (12.5 mL) se añadió lentamente diisopropilazodicarboxilato (388  $\mu$ L, 1.97 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante la noche y la reacción se apagó con metanol. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (25 mL). La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró al vacío. El producto  
10 crudo se purificó por cromatografía de columna (ciclohexano/ EtOAc = 1/1) para producir 2'-(2-metoxietoxi)bifenil-4-carboxilato como un aceite amarillo. Y: 450 mg (78 %), P: 65 %, tr= 2.5 mn (gradiente A), Rf (ciclohexano/EtOAc = 95/5)=0.75.
- Ejemplo 185: compuesto n°230: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(pirimidin-5-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2f2 usando el método general C.
- Ejemplo 186: compuesto n°231: ácido (2S,SR)-1-(2'-carbamimidoil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico.
- 15 Etapa 1: A una solución del compuesto n° 197 precursor (2S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-1- (2'-ciano- [1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxilato (100 mg, 0.225 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (32 mg, 0.45 mmol) en EtOH (1 mL) se añadió trietilamina(64  $\mu$ L, 0.45 mmol) en forma de gotas a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a reflujo por 2 días. La mezcla se enfrió hasta la TA y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (DCM/ MeOH = 98/2) para producir (2S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-1-(2'-((E)-N'-hidroxicarbamimidoil)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-  
20 carboxilato como un sólido incoloro. Y: 113 mg (63 %), P: >80 %, tr= 3.6 mn (gradiente A), Rf (DCM/ MeOH = 9/1)=0.3.
- Etapa 2:
- 25 Una solución de (2S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-1-(2'-((E)-N'-hidroxicarbamimidoil)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-carboxilato en (EtOH/THF/AcOH=1/1/0.025) (2 mL) se hidrogenó a TA por 45 min. a presión atmosférica de H<sub>2</sub> usando una solución de lechada del catalizador de níquel de Raney en agua (2 ciclos de vacío/N<sub>2</sub> y después 2 ciclos de vacío/H<sub>2</sub>). El catalizador se filtró sobre Celita y el filtrado se concentró al vacío para producir (2S,5R)-metil 1-(2'-carbamimidoilbifenilcarbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxilato como un sólido verdoso. Y: 64 mg (99 %), P: 70 %, tr= 3.5 mn (gradiente A).
- 30 Etapa 3:
- (2S,5R)-metil 1-(2'-carbamimidoilbifenilcarbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxilato se sometió a saponificación se ejemplificó en el método general C para proporcionar el compuesto n° 231.
- 35 Ejemplo 187: compuesto n°232: Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1g usando el método general C.
- Ejemplo 188: compuesto n°233: Ácido (2S,5R)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(o-tolil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1s usando el método general C.
- 40 Ejemplo 189: compuesto n°234: Ácido (2S,5R)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-metoxifenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1i usando el método general C.
- Ejemplo 190: compuesto n°235: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(metoximetil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2g2 usando el método general C.
- 45 Ejemplo 191: compuesto n°236: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2h2 usando el método general C.
- Ejemplo 192: compuesto n°237: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2i2 usando el método general C.
- 50 Ejemplo 193: compuesto n°238: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metoxipirazin-2-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2j2 usando el método general C.
- 55 Ejemplo 194: compuesto n°239: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y ácido 4-(2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)benzoico el cual se obtuvo mediante saponificación de metil 4-(2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)benzoato. El último producto intermedio se preparó usando la química de Mitsunobu como se describió para la síntesis del compuesto n° 226.
- 60 Ejemplo 195: compuesto n°240: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3-metoxipirazin-2-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2k2 usando el método general C.
- Ejemplo 196: compuesto n°241: Ácido (2S,5R)-1-(4-(2-cloro-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il)benzoi)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2l2 usando el método general C.
- 65

- Ejemplo 197: compuesto n°242: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2m2 usando el método general C.
- 5 Ejemplo 198: compuesto n°227: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metilfenil)-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2n2 usando el método general C y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa.
- 10 Ejemplo 199: compuesto n°228: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',6'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2o2 usando el método general C.
- 15 Ejemplo 200: compuesto n°229: Ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2p2 usando el método general C.
- Ejemplo 201: compuesto n°243: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2q2 usando el método general C.
- 20 Ejemplo 202: compuesto n°246: Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(4-(2-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1g y 2r usando el método general C.
- Ejemplo 203: compuesto n°247: Ácido (2S,5R)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1g y 2s1 usando el método general C.
- 25 Ejemplo 204: compuesto n°249: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2r2 usando el método general C.
- Ejemplo 205: compuesto n°269: Ácido (2S,5R)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1g y 2h2 usando el método general C.
- 30 Ejemplo 206: compuesto n°261: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(4-metilpiperidin-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y ácido 3-metoxi-4-(4-metilpiperidin-1-il)benzoico usando el método general C (condición B). La síntesis de ácido 3-metoxi-4-(4-metilpiperidin-1-il)benzoico se representa en el Esquema 11.
- 35 Ejemplo 207: compuesto n°272: Ácido (2S,5R)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1t y 2h usando el método general C (condición A).
- Ejemplo 208: compuesto n°273: Ácido (2S,5R)-5-(3-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1u y 2h usando el método general C (condición A).
- 40 Ejemplo 209: compuesto n°274: Ácido (2S,5R)-5-(4-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1v y 2h usando el método general C (condición A).
- 45 Ejemplo 210: compuesto n°275: Ácido (2S,5R)-5-(3-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1w y 2h usando el método general C (condición A).
- Ejemplo 211: compuesto n°276: Ácido (2S,5R)-5-(4-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1x y 2h usando el método general C (condición A).
- 50 Ejemplo 212: compuesto n°278: Ácido (2S,5R)-4-acetil-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de (2S,4S,5R)-metil 4-acetil-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxilato usando la misma metodología de cicloadición dipolar como se mostró en el esquema 9, excepto para la última etapa (Me<sub>3</sub>SnOH (10eq), DCE, 90 °C) en lugar de (TFA, DCM).
- 55 Ejemplo 213: compuesto n°279: Ácido (2S,4S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-(metoximetil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de (2S,4S,5R)-4-*terc*-butil 2-metil 5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2,4-dicarboxilato el cual se obtuvo usando la metodología de cicloadición dipolar mostrada en el Esquema 9. Las últimas etapas para realizar la síntesis del compuesto n°279 son representadas en el Esquema 14.
- 60 Ejemplo 214: compuesto n°280: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2s2 usando el método general C (condición B).
- 65 Ejemplo 215: compuesto n°281: Ácido (2S,5R)-5-ciclohexil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1y y 2h usando el método general C (condición B).



- Ejemplo 216: compuesto n°283: Ácido (2S,5R)-1-(4-(2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2t2 usando el método general C (condición B).
- 5 Ejemplo 217: compuesto n°284: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3-metoxipiridin-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2u2 usando el método general C (condición B).
- Ejemplo 218: compuesto n°285: Ácido (2R,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1z y 2h usando el método general C (condición A).
- 10 Ejemplo 219: compuesto n°286: Ácido (2S,5S)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1a1 y 2h usando el método general C (condición A).
- Ejemplo 220: compuesto n°287: Ácido (2R,5S)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1b1 y 2h usando el método general C (condición A).
- 15 Ejemplo 221: compuesto n°288: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2v2 usando el método general C (condición B).
- Ejemplo 222: compuesto n°289: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2w2 usando el método general C (condición B).
- 20 Ejemplo 223: compuesto n°290: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2x2 usando el método general C (condición B).
- 25 Ejemplo 224: compuesto n°291: Ácido (2S,5R)-5-(2,6-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1c1 y 2h usando el método general C (condición A).
- Ejemplo 225: compuesto n°292: Ácido (2S,5R)-5-(2,4-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1d1 y 2h usando el método general C (condición A).
- 30 Ejemplo 226: compuesto n°293: Ácido (2S,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1e1 y 2h usando el método general C (condición A).
- Ejemplo 227: compuesto n°294: Ácido (2S,5R)-5-isobutil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1f1 y 2h usando el método general C (condición A).
- 35 Ejemplo 228: compuesto n°295: Ácido (2S,5R)-5-isopropil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1g1 y 2h usando el método general C (condición A).
- 40 Ejemplo 229: compuesto n°296: Ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(pirimidin-4-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2y2 usando el método general C (condición B).
- Ejemplo 230: compuesto n°297: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2z2 usando el método general C (condiciones B).
- 45 Ejemplo 231: compuesto n°298: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2a3 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 232: compuesto n°299: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2b3 usando el método general C (condiciones B).
- 50 Ejemplo 233: compuesto n°300: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-etoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2c3 usando el método general C (condiciones B).
- 55 Ejemplo 234a: compuesto n°301: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-isopropoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2d3 usando el método general C (condición B).
- Ejemplo 234b: compuesto n°302: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2e3 usando el método general C (condición B).
- 60 Ejemplo 235: compuesto n°303: Ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2f3 usando el método general C (condición B).
- Ejemplo 236: compuesto n°304: Ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(pirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2g3 usando el método general C (condición B).
- 65

- Ejemplo 237: compuesto n°305: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-4-ciano-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-3-metilpirrolidina-2-carboxílico se sintetizó usando la cicloadición dipolar 1,3 mostrada en el esquema 9.
- 5 Ejemplo 238: compuesto n°306: Ácido (2S,4S,5R)-5-(2-clorofenil)-4-ciano-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-metilpirrolidina-2-carboxílico se sintetizó usando la cicloadición dipolar 1,3 mostrada en el esquema 9.
- Ejemplo 239: compuesto n°307: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2h3 usando el método general C (condición B).
- 10 Ejemplo 240: compuesto n°308: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2i3 usando el método general C (condición B).
- Ejemplo 241: compuesto n°309: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',3',4'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2j3 usando el método general C (condición B).
- 15 Ejemplo 242: compuesto n°310: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',3',6'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2k3 usando el método general C (condición B).
- Ejemplo 243: compuesto n°311: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2l3 usando el método general C (condición B).
- 20 Ejemplo 244: compuesto n°312: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2m3 usando el método general C (condición B).
- 25 Ejemplo 245: compuesto n°313: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2n3 usando el método general C (condición B).
- Ejemplo 246: compuesto n°314: Ácido (2S,5R)-1-(2,2'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1g y 2z1 usando el método general C (condición B).
- 30 Ejemplo 247: compuesto n°315: Ácido (2S,5R)-1-(2-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1g y 2h5 usando el método general C (condición B).
- Ejemplo 248: compuesto n°316: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2h5 usando el método general C (condición B).
- 35 Ejemplo 249: compuesto n°318: Ácido (2S,5R)-5-ciclopentil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1h1 y 2h usando el método general C (condición A).
- 40 Ejemplo 250: compuesto n°319: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-etil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2o3 usando el método general C (condición B).
- Ejemplo 251: compuesto n°320: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetilpiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2p3 usando el método general C (condición B).
- 45 Ejemplo 252: compuesto n°321: Ácido (2S,5R)-1-(4-(2,4-bis(benciloxi)pirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2q3 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 253: compuesto n°322: Ácido (2S,5R)-1-([1,1':4',1''-terfenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y ácido 1,1':4',1''-terfenil]-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).
- 50 Ejemplo 254: compuesto n°323: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-propil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y ácido 4'-propil-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).
- 55 Ejemplo 255: compuesto n°324: Ácido (2S,5R)-1-(4'-(terc-butil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y ácido 4'-(terc-butil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).
- 60 Ejemplo 256: compuesto n°325: Ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2g5 usando el método general C (condiciones B).
- 65 Ejemplo 257: compuesto n°326: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-(2-metoxifenil)pirazina-2-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2j5 usando el método general C (condiciones B).

