

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 251**

51 Int. Cl.:

C07D 207/16	(2006.01)	C07D 487/10	(2006.01)
C07D 205/04	(2006.01)	C07D 498/10	(2006.01)
C07D 207/22	(2006.01)	A61K 31/40	(2006.01)
C07D 209/18	(2006.01)	A61K 31/397	(2006.01)
C07D 209/42	(2006.01)	A61K 31/4025	(2006.01)
C07D 209/94	(2006.01)	A61K 31/404	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07D 471/10	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.01.2013 PCT/AU2013/000003**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.07.2013 WO13102242**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.01.2013 E 13733645 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 2800738**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos y métodos para su uso**

30 Prioridad:

06.01.2012 AU 2012900057

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

18.01.2021

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**MCCARTHY, THOMAS DAVID y
NAYLOR, ALAN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 802 251 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 heterocíclicos y métodos para su uso

5 Campos de la invención

La presente invención se refiere en general a compuestos que son útiles en la antagonización del receptor de tipo 2 de la angiotensina II (AT₂). Más particularmente, la invención se refiere a compuestos heterocíclicos de fórmula (I) y su uso como antagonistas del receptor AT₂. Se describen composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y su uso en la modulación del receptor AT₂ y terapias que requieren la modulación del receptor AT₂.

10 Antecedentes de la invención

Aunque el receptor AT₂ se conoce desde la década de 1980, el conocimiento sobre su función biológica es mucho más limitado que el del receptor de tipo 1 de la angiotensina II (AT₁), que ha sido objeto de estudio por sus efectos funcionales sobre la vasoconstricción, la liberación de la aldosterona y el crecimiento cardiovascular [Wexler *et al.*, 1996]. Sin embargo, más recientemente el receptor AT₂ se ha vinculado con la diferenciación y la regeneración del tejido neuronal [Steckelings *et al.*, 2005; Chakrabarty *et al.*, 2008], la proliferación celular y la angiogénesis [Clere *et al.*, 2010], y el mantenimiento de la masa ósea [Izu *et al.*, 2009].

Los antagonistas del receptor AT₂ también se han asociado recientemente con el tratamiento del dolor, particularmente el dolor inflamatorio [documento WO 2007/106938] y el dolor neuropático [documento WO 2006/066361], dos tipos de dolor que son difíciles de tratar o aliviar. La alteración de la velocidad de conducción nerviosa también se asocia con el daño neural y se ha vinculado con neuropatías periféricas, el síndrome del túnel carpiano, la neuropatía cubital, el síndrome de Guillain-Barré, la distrofia muscular facioescapulohumeral y la hernia discal. La alteración de la velocidad de conducción nerviosa puede provocar una disminución de las respuestas reflejas y sensación periférica alterada tal como parestesia y en algunos casos dolor, y se ha demostrado que los antagonistas del receptor AT₂ reestablecen la velocidad de conducción nerviosa [documento WO 2011/088504].

Aunque existen terapias eficaces para tratar el dolor nociceptivo, el dolor inflamatorio y neuropático suelen ser resistentes a estas terapias. Además, las terapias actuales del dolor neuropático, dolor inflamatorio, la alteración de la velocidad de conducción nerviosa y otros tipos de dolor que son difíciles de tratar, tienen efectos secundarios graves, por ejemplo, trastornos cognitivos, sedación, náuseas y en el caso de los opioides, tolerancia y dependencia. Se necesitan terapias adicionales que traten o prevengan el dolor neuropático, dolor inflamatorio, la alteración de la velocidad de conducción nerviosa y otras afecciones dolorosas que son difíciles de tratar en la actualidad.

La proliferación celular y la angiogénesis son funciones biológicas importantes en el tejido normal. Sin embargo, la proliferación celular y angiogénesis incontroladas pueden provocar tumores y otros trastornos proliferativos. Aunque se disponen de algunas quimioterapias eficaces para tumores, muchas provocan efectos secundarios desagradables y/o tienen una alta toxicidad para las células normales. Se necesitan terapias adicionales para reducir o prevenir la proliferación de células anómalas de un modo controlado y se ha demostrado que los antagonistas del receptor AT₂ tienen actividad antiproliferativa [Clere *et al.*, 2010].

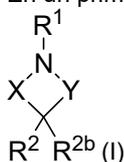
La osteoporosis es un problema significativo en las poblaciones más envejecidas, especialmente en las mujeres posmenopáusicas. Las terapias actuales para la osteoporosis se basan en el aporte complementario de calcio. Sin embargo, el control de la osteogénesis y la reabsorción ósea es complejo y se necesitan terapias adicionales para mejorar la masa ósea, y se ha demostrado que los antagonistas del receptor AT₂ aumentan la masa ósea [Izu *et al.*, 2009].

El papel del receptor AT₂ en la modulación de la excrecencia neuronal y efectos asociados de los antagonistas del receptor AT₂ sobre la reducción de la excrecencia neuronal, indica que los antagonistas del receptor AT₂ pueden ser agentes terapéuticos útiles en enfermedades caracterizadas por una regeneración nerviosa atípica [Chakrabarty *et al.*, 2008].

La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de compuestos de azetidina y pirrolidina heterocíclicos que tienen actividad antagonista del receptor AT₂.

55 Sumario de la invención

En un primer aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I):



60 tal como se define en la reivindicación 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor neuropático en un sujeto que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10 En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona un método para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección caracterizada por hipersensibilidad neuronal en un sujeto que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15 En otro aspecto más de la invención, se proporciona un método para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor inflamatorio en un sujeto que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para su uso en el tratamiento o la prevención de la alteración de la velocidad de conducción nerviosa en un sujeto que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona un método para su uso en la producción de analgesia en un sujeto que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

25 En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un método para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular en un sujeto que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con un desequilibrio entre la reabsorción ósea y la osteogénesis en un sujeto que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

35 En otro aspecto más, la presente invención proporciona un método para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado con una regeneración nerviosa atípica en un sujeto que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Descripción de la invención

Definiciones

40 A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado con el que los entienden normalmente los expertos en la técnica a la que pertenece la invención. Aunque se pueden utilizar cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente en la puesta en práctica o evaluación de la presente invención, se describen los métodos y materiales preferidos. A los efectos de la presente invención, a continuación se definen los siguientes términos.

45 Los artículos «un» y «uno/a» se utilizan en la presente para referirse a uno o a más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, «un elemento» significa un elemento o más de un elemento.

50 Tal como se utiliza en la presente, el término «aproximadamente» se refiere a una magnitud, nivel, valor, dimensión, tamaño o cantidad que varía en hasta un 30%, 25%, 20%, 15% o 10% respecto a una magnitud, nivel, valor, dimensión, tamaño o cantidad de referencia.

55 Tal como se utiliza en la presente, el término «receptor AT₂» significa un polipéptido receptor de tipo 2 de la angiotensina II (AT₂) que puede unirse a la angiotensina II y/o uno o más ligandos diferentes. El término «receptor AT₂» engloba homólogos vertebrados de miembros de la familia del receptor AT₂, que incluyen, pero no se limitan a, homólogos aviares, de mamífero y reptil. Los homólogos de mamífero representativos de miembros de la familia del receptor AT₂ incluyen, pero no se limitan a, homólogos murinos y humanos.

60 El término «antagonista», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que disminuye o inhibe la actividad biológica y/o función de un receptor AT₂, que incluye la unión al receptor AT₂ y el bloqueo del acceso a la angiotensina II, la inhibición de un gen que expresa el receptor AT₂ o la inhibición de un producto de expresión de ese gen. Por el término «selectivo», se entiende que el compuesto se une a y/o inhibe la actividad del receptor AT₂ en mayor medida que la unión e inhibición del receptor AT₁. En algunos casos, selectivo se refiere a la unión y/o inhibición del receptor AT₂ con poca o ninguna unión al receptor AT₁.

65

El término «alodinia», tal como se utiliza en la presente, se refiere al dolor provocado por un estímulo no nocivo, es decir, dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor. Los ejemplos de alodinia incluyen, pero no se limitan a, alodinia al frío, alodinia táctil (dolor debido a una ligera presión o al tacto) y similares.