- Ejemplo 258: compuesto n°327: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(4-metoxipiridin-3-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2k5 usando el método general C (condiciones B).
- 5 Ejemplo 259: compuesto n°328: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2l5 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 260: compuesto n°329: Ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoi)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2m5 usando el método general C (condiciones B).
- 10 Ejemplo 261: compuesto n°330: Ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoi)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2r3 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 262: compuesto n°331: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y ácido 1-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)piperidina-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).
- 15 Ejemplo 263: compuesto n°332: Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(5-metoxi-6-(2-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1g y 2s3 usando el método general C (condiciones B).
- 20 Ejemplo 264: compuesto n°333: Ácido (2S,5R)-1-(1-(benzo[d]oxazol-2-il)piperidina-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y ácido 1-(benzo[d]oxazol-2-il)piperidina-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 265: compuesto n°334: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(pirrolidin-1-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó usando la misma metodología como se mostró en el Esquema 11, reemplazando 4-metilpiperidina con pirrolidina.
- 25 Ejemplo 266: compuesto n°335: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-metoxi-6-(2-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2t3 usando el método general C (condiciones B).
- 30 Ejemplo 267: compuesto n°336: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-metoxifenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó usando la misma metodología como se mostró en el Esquema 13 reemplazando 2-ciano-4-trifluorometil-bromobenceno con 2-metoxi-bromobenceno.
- 35 Ejemplo 268: compuesto n°337: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2n5 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 269: compuesto n°338: Ácido (2S,5R)-5-(2-bromofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1i1 y 2h usando el método general C (condiciones A).
- 40 Ejemplo 270: compuesto n°339: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y ácido 3'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).
- 45 Ejemplo 271: compuesto n°340: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2u3 usando el método general C (condiciones A).
- Ejemplo 272: compuesto n°341: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-ciano-2',4'-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2v3 usando el método general C (condiciones B).
- 50 Ejemplo 273: compuesto n°342: Ácido (2S,5R)-1-(3'-amino-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2w3 usando el método general C (condiciones B).
- 55 Ejemplo 274: compuesto n°343: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metil-3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2x3 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 275: compuesto n°344: Ácido (2S,5R)-1-(3'-acetamido-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2y3 usando el método general C (condiciones B).
- 60 Ejemplo 276: compuesto n°345: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2z3 usando el método general C (condiciones B).
- 65 Ejemplo 277: compuesto n°346: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2a4 usando el método general C (condiciones B).

- Ejemplo 278: compuesto n°347: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2b4 usando el método general C (condiciones B).
- 5 Ejemplo 279: compuesto n°348: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)benzoi)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2r4 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 280: compuesto n°349: Ácido (2S,5S)-5-isopentil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1j1 y 2h usando el método general C (condiciones A).
- 10 Ejemplo 281: compuesto n°350: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2p5 usando el método general C (condiciones B).
- 15 Ejemplo 282: compuesto n°351: Ácido (2S,5R)-1-(4'-acetamido-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2c4 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 283: compuesto n°352: Ácido (2S,5R)-1-(3'-carbamimidoil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de (2S,5R)-metil 5-(2-clorofenil)-1-(3'-cianobifenilcarbonil)pirrolidina-2-carboxilato el cual se obtuvo a partir del producto intermedio 1a y ácido 3'-cianobifenil-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).
- 20 Etapa 1: A una solución de (2S,5R)-metil 5-(2-clorofenil)-1-(3'-cianobifenilcarbonil)pirrolidina-2-carboxilato (1.0 mmol) e hidrocloreuro de hidroxilamina (2.0 mmol) en EtOH seco (5 mL) bajo N<sub>2</sub> se añadió NEt<sub>3</sub> (2.0 mmol) en forma de gotas a TA. La mezcla se agitó bajo reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió hasta TA, se concentró y se purificó en gel de sílice (ciclohex/EtOAc), produciendo 300 mg de (2S,5R)-metil 5-(2-clorofenil)-1-(3'-((E)-N'-hidroxicarbamimidoil)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-carboxilato como un sólido blanco (60 % de rendimiento).
- 25 Etapa 2: Una solución de (2S,5R)-metil 5-(2-clorofenil)-1-(3'-((E)-N'-hidroxicarbamimidoil)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-carboxilato (0.42 mmol) en EtOH/THF/AcOH (3mL/3mL/0.1mL) se hidrogenó a TA a presión atmosférica usando una solución de lechada de catalizador de níquel de Raney en agua (0.5 mL) por 5h. El catalizador se filtró sobre Celita y el filtrado se concentró, produciendo 160 mg de un sólido blanco (83 % de rendimiento).
- 30 Etapa 3: Saponificación usando la metodología estándar descrita en el método general C.
- 35 Ejemplo 284: compuesto n°353: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-((E)-N'-hidroxicarbamimidoil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo a partir de (2S,5R)-metil 5-(2-clorofenil)-1-(3'-((E)-N'-hidroxicarbamimidoil)bifenilcarbonil)pirrolidina-2-carboxilato (etapa 1 de la síntesis del compuesto n°352) usando la metodología estándar de saponificación descrita en el método general C: Ácido (2S,5R)-1-(3'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo por hidrólisis y saponificación usando LiOH de (2S,5R)-metil 5-(2-clorofenil)-1-(3'-cianobifenilcarbonil)pirrolidina-2-carboxilato el cual se obtuvo a partir del producto intermedio 1a y ácido 3'-cianobifenil-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).
- 40 Ejemplo 285: compuesto n°360: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2',3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2f4 usando el método general C (condiciones B).
- 45 Ejemplo 286: compuesto n°361: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-4',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2g4 usando el método general C (condiciones B).
- 50 Ejemplo 287: compuesto n°362: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',4',5'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2h4 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 288: compuesto n°363: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(cianometil)-4',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2i4 usando el método general C (condiciones B).
- 55 Ejemplo 289: compuesto n°364: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',4'-diciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2j4 usando el método general C (condiciones B).
- 60 Ejemplo 290: compuesto n°365: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2k4 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 291: compuesto n°366: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-fluoro-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2l4 usando el método general C (condiciones B).
- 65

- Ejemplo 292: compuesto n°367: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-fluorobenzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2m4 usando el método general C (condiciones B).
- 5 Ejemplo 293: compuesto n°368: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y 2n4 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 294: compuesto n°369: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó usando la metodología mostrada en el Esquema 13.
- 10 Ejemplo 295: compuesto n°370: Ácido (2S,5R)-1-(1-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó usando la metodología mostrada en el Esquema 13 reemplazando 2-ciano-4-trifluorometil-bromobenceno con 2-cloro-4-trifluorometil-bromobenceno.
- 15 Ejemplo 296: compuesto n°371: Ácido (2S,5R)-1-(5'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1g y 2z3 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 297: compuesto n°372: Ácido (2S,5R)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-fluorobenzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1g y 2m4 usando el método general C (condiciones B).
- 20 Ejemplo 298: compuesto n°373: Ácido (2S,5R)-1-(3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1g y 2n4 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 299: compuesto n°374: Ácido (2S,5R)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo a partir del producto intermedio 1a y el producto intermedio 2r4 usando el método general C (condiciones B).
- 25 Ejemplo 300: compuesto n°375: Ácido (2S,5R)-1-(3'-carbamoil-4'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo por la hidrólisis de la fracción nitrilo de (2S,5R)-metil 5-(2-clorofenil)-1-(3',4'-diciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxilato y saponificación posterior usando LiOH. (2S,5R)-metil 5-(2-clorofenil)-1-(3',4'-diciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxilato se obtuvo a partir del producto intermedio 1a y el producto intermedio 2j4 usando el método general C (condiciones B).
- 30 Ejemplo 302: compuesto n°376: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y ácido 1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).
- 35 Ejemplo 303: compuesto n°377: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-(morfolinosulfonil)-2-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y ácido 1-(2-nitro-4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)piperidina-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).
- 40 Ejemplo 304: compuesto n°378: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-nitro-4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y ácido 1-(4-(N,N-dietilsulfamoil)-2-nitrofenil)piperidina-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).
- 45 Ejemplo 305: compuesto n°379: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-(N,N-dietilsulfamoil)-2-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y ácido 1-(4-metil-2-nitrofenil)piperidina-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).
- 50 Ejemplo 306: compuesto n°380: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-metil-2-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó usando la misma metodología que las representadas en el Esquema 12, reemplazando 2-nitro-4-trifluorometil-fluorobenceno por 2-nitro-4-metil-fluorobenceno.
- Ejemplo 307: compuesto n°381: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-ciano-4-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó usando la misma metodología que las representadas en el Esquema 12, reemplazando 2-nitro-4-trifluorometil-fluorobenceno por 2-ciano-4-metil-fluorobenceno.
- 55 Ejemplo 308: compuesto n°382: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y ácido 1-(4-nitrofenil)piperidina-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).
- 60 Ejemplo 309: compuesto n°383: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó usando la misma metodología que las representadas en el Esquema 13, reemplazando 2-ciano-4-trifluorometil-bromobenceno por 2-fluoro-4-nitro-bromobenceno.

Ejemplo 310: compuesto n°384: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y ácido 1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperidina-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).

5 Ejemplo 311: compuesto n°385: Ácido (2S,5R)-1-(1-(5-cloro-2-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y ácido 1-(5-cloro-2-nitrofenil)piperidina-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).

10 Ejemplo 312: compuesto n°386: Ácido (2S,5R)-5-(2-cianofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo por cianación de (2S,5R)-metil 5-(2-bromofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxilato y saponificación posterior. Ácido (2S,5R)-metil 5-(2-bromofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxilato se obtuvo a partir de los productos intermedios 1i1 y 2h usando el método general C, (condiciones A). Método de cianación: En un tubo de carrusel se introdujeron NMP (0.2 mL), *i*-PrOH (9.7 µL), carbonato de sodio (0.021 g, 0.202 mmol), acetato de paladio(II) (0.908 mg, 4.05 µmol) y (2S,5R)-metil 5-(2-bromofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxilato (0.1 g, 0.202 mmol). La MR se calentó a 140 °C y ferrocianuro de potasio. Se añadió 3H<sub>2</sub>O (0.026 g, 0.061 mmol). El calentamiento se detuvo y la MR se agitó durante la noche. La MR se diluyó con agua y se extrajo con tres veces con EtOAc. La capa acuosa se acidificó (se observó un cambio de color de marrón a azul) y se extrajo dos veces con éter de dietilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo marrón. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida (EtOAc/EP : 1/2) para producir compuesto n°386. Y=10 %, P>90 %.

25 Ejemplo 313: compuesto n°387: Ácido (2S,SR)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo a partir del producto intermedio 1a y el producto intermedio 2s4 usando el método general C (condiciones B).

Ejemplo 314: compuesto n°388: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo a partir del producto intermedio 1a y el producto intermedio 2s5 usando el método general C (condiciones B).

30 Ejemplo 315: compuesto n°389: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo a partir del producto intermedio 1a y el producto intermedio 2t5 usando el método general C (condiciones B).

35 Ejemplo 316: compuesto n°390: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo a partir del producto intermedio 1a y el producto intermedio 2u5 usando el método general C (condiciones B).

40 Ejemplo 317: compuesto n°391: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-ciano-4-(metilsulfonamido)fenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo mediante reducción de nitro, sulfonilación y saponificación de (2S,5R)-metil 5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-ciano-4-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxilato el cual se obtuvo a partir del producto intermedio 1a y ácido 1-(2-ciano-4-nitrofenil)piperidina-4-carboxílico comercial usando el método general C, condición B.

45 Ejemplo 318: compuesto n°392: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-ciano-4-metoxifenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo usando la misma metodología como se mostró en el Esquema 13 reemplazando 2-ciano-4-trifluorometil-bromobenceno con 2-ciano-4-metoxi-bromobenceno.

50 Ejemplo 319: compuesto n°393: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-(metilsulfonamido)-4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo mediante reducción del grupo nitro de (2S,5R)-metil 5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxilato, seguido por sulfonilación con metano sulfonilo cloruro, y saponificación posterior. Ácido (2S,5R)-metil-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxilato se obtuvo a partir del producto intermedio 1a y ácido 1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).

55 Ejemplo 320: compuesto n°394: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y ácido 1-(2-nitrofenil)piperidina-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).

60 Ejemplo 321: compuesto n°395: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-cianofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y ácido 1-(4-cianofenil)piperidina-4-carboxílico comercial usando el método general C (condiciones B).

Ejemplo 322: compuesto n°396: Ácido (2S,5R)-5-(3,5-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo a partir del producto intermedio 1i1 y el producto intermedio 2h usando el método general C (condiciones A).

65

- Ejemplo 323: compuesto n°397: Ácido (2S,5R)-5-(3,4-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo a partir del producto intermedio 1m1 y el producto intermedio 2h usando el método general C (condiciones A).
- 5 Ejemplo 324: compuesto n°398: Ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo a partir del producto intermedio 1n1 y el producto intermedio 2h usando el método general C (condiciones A).
- 10 Ejemplo 325: compuesto n°399: Ácido (2S,5R)-5-(2,5-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo a partir del producto intermedio 1o1 y el producto intermedio 2h usando el método general C (condiciones A).
- 15 Ejemplo 326: compuesto n°400: Ácido (2S,5R)-5-([1,1'-bifenil]-2-il)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo mediante acoplamiento de Suzuki (2S,5R)-metil 5-(2-bromofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxilato con ácido fenilborónico y saponificación posterior. Ácido (2S,5R)-metil 5-(2-bromofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxilato se obtuvo a partir de los productos intermedios 1i1 y 2h usando el método general C (condiciones A).
- 20 Ejemplo 327: compuesto n°401: Ácido (2S,5R)-1-(2'-ciano-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo a partir del producto intermedio 1g y 2s4 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 328: compuesto n°402: Ácido (2S,5R)-5-(4-cianofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo a partir de los productos intermedios 1p1 y 2h usando el método general C (condiciones A).
- 25 Ejemplo 329: compuesto n°403: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metil-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y ácido 4-(5-metil-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico comercial usando el método general C (condiciones B).
- 30 Ejemplo 330: compuesto n°404: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-ciano-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo a partir del producto intermedio 1a y el producto intermedio 2u4 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 331: compuesto n°405: Ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-5'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo a partir del producto intermedio 1a y el producto intermedio 2v4 usando el método general C (condiciones B).
- 35 Ejemplo 332: compuesto n°406: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo a partir del producto intermedio 1a y el producto intermedio 2w4 usando el método general C (condiciones B).
- 40 Ejemplo 333: compuesto n°407: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo usando la misma metodología que la representada en el Esquema 12, reemplazando 2-nitro-4-trifluorometil-fluorobenceno por 2-metoxi-4-trifluorometil-fluorobenceno.
- 45 Ejemplo 334: compuesto n°408: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metil-3'-(N-metilmetsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo a partir del producto intermedio 1a y el producto intermedio 2x4 usando el método general C (condiciones B).
- 50 Ejemplo 335: compuesto n°409: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(N-metilmetsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo a partir del producto intermedio 1a y el producto intermedio 2v5 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 336: compuesto n°410: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(5-ciano-2-metoxifenil)-5-metoxinicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo a partir del producto intermedio 1a y el producto intermedio 2y4 usando el método general C (condiciones B).
- 55 Ejemplo 337: compuesto n°411: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2,4-dimetoxifenil)-5-metoxinicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo a partir del producto intermedio 1a y el producto intermedio 2z4 usando el método general C (condiciones B).
- 60 Ejemplo 338: compuesto n°412: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2,4-dimetoxifenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo a partir del producto intermedio 1a y el producto intermedio 2a5 usando el método general C (condiciones B).
- 65 Ejemplo 339: compuesto n°413: Ácido (2S,5R)-1-(2'-ciano-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo a partir del producto intermedio 1g y el producto intermedio 2w4 usando el método general C (condiciones B).

- Ejemplo 340: compuesto n°414: Ácido (2S,5R)-1-(3'-ciano-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo a partir del producto intermedio 1g y el producto intermedio 2u4 usando el método general C (condiciones B).
- 5 Ejemplo 341: compuesto n°415: Ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-5'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se obtuvo a partir del producto intermedio 1g y el producto intermedio 2v4 usando el método general C (condiciones B).
- 10 Ejemplo 342: compuesto n°416: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)-3-fluorobenzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de 1a y 2w5 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 343: compuesto n°417: Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metil-3'-(N-metilmetilsulfonamido)- [1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1g y 2x4 usando el método general C (condiciones B).
- 15 Ejemplo 344: compuesto n°418: Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(N-metilmetilsulfonamido)- [1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de 1g y 2v5 usando el método general C (condiciones B).
- 20 Ejemplo 345: compuesto n°419: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4,6-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de 1a y 2f5 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 346: compuesto n°420: Ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1n1 y 2s1 usando el método general C (condiciones B).
- 25 Ejemplo 347: compuesto n°421: Ácido (2S,5R)-1-(5'-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2,3-difluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1n1 y 2a4 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 348: compuesto n°354: Ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1g y 2p5 usando el método general C (condiciones B).
- 30 Ejemplo 349: compuesto n°355: Ácido (2S,5R)-5-(2,4-difluorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1k1 y 2q5 usando el método general C (condiciones B).
- 35 Ejemplo 350: compuesto n°356: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(5-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1a y 2d4 usando el método general C (condiciones B).
- Ejemplo 351: compuesto n°357: Ácido (2S,5R)-1-(4'-amino-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir del producto intermedio 1a y metil 2'-metoxi-4'-amino-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato obtenido en la síntesis del producto intermedio 2p5.
- 40 Ejemplo 352: compuesto n°358: Ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',3,6'-trimetoxi-[2,3'-bipiridina]-5-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico se sintetizó a partir de los productos intermedios 1a y 2e4 usando el método general C (condiciones B).
- 45 Ejemplos biológicos
- Breve descripción de las figuras
- 50 La Figura 1 muestra la respuesta a dos compuestos diferentes de la invención, en relación con el vehículo control (DMSO al 0.1 %), en la liberación de TNF $\alpha$  de PBMC humanas. Los datos se presentan como porcentaje de respuesta LPS.
- La Figura 2 muestra la respuesta a un compuesto de la invención, en relación con el vehículo control (DMSO al 0.1 %) en la liberación de IL-6 de PBMC humanas. Los datos se presentan como porcentaje de respuesta LPS.
- 55 Las Figuras 3A y 3B muestran la respuesta a dos compuestos diferentes de la invención, en relación con el vehículo control (agua), en el nivel de TNF $\alpha$ , en plasma de ratón. Los datos se presentan como media  $\pm$  SEM, n =8 ratones por grupo de tratamiento.
- 60 La Figura 4 muestra la respuesta a un compuesto de la invención, en relación con el vehículo control (agua), en el modelo de colitis de ratón con índice de actividad de la enfermedad (DAI). Los datos se presentan como media  $\pm$  SEM, n =6 ratones por grupo de tratamiento
- 65 La Figura 5 muestra la respuesta a un compuesto de la invención, en relación con el vehículo control (agua), en la longitud del colon del ratón. Los datos se presentan como media  $\pm$  SEM, n =6 ratones por grupo de tratamiento



La Figura 6 muestra la respuesta a un compuesto de la invención, en relación con el vehículo control (agua), en la conductancia de tejidos colónicos de ratón. Los datos se presentan como media  $\pm$  SEM, n =6 ratones por grupo de tratamiento

5 La Figura 7 muestra la respuesta a un compuesto de la invención, en relación con el vehículo control (NaCl 0.9 %), en la puntuación clínica de artritis reumatoide. Los datos se presentan como media  $\pm$  SEM, n =6 ratones por grupo de tratamiento

10 La Figura 8 muestra la inhibición comparativa de TNF $\alpha$  *in-vitro*, liberación de PBMC estimulada por LPS después de la activación por los compuestos de la invención o por el compuestos descritos en WO2011/151436A2. Los datos se presentan como media  $\pm$  SEM y la concentración final de cada compuesto probado en el ensayo es 10 $\mu$ M. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA de 2 vías seguido por la comparación de Dunnet con el grupo vehículo, \*\*\*\*  $p < 0.0001$ .

15 Ensayo de unión a membrana: ensayo de unión a GTP $\gamma$ S.

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

Preparación de extractos de membrana:

30 Los extractos de membrana se prepararon a partir de células que expresan el receptor GPR43 humano (hGPR43) de la siguiente manera: se aspiró el medio y se extrajeron las células de las placas en solución salina tamponada con fosfato (PBS) libre de Ca<sup>++</sup> y Mg<sup>++</sup>. Las células se centrifugaron luego durante 3 minutos a 1500 *g* y los sedimentos se resuspendieron en tampón A (Tris-HCl 15 mM pH 7.5, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, EDTA 0.3 mM, 1 mM EGTA) y se homogeneizaron en un homogeneizador de vidrio. La fracción de membrana cruda se recogió mediante dos etapas de centrifugación consecutivas a 40.000 *x g* por 25 min separadas por una etapa de lavado en el tampón A. El sedimento final se resuspendió en 500  $\mu$ l de tampón B (Tris-HCl 75 mM pH 7.5, MgCl 12.5 mM, EDTA 0.3 mM, EDTA 1 mM, sacarosa 250 mM) y se congeló instantáneamente en nitrógeno líquido. El contenido de proteína se analizó por el método de Folin.

Ensayo GTP $\gamma$ S (método SPA):

40 El ensayo se usó para determinar la actividad de los compuestos de la invención.

El ensayo [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S se incubó en 20 mM HEPES pH7.4, 100 mM NaCl, 10  $\mu$ g/ml saponina, 30 mM de MgCl<sub>2</sub>, 10  $\mu$ M de GDP, 5  $\mu$ g hGPR43 que expresa la membrana, 250 $\mu$ g de granos de aglutinina de germen de trigo (Amersham, ref: RPNQ001), un intervalo de concentración de los compuestos de la invención (de 30  $\mu$ M a 1 nM) en un volumen final de 100  $\mu$ l por 30 min a temperatura ambiente. El propionato de SCFA se usó a una concentración final de 1 mM como control positivo. Las placas se centrifugaron por 10 minutos a 2000 rpm, se incubaron por 2 horas a temperatura ambiente y se contaron por 1 minuto en un contador de centelleo (TopCount, PerkinElmer). Los resultados de los compuestos probados se informan como la concentración del compuesto requerida para alcanzar el 50 % (EC<sub>50</sub>) del nivel máximo de activación inducida por estos compuestos.

50 Cuando se prueba en el ensayo descrito anteriormente y a modo de ilustración, los compuestos en la Tabla 3 activan el receptor GPR43. El valor de EC<sub>50</sub> obtenido es representado de la siguiente manera: "+++" significa EC<sub>50</sub> < 200 nM; "++" significa 200nM  $\leq$  EC<sub>50</sub>  $\leq$  1  $\mu$ M; "+" significa EC<sub>50</sub> > 1  $\mu$ M.

55

60

65

# ES 2 755 332 T3

Tabla 3: Valores EC<sub>50</sub> de los compuestos en el ensayo GTPγ<sup>35</sup>S.

Núm. del compuesto	EC <sub>50</sub> (nM)
1	+++
2	+++
3	+++
4	+++
5	+++
6	+++
8	++
9	++
10	++
11	++
12	++
13	++
14	++
15	++
16	++
17	++
18	++
19	++
20	++
21	++
23	+
24	+
26	+
27	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
47	+
48	+

ES 2 755 332 T3

Núm. del compuesto	EC <sub>50</sub> (nM)
49	+
52	+
53	+
58	+
59	+
77	+++
78	++
83	+
88	+
89	++
91	++
96	++
99	++
102	+
105	+
107	+
108	+
109	+
113	+++
114	+
116	++
117	++
120	+
121	++
122	+++
123	+++
125	++
126	+++
127	+++
128	+++
129	+++
130	+++
131	+
132	+++
133	++
134	++
135	+++
136	++
137	++
138	+++
140	+++

ES 2 755 332 T3

Núm. del compuesto	EC <sub>50</sub> (nM)
141	++
143	+
149	++
150	++
151	++
153	+
155	+
156	++
157	+++
160	++
161	+++
162	+
169	+
174	+
176	+
177	+
178	++
179	+
183	+
184	++
189	++
191	++
192	++
193	+++
194	++
195	++
196	+++
197	+++
198	+++
199	+++
200	+++
201	+++
202	+++
203	++
204	+++
206	+
207	+
224	+++
225	+++
226	++
227	+++

ES 2 755 332 T3

Núm. del compuesto	EC <sub>50</sub> (nM)
228	+++
229	+++
230	+
231	+
232	+++
233	++
234	+
235	+++
236	+++
237	++
239	++
240	++
242	++
246	+++
247	+++
261	++
268	+++
269	+++
272	++
273	++
274	++
275	+++
276	++
278	++
279	+
280	+
281	++
283	+++
284	++
285	+
286	+
287	++
288	++
289	+++
290	+++
291	++
292	+++
293	++
294	++
295	+
296	+

ES 2 755 332 T3

Núm. del compuesto	EC <sub>50</sub> (nM)
297	+++
298	+++
299	+++
300	++
301	++
302	+++
303	++
304	+
305	+
306	+
307	+++
308	+++
309	++
310	++
311	+++
312	+++
313	++
314	+++
315	+++
316	+++
318	+
319	++
320	+++
321	++
322	++
323	++
324	++
325	+++
326	+
327	++
328	+++
329	++
330	++
331	++
332	+
333	+
334	++
335	+
336	+
337	+++
338	+++

ES 2 755 332 T3

Núm. del compuesto	EC <sub>50</sub> (nM)
339	++
340	+++
341	+
342	+++
343	+++
344	++
345	+++
346	+++
347	+++
348	+++
349	++
350	+++
351	+++
352	+
353	++
354	+++
355	+++
356	+++
357	+++
358	++
359	++
360	+++
361	+++
362	+++
363	++
364	+
365	++
366	+++
367	+++
368	+++
369	++
370	+
371	+++
372	+++
373	++
374	++
375	++
386	++
387	+++
388	+++
389	+++

	Núm. del compuesto	EC <sub>50</sub> (nM)
5	390	+++
	391	+
	392	+
	393	+
10	395	++
	396	++
	397	++
15	398	+++
	399	+++
	400	++
	401	+++
20	402	+
	403	+
	404	++
25	405	+++
	406	+++
	407	++
30	408	+++
	409	+++
	410	++
35	411	++
	412	++
	413	+++
40	414	+
	415	+++
	416	+++
	417	+++
45	418	++
	419	+++
	420	+++
50	421	+++

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

El ensayo de unión a radioligando de GPR43 humano se realiza mediante la adición sucesiva en los pocillos de una placa de 96 pocillos (Master Block, Greiner, 786201) de 50 µl de compuesto de la invención a concentraciones crecientes (diluido en tampón de ensayo: Tris 50 mM pH 7.4), 25 µl de antagonista radiomarcado (es decir, el compuesto n°227 descrito en el documento WO 2011/092284) diluido en tampón de ensayo y 25 µl de extractos de membrana celular (10 µg de proteína/pocillo). La concentración final de antagonista radiomarcado en el ensayo es 10 nM. La placa se incuba 60 min a 25 °C en un baño de agua y después se filtra sobre filtros GF/B (Perkin Elmer, 6005177, empapado en 0.05 % Brij por 2h a temperatura ambiente) con una unidad de filtración (Perkin Elmer). Los filtros se lavaron 3 veces con 0.5 ml de tampón de lavado helado (50 mM Tris pH 7.4). Se añaden 50 µl de Microscint 20 (Packard) y la placa se incuba 15 min en un agitador orbital y luego se cuenta con un TopCount™ durante 1 min/pocillo.