5 El término «analgesia» se utiliza en la presente para describir estados de percepción reducida del dolor, que incluyen la ausencia de sensaciones de dolor, así como estados de sensibilidad reducida o ausente a estímulos nocivos. Tales estados de percepción reducida o ausente del dolor se inducen mediante la administración de un agente o agentes que controlan el dolor y cursan sin pérdida de consciencia, tal como se entiende normalmente en la técnica. El término analgesia engloba el término «antinocicepción», que se utiliza en la técnica como una medida cuantitativa de la analgesia o sensibilidad reducida al dolor en modelos en animales.

15 El término «antialodinia» se utiliza en la presente para describir estados de percepción reducida del dolor, que incluyen la ausencia de sensaciones de dolor, así como estados de sensibilidad reducida o ausente a estímulos no nocivos. Tales estados de percepción reducida o ausente del dolor se inducen mediante la administración de un agente o agentes que controlan el dolor y cursan sin pérdida de consciencia, tal como se entiende normalmente en la técnica.

20 El término «causalgia», tal como se utiliza en la presente, se refiere al dolor urente, alodinia e hiperpatía después de una lesión nerviosa traumática, a menudo combinados con una disfunción sudomotora y vasomotora y cambios tróficos posteriores.

Por «síndromes de dolor regional complejo» se entiende el dolor que incluye, pero no se limita a, distrofia simpática refleja, causalgia, dolor mantenido simpáticamente y similares.

25 Por «afección caracterizada por hipersensibilidad neuronal» se entiende afecciones que tienen síntomas de dolor relacionados con la hipersensibilidad neuronal y/o alodinia. Los ejemplos de este tipo de afección incluyen la fibromialgia y el síndrome del intestino irritable.

30 Por «trastorno asociado con una regeneración nerviosa atípica» se entiende trastornos en los que hay una excrecencia axónica anómala en las neuronas. Esta excrecencia anómala puede estar asociada con afecciones dolorosas que incluyen el dolor mamario, la cistitis intersticial, la vulvodinia y neuropatías inducidas por la quimioterapia oncológica.

35 A lo largo de esta memoria descriptiva, a menos que el contexto requiera lo contrario, las palabras «comprender», «comprende» y «que comprende/n» se entenderá que implican la inclusión de un paso o elemento o grupo de pasos o elementos indicado, pero no la exclusión de ningún otro paso o elemento o grupo de pasos o elementos.

Por «hiperalgesia» se entiende una hiperrespuesta a un estímulo que normalmente es doloroso. Una afección hiperalgésica es aquella que se asocia con el dolor provocado por un estímulo que normalmente no es doloroso.

40 Por «dolor neuropático» se entiende cualquier síndrome de dolor iniciado o provocado por una disfunción o lesión primaria en el sistema nervioso central o periférico. Los ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a, hiperalgesia térmica o mecánica, alodinia térmica o mecánica, dolor diabético, dolor compresivo y similares.

45 El término «dolor nociceptivo» se refiere a la sensación de dolor agudo, normal suscitada por la activación de nocirreceptores situados en la piel no dañada, las vísceras y otros órganos en ausencia de sensibilización.

50 Tal como se utiliza en la presente, «dolor inflamatorio» se refiere a dolor inducido por inflamación. Tales tipos de dolor pueden ser agudos o crónicos y pueden deberse a numerosas afecciones caracterizadas por la inflamación que incluyen, sin limitación, quemaduras que incluyen quemaduras químicas, friccionales o térmicas, enfermedades autoinmunitarias tales como la artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedad intestinal inflamatoria que incluye la enfermedad de Crohn y la colitis, así como otras enfermedades inflamatorias que incluyen carditis, dermatitis, miositis, neuritis y vasculopatías del tejido conjuntivo.