En la Tabla 4 los resultados biológicos obtenidos usando el ensayo RLB como se describió anteriormente con los compuestos de la invención se exponen en forma tabulada. En esta tabla se da la constante de inhibición de la unión del



radioligando llevada a cabo por el compuesto de la invención (Ki). Los valores de Ki (nM) obtenidos se representan como sigue: "+++" significa  $K_i < 1\mu\text{M}$ ; "++" significa  $1\mu\text{M} \leq K_i \leq 2\mu\text{M}$ ; "+" significa  $2\mu\text{M} < K_i$ .

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

Compuesto n°	Ki (nM)
376	+++
377	+
378	++
379	+
380	++
381	++
382	+
383	+
384	+
385	+++
394	+

#### 25 Ensayo de liberación de citocinas a partir de células mononucleares de sangre periférica

Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se purificaron de una muestra de sangre fresca heparinizada en un gradiente de Lymphoprep. Las PBMC se colocaron en placas en una placa de ensayo de 96 pocillos ( $2 \times 10^5$  células/pocillos) y se estimularon con o sin LPS (100 ng/ml) y se aumentó la concentración de compuestos de la invención durante 3 horas a 37 °C. Los sobrenadantes celulares se recuperaron después de la centrifugación y se cuantifican TNF $\alpha$ , IL-6 u otras citocinas solubles en humanos, usando el ensayo ELISA (R&D system) según las recomendaciones del fabricante.

Cuando se prueba en la liberación de citocinas del ensayo PBMC descrito anteriormente y a modo de ilustración, los compuestos 1 y 236 inhiben la secreción de TNF $\alpha$  dependiente de la dosis, a partir de PBMC (Figura 1). Los resultados adicionales con compuestos de la invención se presentan en forma tabulada (Tabla 5). En la Figura 1 y Tabla 5 los resultados de los compuestos probados se informan como la concentración del compuesto requerida para alcanzar el 50 % de inhibición (IC<sub>50</sub>) del nivel de TNF $\alpha$  inducido por LPS, por estos compuestos.

Tabla 5: Valores IC<sub>50</sub> de los compuestos en el ensayo de PBMC.

Núm. del compuesto	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )
161	11.8
325	6.0
345	0.99
361	5.19
390	5.52
421	2.93

Cuando se prueba en la liberación de citocinas a partir del ensayo de PBMC descrito anteriormente y a modo de ilustración, la dosis de compuesto 1 inhibe de forma dependiente la secreción de IL-6 de PBMC (Figura 2). El resultado del compuesto probado se informa como la concentración del compuesto requerida para alcanzar el 50 % de inhibición (IC<sub>50</sub>) del nivel de IL-6 inducida por LPS por este compuesto.

Cuando se prueban en la liberación de citocinas del ensayo PBMC descrito anteriormente y a modo de ilustración, los compuestos 1 y 345 de la presente invención muestran sorprendentemente una mayor inhibición de la secreción de TNF $\alpha$  de PBMC estimuladas por LPS que los compuestos 39 y 43 descritos en el documento WO2011/151436A2 (Figura 8).

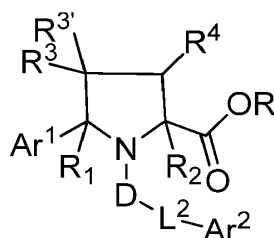
#### Modelo de ratón de choque séptico

Ratones macho C57 Negro 6 (C57BL6), 8 semanas de edad, se aclimataron durante 7 días. Durante la aclimatación y después de la dosificación, los animales se alojan en una instalación de roedores de acceso limitado y se mantienen en grupos de un máximo de 10 ratones, en jaulas de polipropileno, provistas de fondos sólidos y rellenos de virutas de madera

- 5 como material de cama. Los animales reciben ad libitum una dieta comercial para roedores y acceso gratuito al agua potable, suministrada a cada jaula a través de botellas de polietileno con tubos de acero inoxidable. El día de los experimentos, los animales son aleatorizados y los grupos experimentales (n = 8) se distribuyen entre jaulas. A t0 en el día 0, los compuestos de la invención o controles se administran por sonda oral. En el tiempo t 0.5 h en el día 0, los ratones se someten a una inyección intraperitoneal de 100 µg de lipopolisacárido (LPS). El día 0 a la hora t 2 h, todos los ratones se desangran por la cola y se preparó el suero.
- 10 El TNFα u otros marcadores se miden en cada suero usando el ensayo ELISA, de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.
- 15 Cuando se probó en el modelo de ratón de choque séptico descrito anteriormente y a modo de ilustración, el compuesto 1 inhibe el nivel plasmático de TNFα (Figura 3A) y el compuesto 345 inhibe significativamente el nivel plasmático de TNFα (Figura 3B).
- 20 **Modelo de colitis en ratón**
- El sulfato sódico de dextrano (DSS) induce una colitis robusta usada como modelo conocido de enfermedad inflamatoria intestinal, incluida la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Ratones machos C57BL6, 25-30 g, reciben DSS en agua potable a una concentración del 5 % para 7 días. El compuesto probado o el control de vehículo es predosificado, por vía oral, comenzando dos días antes del tratamiento con DSS y continuando durante la exposición de 7 días al DSS. El índice de actividad de la enfermedad (DAI) se mide diariamente, así como el consumo de agua. Al final de los 7 días de tratamiento, los ratones se sacrificaron y los tejidos se recogieron para estudios de longitud colónica y permeabilidad.
- 25 Índice de actividad de la enfermedad (DAI): Cada parámetro está en una escala de 0-4, y el puntaje DAI diario es el promedio de los puntajes para cada parámetro. Pérdida de peso: 0-4; Consistencia de las heces: 0, 2, 4. Sangrado rectal: 0, 2, 4. Longitud del colon: La longitud del colon se registra ex vivo en todos los ratones. Permeabilidad del colon: Para evaluar la integridad del tejido, la permeabilidad del colon se mide in vitro. Específicamente, los tejidos colónicos se montaron en cámaras Ussing modificadas y mantuvieron una temperatura de 37 °C en tampón Krebs oxigenado. Diferencia de potencial basal ("PD") y flujo de peroxidasa de rábano picante monitoreado durante 90 min.
- 30 Cuando se prueba en el modelo de colitis en ratón descrito anteriormente y a modo de ilustración, el compuesto 1 disminuye significativamente la DAI (Figura 4), aumenta significativamente la longitud del colon (Figura 5). Además, en el modelo de ratón con colitis descrito anteriormente y a modo de ilustración, el compuesto n°1 mejora significativamente la conductancia de los tejidos de colon (Figura 6).
- 35 **Modelo de artritis en ratón K/BxN**
- Para inducir la artritis por K/BxN, los sueros se agruparon de ratones K/BxN adultos con artritis. 6 Ratones negros C/57 receptores se inyectan por vía intraperitoneal con 150 µl en los días 0 y 2 y la progresión de la enfermedad se monitorizó como se describe a continuación. El desarrollo de la artritis se evalúa de forma ciega mediante un sistema de puntuación clínica semicuantitativa para cada pata: 0 = normal, 1 = hinchazón leve a moderada de la articulación del tobillo/muñeca o eritema e hinchazón limitada a dígitos individuales, 2 = tobillo hinchado o hinchazón en dos o más dígitos, y 3 = hinchazón severa en todos los aspectos de la pata o los cinco dígitos hinchados. Compuestos de la invención se administran por sonda oral (o.g.) 2 días antes de la inducción de la artritis, así como durante el control de la enfermedad, dos veces al día. Los ratones de control recibieron NaCl al 0.9 % solo.
- 40 Cuando se prueba en el modelo de ratón K/BxN descrito anteriormente y a modo de ilustración, el compuesto 1 disminuye la gravedad de la puntuación clínica (Figura 7).
- 50 Si bien se han ilustrado y descrito modalidades de la invención, no se pretende que estas modalidades ilustren y describan todas las formas posibles de la invención. Más bien, las palabras usadas en la descripción son palabras de descripción en lugar de limitación.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto of Fórmula Ia-Ib':



o una sal aceptable farmacéuticamente o solvato de este, en donde:

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son H,

D es C=O;

L<sup>2</sup> es un enlace simple;

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

Ar<sup>1</sup> es un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros, o un grupo alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, carboxi, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, o dos sustituyentes forman un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilenodioxi, cada uno de dichos sustituyentes arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi;

Ar<sup>2</sup> es un grupo arilo o heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo monocíclico o alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, benzoxazol-2-ilo, heteroarilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcocalcoxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, heterocicliloxi, ariloxi, heteroariloxi, alcocalquilo, haloalcoxicualquilo, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, amino, alquilamino, arilcarbonilo, carboxi, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, heteroarilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, arilsulfamoilo, heteroarilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino, oxo, o dos sustituyentes forman un grupo alquilenodioxi o un grupo haloalquilenodioxi, o fusionado al grupo arilo, heteroarilo o cicloalquilo puede estar uno o más restos arilo o heteroarilo, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, nitro, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cianometilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo opcionalmente sustituido por un grupo cloro o metilo, heteroarilo, heteroalquilo, hidroxilo, alcoxi, alcocalquilo, alcocalcoxi, haloalcoxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, ariloxi, aralquiloxi opcionalmente sustituido por un grupo fluoro, carboxi, alcocarbonilo, alquilcarboniloxi, amino, alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilalquiloxi, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, heterociclilsulfonilo, arilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino, oxo, y haloalcoxicualquilo;

R<sup>3</sup> es H, ciano, alquilo, hidroxialquilo, aralquilo, alcocalquilo, acetilo, arilsulfonilo;

R<sup>3'</sup> es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;

R<sup>4</sup> es H, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;

en donde, a menos que se indique lo contrario:

el grupo alquilo, por sí mismo o como parte de otro sustituyente comprende 1 a 6 átomos de carbono,

el grupo arilo tiene 1 o 2 anillos y contiene de 5 a 12 átomos en el anillo,

el grupo heterociclilo, solo o como parte de otro sustituyente, tiene 1 o 2 anillos y contiene de 3 a 10 átomos en el anillo que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomos de N, O y/o S,

el heteroarilo, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, tiene 1 o 2 anillos y contiene de 5 a 6 átomos en el anillo que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de átomos de N, O y/o S,

el grupo cicloalquilo tiene 1 o 2 estructuras cíclicas y contiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo;

bajo la condición de que el compuesto de Fórmula (Ia-Ib') no es (2S)-metil 1-benzoil-5-mesitilpirrolidina-2-carboxilato, (2S)-metil 1-benzoil-5-(2,4,6-trietilfenil)pirrolidina-2-carboxilato, ácido (2S,5S)-1-benzoil-5-mesitilpirrolidina-2-carboxílico, (2S)-metil 1-benzoil-5-propilpirrolidina-2-carboxilato, (2S,5S)-metil 1-benzoil-5-propilpirrolidina-2-carboxilato, (2S,5R)-metil 1-benzoil-5-propilpirrolidina-2-carboxilato, ácido (2S,5R)-5-(terc-butil)-1-(4-fenilbutanoil)pirrolidina-2-carboxílico, (2S,5R)-metil 5-(terc-butil)-1-(4-fenilbutanoil)pirrolidina-2-carboxilato,

ácido (2R,5R)-1-(4-bromotiofeno-2-carbonil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico, ácido (2R,5S)-1-(3-bromo-2,6-dimetoxibenzoil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico, ácido 1-[7-(4-terc-butil-fenoxi)-1-ciclopentilmetil-isoquinolina-3-carbonil]-(5R)-fenil-pirrolidina-(2S)-carboxílico, y bajo la condición de que:

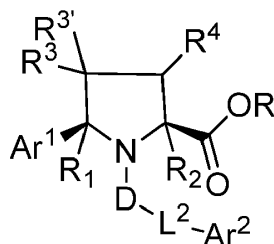
5

Ar<sup>2</sup> no es ftalazin-6-ilo, pirido[2,3-d]piridazin-2-ilo, pirido[2,3-d]piridazin-3-ilo, o pirazino[2,3-d]piridazin-2-il; y/o R<sup>3</sup>no es un hidroximetilo mono sustituido;

para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la inflamación.

10

2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula Ib-1b':



Ib-1b'

15

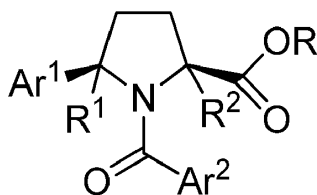
20

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde D, L<sup>2</sup>, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup>' y R<sup>4</sup> son como se definieron en la reivindicación 1.

25

3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene la Fórmula Ib-1d:

30



Ib-1d

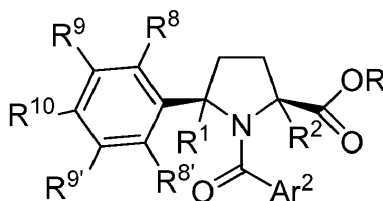
35

40

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R son como se definieron en la reivindicación 1.

4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 que tiene la Fórmula Ib-1e:

45



Ib-1e

50

55

o una sal aceptable farmacéuticamente o solvato de este, en donde:

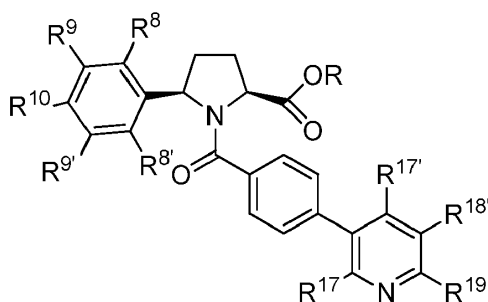
Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R son como se definieron en la reivindicación 1; y

60

R<sup>8</sup>, R<sup>8</sup>', R<sup>9</sup>, R<sup>9</sup>' y R<sup>10</sup> son independientemente seleccionados de H, halo, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, haloalcoxi, alquilamino, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxycarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, o uno o más de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, o R<sup>10</sup> y R<sup>9</sup>, o R<sup>9</sup> y R<sup>8</sup> forman un grupo alquilenodioxo o un grupo haloalquilenodioxo junto con el grupo fenilo al que están unidos, cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halo, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi.

65





**Ib-1g1a**

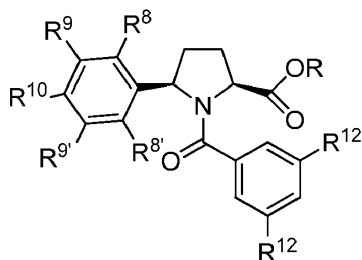
o una sal aceptable farmacéuticamente o solvato de este, en donde:

R es como se definió en la reivindicación 1;

R<sup>8</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se definieron en la reivindicación 4; y

R<sup>17</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente seleccionados de H, halo, ciano, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, alcoxialquilo, cicloalquilalquiloxi, ariloxi, aralquiloxi, alquilamino, alquilsulfonilo, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo, carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino.

8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 que tiene la Fórmula Ib-1g2:



**Ib-1g2**

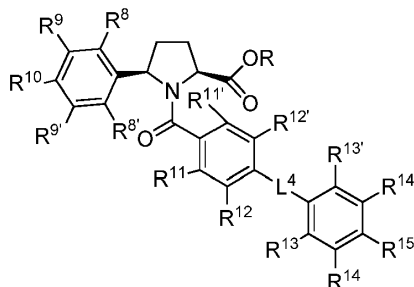
o una sal aceptable farmacéuticamente o solvato de este, en donde:

R es como se definió en la reivindicación 1;

R<sup>8</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se definieron en la reivindicación 4; y

R<sup>12</sup> y R<sup>12</sup> son como se definieron en la reivindicación 5.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 que tiene la Fórmula Ib-1h:



**Ib-1h**

o una sal aceptable farmacéuticamente o solvato de este, en donde:

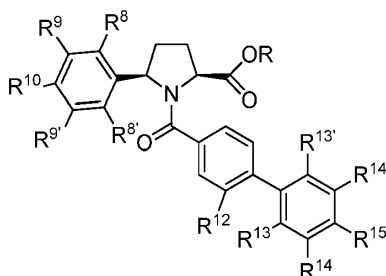
R es como se definió en la reivindicación 1;

R<sup>8</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son como se definieron en la reivindicación 4;

L<sup>4</sup> es un enlace simple, -C(O)-, -O-, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilenos o -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilenos-O- opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de fluoro o metilo;

R<sup>11</sup>, R<sup>11'</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>12'</sup> son como se definieron en la reivindicación 5; y  
 R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son independientemente seleccionados de H, halo ciano, alquilo, haloalquilo, cianometilo,  
 cicloalquilo, heteroalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialcoxi,  
 cicloalquiloxi, alcoxialquilo, cicloalquilalquiloxi, aralquiloxi opcionalmente sustituido por un fluoro, amino,  
 alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo,  
 carbamoilalquiloxi, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo,  
 cicloalquilsulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino.

10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 que tiene la Fórmula Ib-1h1:

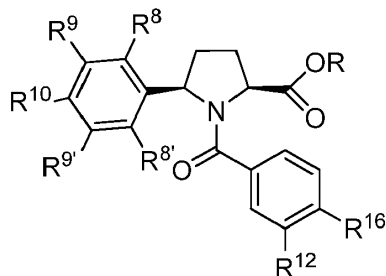


**Ib-1h1**

o una sal aceptable farmacéuticamente o solvato de este, en donde:

R es como se definió en la reivindicación 1;  
 R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son como se definieron en la reivindicación 4; y  
 R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son como se definieron en la reivindicación 9.

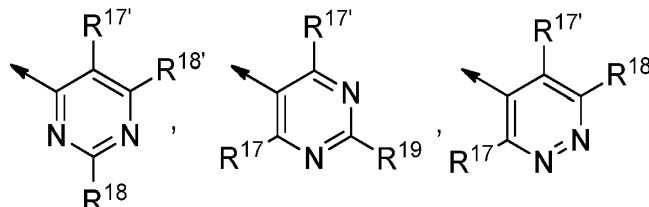
11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 que tiene la Fórmula Ib-1h':



**Ib-1h'**

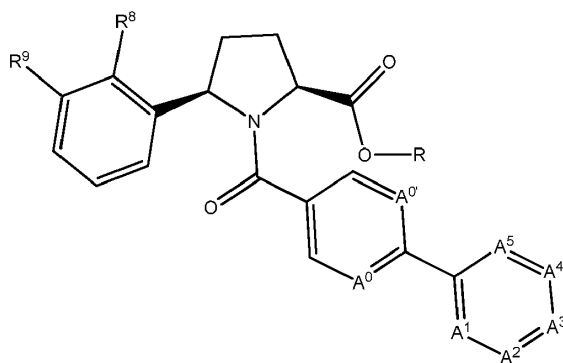
o una sal aceptable farmacéuticamente o solvato de este, en donde:

R es como se definió en la reivindicación 1;  
 R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son como se definieron en la reivindicación 4;  
 R<sup>12</sup> es como se definió en la reivindicación 5; y  
 R<sup>16</sup> se selecciona del grupo de restos heteroarilo que consisten en:



en donde la flecha marca el punto de unión al anillo de fenilo; y  
 R<sup>17</sup>, R<sup>17'</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>18'</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente seleccionados de H, halo, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo,  
 hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, alcoxialquilo, cicloalquilalquiloxi, aralquiloxi, amino,  
 alquilamino, alquilcarbonilamino, haloalquilcarbonilamino, carbamoilo, hidroxicarbamoilo, alquilcarbamoilo,  
 carbamoilamino, alquilcarbamoilamino, carbamimidoilo, hidroxicarbamimidoilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo,  
 sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfonilamino.

12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 que tiene la Fórmula Ib-1h'':



**Ib-1h''**

o una sal aceptable farmacéuticamente o solvato de este, en donde:

R<sup>8</sup> es F o Cl y R<sup>9</sup> es H, o ambos R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son F;

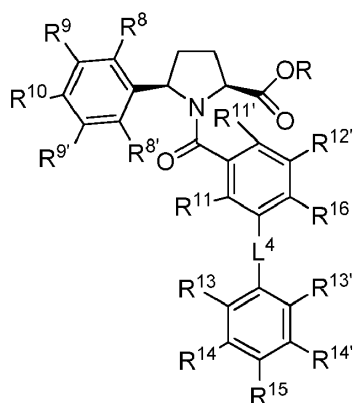
R es H, metilo, etilo o *terc*-butilo; y

A<sup>0</sup>, A<sup>0'</sup>, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> y A<sup>5</sup> son seleccionados de las combinaciones 1 a 24:

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

13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 que tiene la Fórmula Ib-1i:





**Ib-1i**

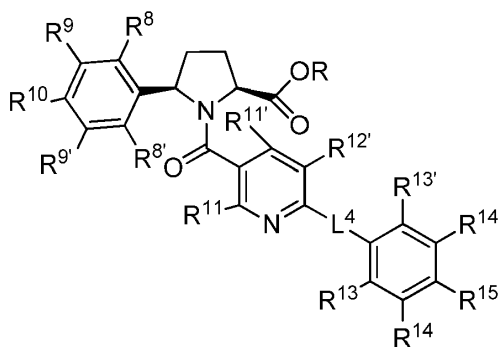
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde R es como se definió en la reivindicación 1;

R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son como se definieron en la reivindicación 4;

L<sup>4</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>11'</sup>, R<sup>12'</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> es como se definió en la reivindicación 9; y

R<sup>16</sup> es como se definió anteriormente en la reivindicación 5.

14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 que tiene la Fórmula Ib-1j:



**Ib-1j**

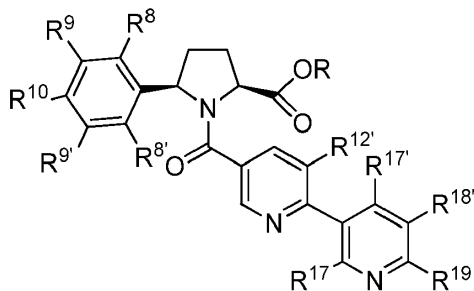
o una sal aceptable farmacéuticamente o solvato de este, en donde:

R es como se definió en la reivindicación 1;

R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son como se definieron en la reivindicación 5; y

L<sup>4</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>11'</sup>, R<sup>12'</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>13'</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>14'</sup> y R<sup>15</sup> son como se definieron anteriormente en la reivindicación 9.

15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 que tiene la Fórmula Ib-1k:



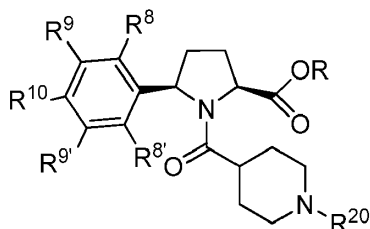
**Ib-1k**

o una sal aceptable farmacéuticamente o solvato de este, en donde:

R es como se definió en la reivindicación 1;

R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son como se definieron en la reivindicación 4;  
 R<sup>12</sup> es H, fluoro, cloro, CF<sub>3</sub>, metilo o metoxi; y  
 R<sup>17</sup>, R<sup>17'</sup>, R<sup>18</sup> y R<sup>19</sup> son independientemente seleccionados de H, halo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo,  
 alcoxilquilo, alcoxi, cicloalquilalquilo, haloalcoxi, alcoxilcoxi, amino, alquilcarbonilamino, alquilsulfonilo,  
 alquilsulfonilamino.

16. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 que tiene la Fórmula Ib-1l:

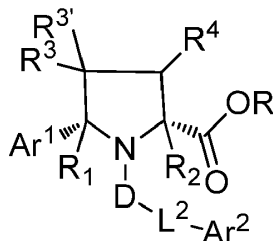


**Ib-1l**

o una sal aceptable farmacéuticamente o solvato de este, en donde:

R es como se definió en la reivindicación 1;  
 R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup> y R<sup>10</sup> son como se definieron en la reivindicación 4; y  
 R<sup>20</sup> es un arilo o heteroarilo, cada uno de dicho arilo o heteroarilo es opcionalmente sustituido por uno o más  
 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo, haloalquilo, ciano, nitro, fenilo opcionalmente sustituido por un cloro,  
 alcoxi, heterociclisulfonilo, alquilsulfamoilo o alquilsulfonilamino.