55 Al término «dolor», tal como se utiliza en la presente, se le otorga su sentido más amplio e incluye una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con el daño tisular real o potencial, o se describe en términos de tal daño e incluye la sensación más o menos localizada de malestar, desasosiego o angustia, como resultado de la estimulación de terminaciones nerviosas especializadas. Hay muchos tipos de dolor, que incluyen, pero no se limitan a, dolores fulgurantes, dolores de miembro fantasma, dolores lancinantes, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor regional complejo, neuralgia, neuropatía y similares (*Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 28.^a Edición, W. B. Saunders Company, Filadelfia, Pa.). El objetivo del tratamiento del dolor es reducir el grado de intensidad del dolor percibido por un sujeto tratado.

60 Por las frases «alteración de VCN» o «alteración de la velocidad de conducción nerviosa» y similares se entiende cualquier conducción nerviosa manifiestamente anómala en uno cualquiera de los parámetros evaluados para la conducción normal de las señales nerviosas. El que los diferentes parámetros de VCN sean normales es normalmente una evaluación que realiza el profesional sanitario formado relevante. Se describen los antecedentes, la terminología y los procedimientos

generales conocidos por los expertos en la técnica para evaluar VCN en «Proper performance and interpretation of electrodiagnostic studies» *Muscle Nerve*. (2006) 33(3):436-439 y «Electrodiagnostic medicine listing of sensory, motor, and mixed nerves». Anexo J de la Terminología Procedimental Actual (CPT, por sus siglas en inglés) del 2007, redactado por la Asociación Estadounidense de Medicina Neuromuscular y Electrodiagnóstico, y publicado por la Asociación Médica Estadounidense. La alteración o anomalía de la velocidad de conducción nerviosa es un síntoma de daño o disfunción nerviosa y puede ser causante de o un síntoma de un gran número de enfermedades o trastornos, particularmente enfermedades o trastornos que presentan una disminución de las respuestas reflejas y sensación periférica alterada incluida parestesia. Tal como se utiliza en la presente, «parestesia» se refiere a una sensación de hormigueo, pinchazos, debilidad o entumecimiento en la piel de un sujeto. También se conoce como «cosquilleo» o un miembro que se ha «quedado dormido». La parestesia puede ser transitoria, aguda o crónica y puede cursar sola o estar acompañada por otros síntomas tales como dolor.

Tal como se utiliza en la presente, el término «trastorno proliferativo celular» se refiere a enfermedades o afecciones donde no se eliminan las células indeseadas o dañadas mediante un proceso celular normal, o enfermedades o afecciones en las que las células experimentan una proliferación atípica, indeseada o inapropiada. Los trastornos caracterizados por una proliferación celular inapropiada incluyen, por ejemplo, afecciones inflamatorias tales como la inflamación ocasionada por una lesión tisular aguda que incluye, por ejemplo, lesión pulmonar aguda, cáncer que incluye cánceres caracterizados por tumores, trastornos autoinmunitarios, hipertrofia tisular y similares.

El término «trastorno asociado con un desequilibrio entre la reabsorción ósea y la osteogénesis» incluye trastornos donde hay un desarrollo insuficiente de la masa ósea, una reabsorción ósea excesiva y una osteogénesis insuficiente durante la remodelación. Un trastorno asociado con un desequilibrio entre la reabsorción ósea y la osteogénesis a modo de ejemplo es la osteoporosis.

Tal como se utiliza en la presente, el término «alquilo» se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificado saturado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Cuando proceda, el grupo Alquilo puede tener un número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, Alquilo C₁₋₆ que incluye grupos Alquilo que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos Alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 4-metilbutilo, *n*-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 5-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

El término «fluoroalquilo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo Alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo Alquilo se reemplazan con un átomo de flúoro. Cuando proceda, el grupo Alquilo puede tener un número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, fluoroalquilo C₁₋₆ que incluye grupos fluoroalquilo que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos fluoroalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-fluoroetilo, 1,1,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4-fluorobutilo, 4,4-difluorobutilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 5-fluoropentilo, 5,5-difluoropentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, 6-fluorohexilo, 6,6-difluorohexilo o 6,6,6-trifluorohexilo y similares.