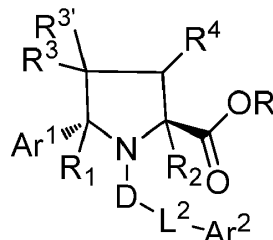
17. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula Ic-1b':



**Ic-1b'**

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde D, L<sup>2</sup>, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> y R<sup>4</sup> son como se definieron en la reivindicación 1.

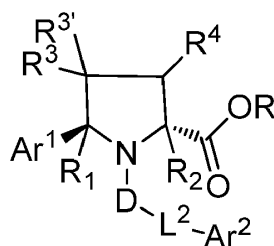
18. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula Id-1b':



**Id-1b'**

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde D, L<sup>2</sup>, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> y R<sup>4</sup> son como se definieron en la reivindicación 1.

19. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula Ie-1b':

**1e-1b'**

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde D, L<sup>2</sup>, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> y R<sup>4</sup> son como se definieron en la reivindicación 1.

20. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

- 1 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 2 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 3 ácido (2S,5R)-1-(3-((4-clorobencil)oxi)-5-metoxibenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 4 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-Quoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 5 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 6 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-5-fenetoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 8 ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 9 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-(3,3-difenilpropoxi)-5-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 10 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 11 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 12 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-5-((4-(metilsulfonil)bencil)oxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 13 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 14 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3,5-dimetoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 15 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(fenoximetil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 16 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((2-fluorobencil)oxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 17 ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-5-metoxibenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 18 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 19 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-fenetoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 21 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3,5-dietoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 23 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-fenetoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 24 ácido (2S)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-bencil-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico
- 25 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 26 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-isobutilbenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 27 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-6-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 28 ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico
- 29 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-fluoro-5-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 30 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-fenilnicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 31 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-5-(2-metoxietoxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 32 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 33 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-5-(trifluorometil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 34 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 35 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-isopropoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 36 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)-5-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 37 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 38 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metil-5-(trifluorometoxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 39 ácido (2S,5R)-1-(3-(benciloxi)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 40 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 41 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fenilpirimidina-5-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 42 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(trifluorometoxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 43 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 44 4-((2S,5R)-2-carboxi-5-(2-clorofenil)pirrolidina-1-carbonil)-2,6-dimetoxipirimidin-1-ium formiato
- 45 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-fenilbutanoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 46 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metil-5-(trifluorometil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 47 ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(3-cloropiridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico
- 48 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 49 ácido (2S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 50 ácido (2S,5R)-1-(3,5-dimetoxibenzoil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico
- 51 ácido (S)-5-([1,1'-bifenil]-3-il)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 52 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-fenilpropanoil)pirrolidina-2-carboxílico

- 53 ácido (2S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 54 ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico
- 55 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-fenilpicolinoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 57 ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 59 ácido (2R,5S)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico
- 62 ácido (2S,5R)-1-(3-metoxibenzoil)-5-(2-metoxifenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 63 ácido (2R,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 65 ácido (2S)-5-(4-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 66 ácido (2S)-5-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 67 (2S,5R)-metil 5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxilato
- 69 ácido (2S)-5-ciclohexil-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 71 ácido (2S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(3,5-dimetoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 72 ácido (2S,5R)-5-([1,1'-bifenil]-2-il)-1-(3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 75 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-fenilpirimidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 76 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2-fluorofenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 77 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2-clorofenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 78 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 79 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(3-fluorofenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 80 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(3-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 81 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(4-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 82 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(4-fluorofenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 83 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-(2-clorofenil)pirimidina-5-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 84 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-metil-6-fenilnicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 85 ácido (2S,5R)-1-(4-cloro-2-(piridin-3-il)pirimidina-5-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 86 ácido (2S,5R)-1-(4-cloro-2-(piridin-2-il)pirimidina-5-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 87 ácido (2S,5R)-1-(4-cloro-2-(piridin-4-il)pirimidina-5-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 88 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 89 ácido (2S,5R)-1-(4-((4-clorofenoxi)metil)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 90 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((4-fluorofenoxi)metil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 91 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((4-metoxifenoxi)metil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 92 ácido (2S,5R)-1-(4-((2-clorofenoxi)metil)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 93 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((2-metoxifenoxi)metil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 94 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((3-metoxifenoxi)metil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 95 ácido (2S,5R)-1-(4-((3-clorofenoxi)metil)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 96 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((p-toliloxi)metil)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 97 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((3-metoxibencil)oxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 98 ácido (2S,5R)-1-(4-((3-clorobencil)oxi)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 99 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 100 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metoxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 101 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 102 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-4-ilmetoxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 103 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-3-ilmetoxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 104 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 105 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(isoxazol-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 106 ácido (2S,5R)-1-(4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 107 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 108 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-oxo-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 109 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 110 ácido (2S,5R)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 111 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(oxazol-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 112 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 113 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',5'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 114 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(pirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 115 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(furan-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 116 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 117 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3-fluoropiridin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 118 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 119 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 120 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 121 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-metilpiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 122 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 123 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 124 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 125 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 126 ácido (2S,5R)-1-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 127 ácido (2S,5R)-1-(3'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico

- 128 ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 129 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 130 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 5 131 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 132 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(naftalen-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 133 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 134 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 135 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 10 136 ácido (2S,5R)-1-(2'-(benciloxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 137 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 138 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 139 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-isobutoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 140 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(ciclopropilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 15 141 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(4-fluorobenciloxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 142 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-cloropiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 143 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-fluoropiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 144 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-cloropiridin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 145 ácido (2S,5R)-1-(4-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 20 146 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-cloropiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 147 ácido (2S,5R)-1-(4-(6-(benciloxi)piridin-3-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 148 ácido (2S,5R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 149 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(tiofen-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 150 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-ciclohexilbenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 25 151 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 153 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 154 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 156 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-fenoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 157 ácido (2S,5R)-1-(4-bencilbenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 30 158 ácido (2S,5R)-1-(4-benzoilbenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 159 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(pirimidin-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 160 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 161 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 162 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 35 163 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 164 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-morfolinopirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 165 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 168 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(ciclohexanocarbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 169 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-metilpentanoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 40 172 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-metilpiperidin-1-il)-3-nitrobenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 173 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-oxopiperidin-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 174 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metil-4-morfolinobenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 175 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piperidin-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 176 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-morfolinobenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 45 177 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-cianofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 178 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-clorofenil)ciclohexanocarbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 179 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-fenilciclohexanocarbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 184 ácido (2R,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 189 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(6-(2-fluorofenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 50 191 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-metoxi-6-fenilnicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 192 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxifenoxi)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 193 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3-metoxipiridin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 194 ácido (2S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4,4-dimetilpirrolidina-2-carboxílico
- 195 ácido (2S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-metilpirrolidina-2-carboxílico
- 55 196 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 197 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 198 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 199 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 200 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 201 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2,2'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 60 202 ácido (2S,5R)-1-(4'-cloro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 203 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-metoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 204 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 205 ácido (2S,5R)-1-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxílico
- 206 ácido (2R,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 65 207 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-fenil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 208 (2S,5R)-metil 5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxilato

- 211 ácido (2S,4S,5R)-5-(2-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 217 ácido (2S,4S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-(fenilsulfonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 220 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-4-ciano-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 5 221 ácido (2S,3R,5R)-5-(2-clorofenil)-3-ciano-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 224 ácido (2S,5R)-1-(2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 225 ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 226 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(2-metoxietoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 227 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metilfiofen-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 228 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',6'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 10 229 ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 230 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(pirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 231 ácido (2S,5R)-1-(2'-carbamimidoil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 232 ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 233 ácido (2S,5R)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(o-tolil)pirrolidina-2-carboxílico
- 15 234 ácido (2S,5R)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-metoxifenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 235 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(metoximetil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 236 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 237 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 238 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metoxipirazin-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 20 239 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 240 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3-metoxipirazin-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 241 ácido (2S,5R)-1-(4-(2-cloro-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 242 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 243 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 25 244 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 245 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 246 ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(4-(2-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 247 ácido (2S,5R)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 248 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 30 249 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 251 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-fenilpirazina-2-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 252 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-metoxi-6-(2-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 253 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metoxipirimidin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 254 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(piridazin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 35 255 ácido (2S,5R)-1-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 256 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 257 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-metoxifenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 258 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxifenil)piperazine-1-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 259 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-metoxipirimidin-5-il)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 40 260 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4-metoxipirimidin-5-il)piperazine-1-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 261 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(4-metilpiperidin-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 262 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 263 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 264 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-isobutoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 45 265 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,4-dicloropirimidin-5-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 266 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 267 ácido (2S,5R)-1-(4-(2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 268 ácido (2S,3S,5S)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-3-metilpirrolidina-2-carboxílico
- 269 ácido (2S,5R)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 50 270 ácido (2S,5R)-1-(2'-(2-amino-2-oxoetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-ácido clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 271 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-(ciclopropilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 272 ácido (2S,5R)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico
- 273 ácido (2S,5R)-5-(3-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 274 ácido (2S,5R)-5-(4-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 55 275 ácido (2S,5R)-5-(3-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 276 ácido (2S,5R)-5-(4-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 278 ácido (2S,5R)-4-acetil-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 279 ácido (2S,4S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-(metoximetil)pirrolidina-2-carboxílico
- 280 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2-metoxipirimidin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 60 281 ácido (2S,5R)-5-ciclohexil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 283 ácido (2S,5R)-1-(4-(2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 284 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3-metoxipiridin-2-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 285 ácido (2R,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 286 ácido (2S,5S)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 65 287 ácido (2R,5S)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 288 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico

- 289 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 290 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 291 ácido (2S,5R)-5-(2,6-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 292 ácido (2S,5R)-5-(2,4-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 5 293 ácido (2S,5R)-5-(2,4-diclorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 294 ácido (2S,5R)-5-isobutil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 295 ácido (2S,5R)-5-isopropil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 296 ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(pirimidin-4-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 297 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 10 298 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-fluoro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 299 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 300 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-etoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 301 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-isopropoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 302 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 15 303 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxipirimidin-4-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 304 ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(pirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 305 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-4-ciano-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-3-metilpirrolidina-2-carboxílico
- 306 ácido (2S,4S,5R)-5-(2-clorofenil)-4-ciano-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-4-metilpirrolidina-2-carboxílico
- 307 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 20 308 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 309 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',3',4'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 310 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',3',6'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 311 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 312 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 25 313 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 314 ácido (2S,5R)-1-(2,2'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 315 ácido (2S,5R)-1-(2-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 316 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 318 ácido (2S,5R)-5-ciclopentil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 30 319 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-etil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 320 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetilpiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 321 ácido (2S,5R)-1-(4-(2,4-bis(benciloxi)pirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 322 ácido (2S,5R)-1-(1,1':4',1''-terfenil)-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 323 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4'-propil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 35 324 ácido (2S,5R)-1-(4'-(terc-butil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 325 ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 326 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-(2-metoxifenil)pirazina-2-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 327 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(4-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 328 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 40 329 ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(2-metoxipirimidin-5-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 330 ácido (2S,5R)-1-(3-cloro-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 331 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 332 ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(5-metoxi-6-(2-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 333 ácido (2S,5R)-1-(1-(benzo[d]oxazol-2-il)piperidina-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 45 334 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(pirrolidin-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 335 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5-metoxi-6-(2-metoxifenil)nicotinoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 336 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-metoxifenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 337 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-metoxibenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 338 ácido (2S,5R)-5-(2-bromofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 50 339 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 340 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 341 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-ciano-2',4'-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 342 ácido (2S,5R)-1-(3'-amino-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 55 343 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metil-3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 344 ácido (2S,5R)-1-(3'-acetamido-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 345 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 346 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 347 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(4,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 60 348 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 349 ácido (2S,5S)-5-isopentil-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 350 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 351 ácido (2S,5R)-1-(4'-acetamido-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 65 352 ácido (2S,5R)-1-(3'-carbamimidoil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico

- 353 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-((E)-N'-hidroxicarbamimidol)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 354 ácido (2S,5R)-5-(2-fluorofenil)-1-(2'-metoxi-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 5 355 ácido (2S,5R)-5-(2,4-difluorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 356 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-(5-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 357 ácido (2S,5R)-1-(4'-amino-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 358 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',3,6'-trimetoxi-[2,3'-bipiridina]-5-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 359 ácido (2S,5R)-1-(3'-carbamoil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 10 360 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2',3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 361 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-4',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 362 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',4',5'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 363 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(cianomácido etil)-4',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 15 364 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3',4'-diciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 365 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 366 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 367 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-fluorobenzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 368 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 20 369 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-ciano-4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 370 ácido (2S,5R)-1-(1-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 371 ácido (2S,5R)-1-(5'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 372 ácido (2S,5R)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-fluorobenzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 373 ácido (2S,5R)-1-(3-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 25 374 ácido (2S,5R)-1-(4-(3,6-dimetoxipiridazin-4-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 375 ácido (2S,5R)-1-(3'-carbamoil-4'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 376 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 377 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-(morfolinosulfonil)-2-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 30 378 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-nitro-4-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 379 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-(N,N-dietilsulfamoil)-2-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 35 380 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-metil-2-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 381 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-ciano-4-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 382 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 383 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 384 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(3-metoxi-4-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 385 ácido (2S,5R)-1-(1-(5-cloro-2-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 40 386 ácido (2S,5R)-5-(2-cianofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 387 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 388 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-4'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 389 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-3'-(metilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 390 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 45 391 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-ciano-4-(metilsulfonamido)fenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 392 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-ciano-4-metoxifenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 393 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-(metilsulfonamido)-4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 50 394 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-nitrofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 395 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(4-cianofenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 396 ácido (2S,5R)-5-(3,5-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 397 ácido (2S,5R)-5-(3,4-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 398 ácido (2S,5R)-5-(2,3-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 55 399 ácido (2S,5R)-5-(2,5-difluorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 400 ácido (2S,5R)-5-([1,1'-bifenil]-2-il)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 401 ácido (2S,5R)-1-(2'-ciano-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 402 ácido (2S,5R)-5-(4-cianofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 403 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(5-metil-4-(fenilsulfonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico
- 60 404 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(3'-ciano-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 405 ácido (2S,5R)-1-(2'-cloro-5'-ciano-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico
- 406 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-ciano-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 407 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(1-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)piperidina-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico
- 65 408 ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metil-3'-(N-metilmetilsulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico



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

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de estos.

21. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para retrasar en un paciente el inicio de una enfermedad inflamatoria.
22. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en artritis reumatoide; enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) que incluye pero sin limitarse a enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y colitis; enfermedad de Paget; osteoporosis; mieloma múltiple; uveítis; leucemia mielógena aguda y crónica; destrucción de células  $\beta$  pancreáticas; espondilitis reumatoide; osteoartritis; artritis gotosa y otras afecciones de artritis; gota; síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS); enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; silicosis; sarcoidosis pulmonar; psoriasis; rinitis; anafilaxis; dermatitis de contacto; pancreatitis; asma; degeneración muscular; caquexia como caquexia secundaria a infección o malignidad, caquexia secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida; síndrome de Reiter; diabetes tipo I; enfermedad de resorción ósea; reacción injerto contra huésped; lesión por isquemia reperusión; trauma cerebral; esclerosis múltiple; malaria cerebral; sepsis; choque séptico; síndrome de choque tóxico; choque endotóxico; sepsis gramnegativa; fiebre y mialgias debido a infecciones como la gripe; pirosis.
23. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el compuesto es (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico ácido o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.
24. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el compuesto es ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.
25. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el compuesto es ácido (2S,5R)-1-(3-((4-clorobencil)oxi)-5-metoxibenzoil)-5-(2-clorofenil)pirrolidina-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.
26. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el compuesto es ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

27. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el compuesto es ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2'-(ciclopropilmetoxi)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.
- 5 28. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el compuesto es ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoil)pirrolidina-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.
- 10 29. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el compuesto es ácido (2S,5R)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)benzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.
- 15 30. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el compuesto es ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.
- 20 31. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el compuesto es ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.
- 25 32. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el compuesto es ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(5'-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.
- 30 33. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el compuesto es ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(2-fluoro-3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)pirrolidina-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.
- 35 34. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el compuesto es ácido (2S,5R)-5-(2-clorofenil)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-fluorobenzoil)pirrolidina-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.
- 35 35. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el compuesto es ácido (2S,5R)-1-(4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-3-fluorobenzoil)-5-(2-fluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.
- 40 36. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde el compuesto es ácido (2S,5R)-1-(5'-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-5-(2,3-difluorofenil)pirrolidina-2-carboxílico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

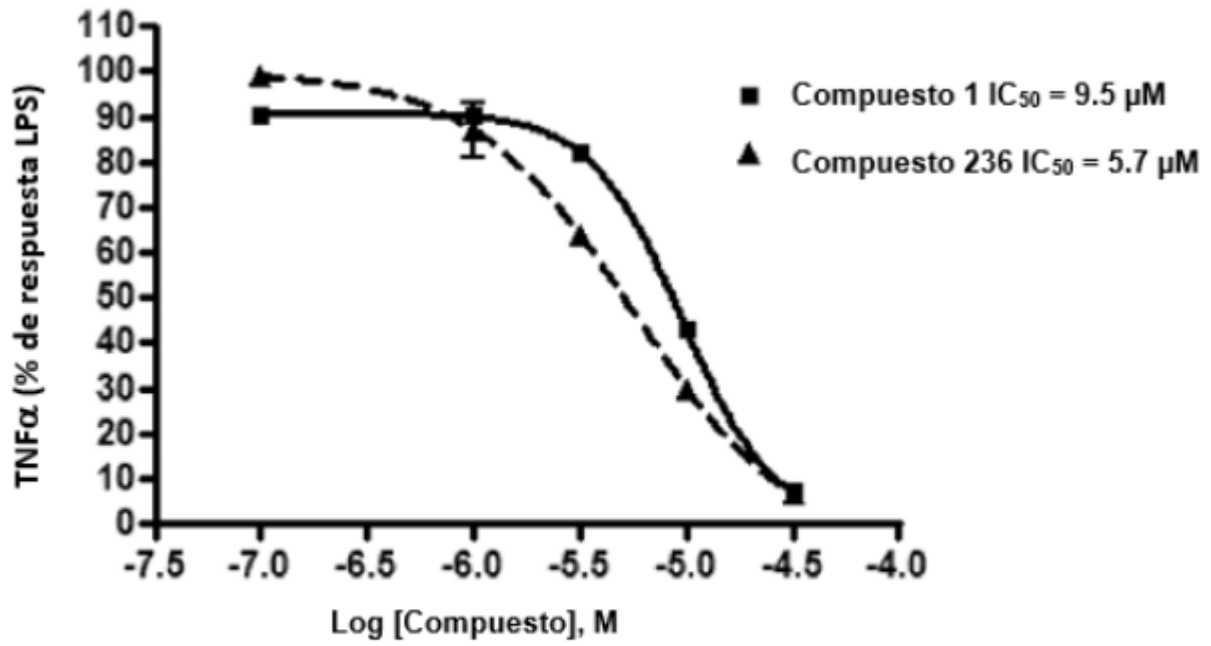


FIG. 1

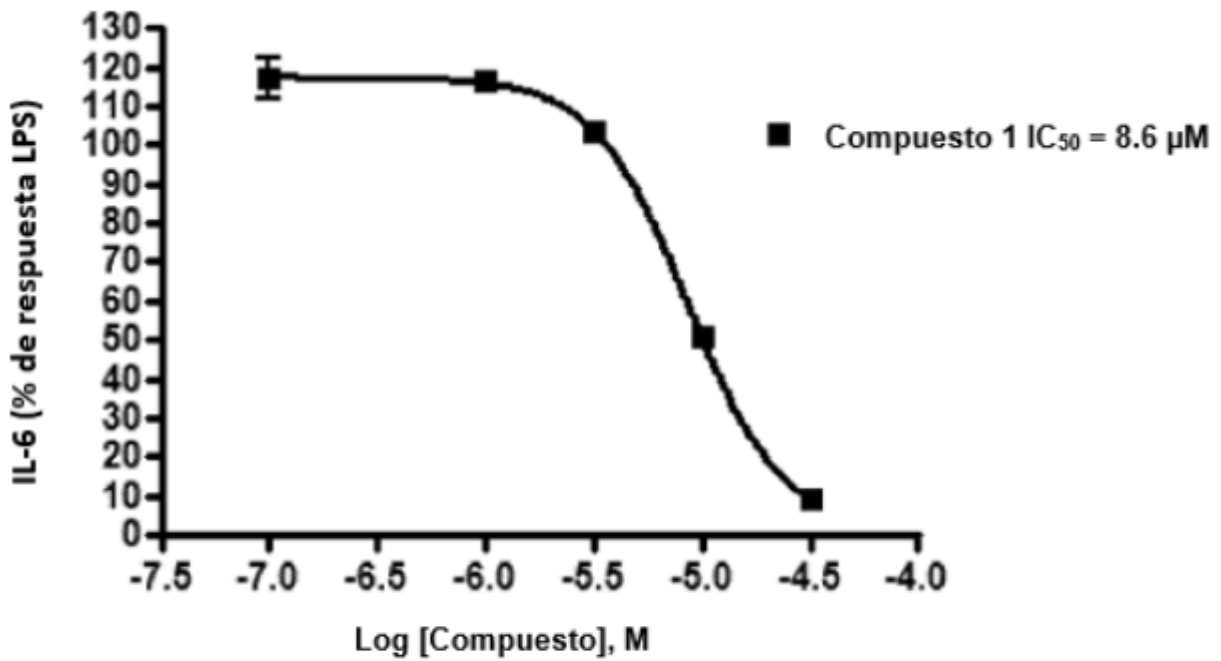


FIG. 2

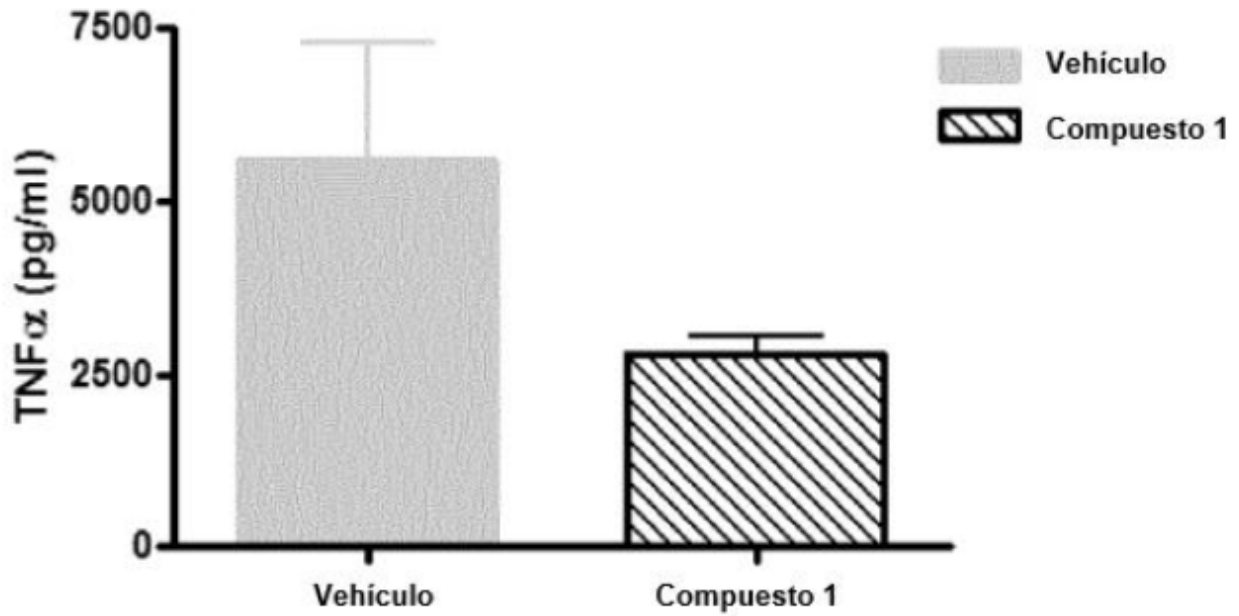
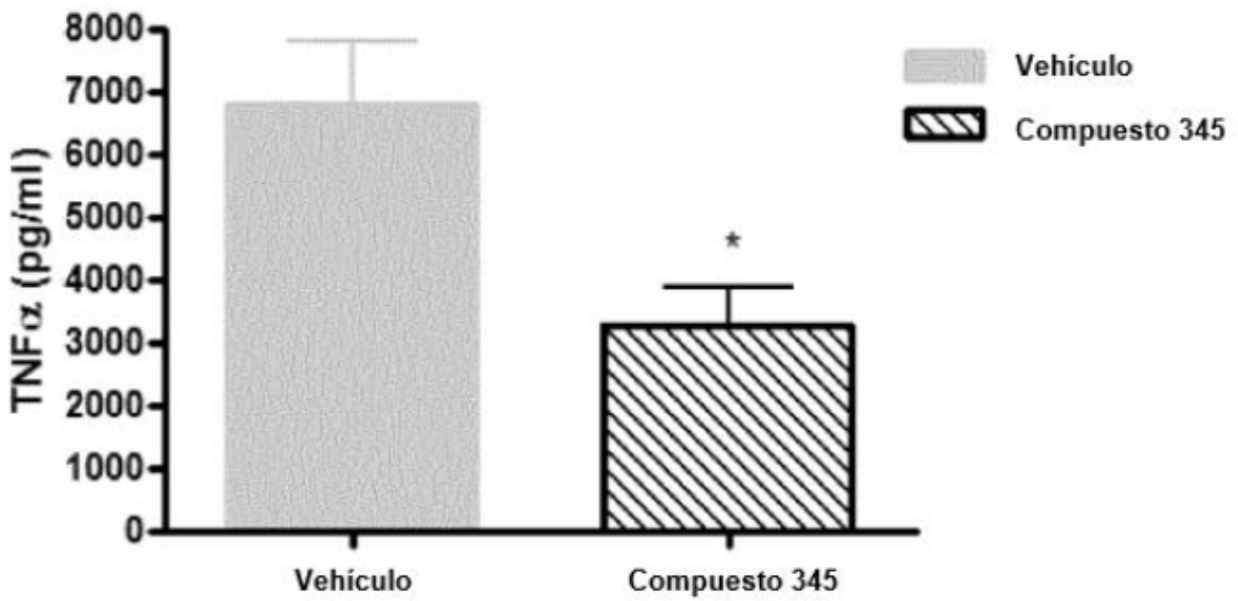
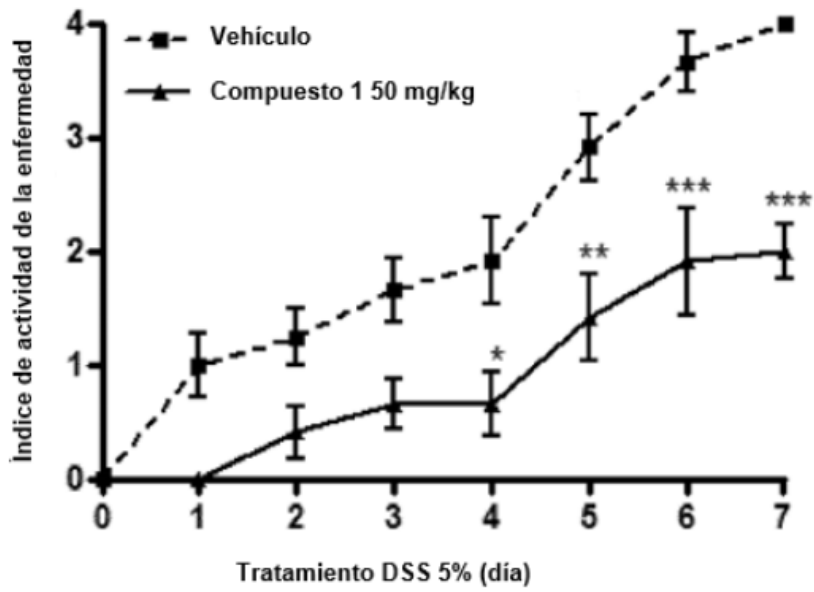


FIG. 3A



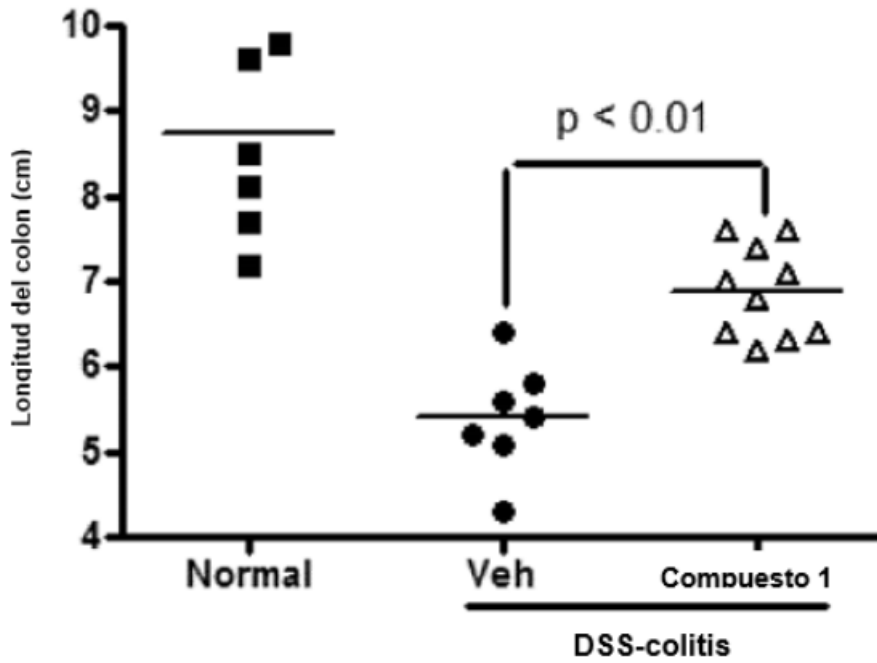
\* $p < 0.05$ ; prueba *t* de student  
Vehículo vs compuesto 345

FIG. 3B



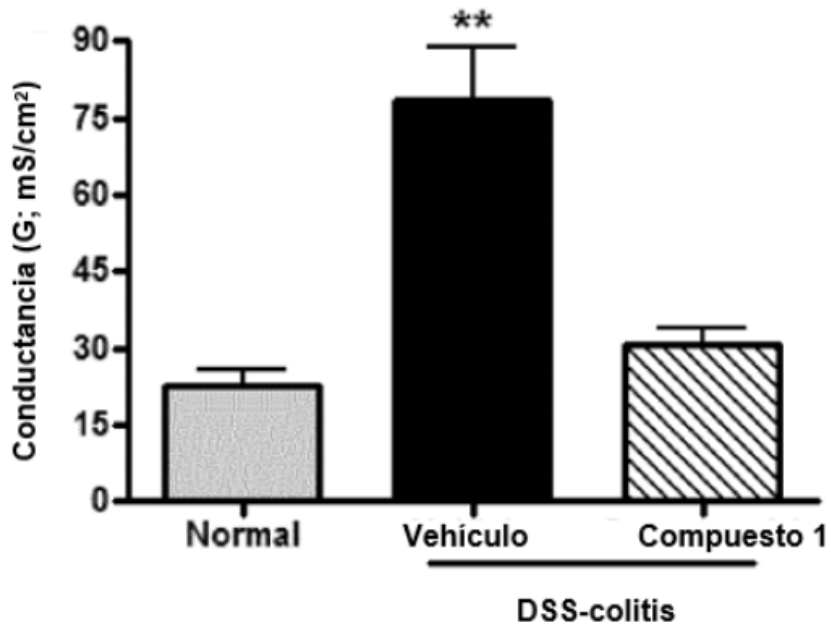
Estadística: ANOVA dos vías y Bonferroni post-hoc  
 \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  vehículo vs tratamiento ( $n = \pm sem$ )

FIG. 4



ANOVA de una vía seguido de la prueba de Bonferroni post-hoc

FIG. 5



**\*\*p<0.01; ANOVA de una vía seguido por la prueba de Bonferroni post-hoc. Vehículo vs compuesto 1 y normal**

FIG. 6

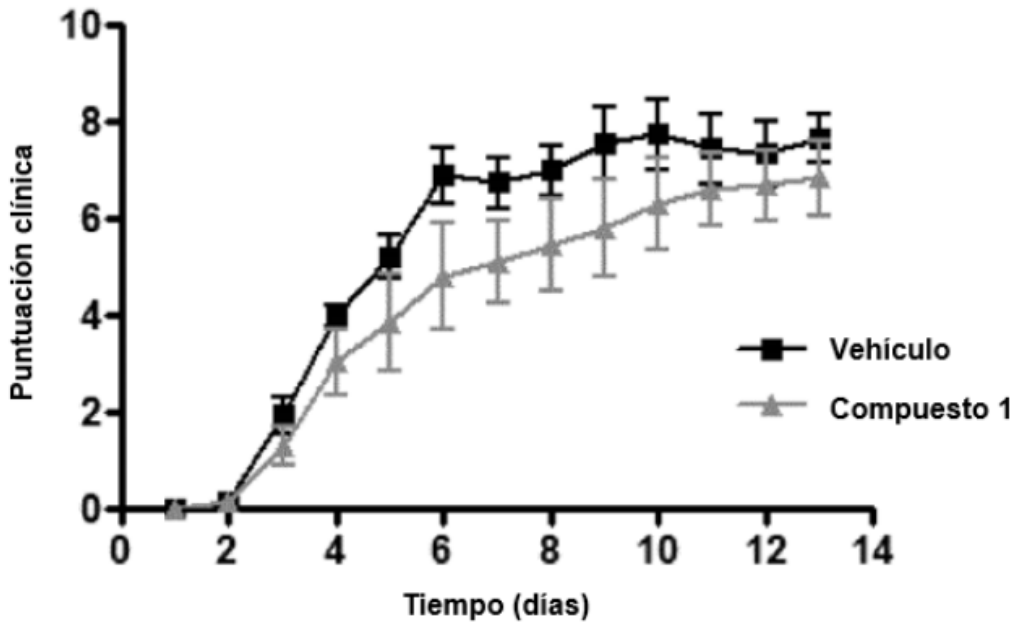


FIG. 7

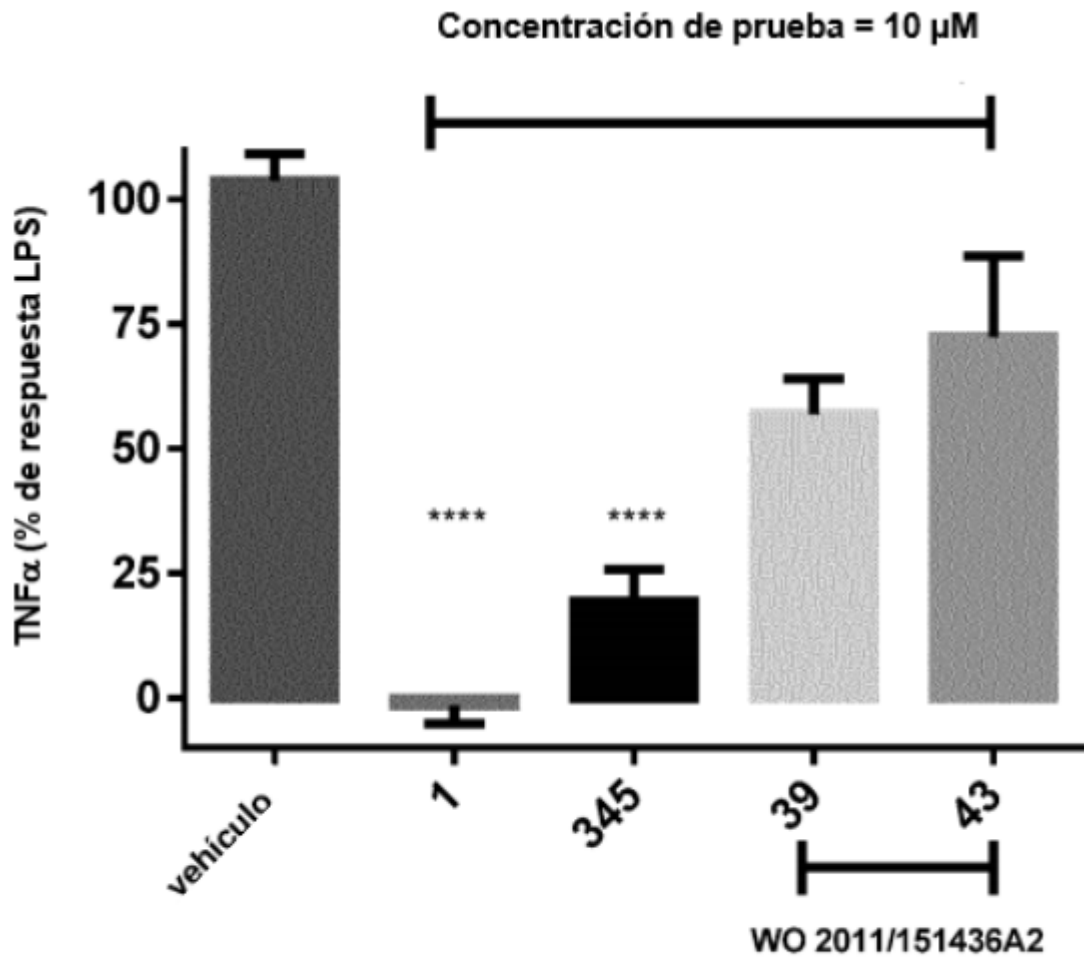


FIG. 8