Tal como se utiliza en la presente, el término «alqueniilo» se refiere a un grupo hidrocarbonado ramificado o de cadena lineal que tiene uno o más dobles enlaces entre átomos de carbono y que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Cuando proceda, el grupo Alqueniilo puede tener un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, C₂-C₆ como en «alqueniilo C₂-C₆» incluye grupos que tienen 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos Alqueniilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, butadienilo, pentenilo, pentadienilo, hexenilo, hexadienilo, heptenilo, octenilo, nonenilo y decenilo.

Tal como se utiliza en la presente, el término «alquinilo» se refiere a un grupo hidrocarbonado ramificado o de cadena lineal que tiene uno o más triples enlaces y que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Cuando proceda, el grupo Alquinilo puede tener un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, C₂-C₆ como en «alquinilo C₂-C₆» incluye grupos que tienen 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos Alquinilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

Tal como se utiliza en la presente, el término «cicloalquilo» se refiere a un hidrocarburo cíclico saturado. El anillo cicloalquilo puede incluir un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo de 3 a 8 miembros incluye 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Tal como se utiliza en la presente, el término «cicloalqueniilo» se refiere a un hidrocarburo cíclico insaturado. El anillo cicloalqueniilo puede incluir un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalqueniilo de 5 a 8 miembros incluye 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. El grupo cicloalqueniilo tiene uno o más dobles enlaces y cuando hay más de un doble enlace presente, los dobles enlaces pueden estar conjugados o no conjugados, sin embargo, el grupo cicloalqueniilo no es aromático. Los ejemplos de grupos cicloalqueniilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, anillos de ciclo-pentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, cicloheptatrienilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo y ciclooctatrienilo.

5 Tal como se utiliza en la presente, el término «arilo» se pretende que signifique cualquier sistema anular carbonado monocíclico, bicíclico o tricíclico, estable de hasta 7 átomos en cada anillo, donde al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de tales grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, fluorenilo, fenantrenilo, bifenilo y binaftilo.

10 Tal como se utiliza en la presente, el término «alquileo» se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada divalente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Cuando proceda, el grupo alquileo puede tener un número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, alquileo C₁₋₆ incluye grupos alquileo que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en una disposición lineal. Los ejemplos de grupos alquileo adecuados incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-.

15 Tal como se utiliza en la presente, el término «alqueniilo» se refiere a una cadena hidrocarbonada insaturada divalente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un doble enlace. Cuando proceda, el grupo alqueniilo puede tener un número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, alqueniilo C₂₋₆ incluye grupos alqueniilo que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en una disposición lineal. Los dobles enlaces pueden estar en ya sea la configuración *E* o *Z*. Los ejemplos de grupos alqueniilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, -CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂CH₂-, -CH₂CH=CHCH₂-, -CH₂CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH=CHCH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH=CHCH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH=CHCH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH=CHCH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH=CHCH₂- y -CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH-.

25 Tal como se utiliza en la presente, el término «alquiniilo» se refiere a una cadena hidrocarbonada insaturada divalente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un triple enlace. Cuando proceda, el grupo alquiniilo puede tener un número especificado de átomos de carbono, por ejemplo, alquiniilo C₂₋₆ incluye grupos alquiniilo que tienen 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en una disposición lineal. Los ejemplos de grupos alquiniilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, -C≡C-, -C≡CCH₂-, -CH₂C≡C-, -C≡CCH₂CH₂-, -CH₂C≡CCH₂-, -CH₂CH₂C≡C-, -C≡CCH₂CH₂CH₂-, -CH₂C≡CCH₂CH₂-, -CH₂CH₂C≡CCH₂-, -CH₂CH₂CH₂C≡C-, -C≡CCH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂C≡CCH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂C≡CCH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂CH₂C≡C-.

30 En algunas realizaciones, uno o más grupos «-CH₂-» en un grupo alquileo, alqueniilo o alquiniilo se pueden reemplazar por un heteroátomo o un grupo que contiene un heteroátomo que incluye -O-, -S-, -NH-, -NR-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(=O)-, -C(=O)NH- y -NHC(=O)-.

35 El término «bencilo» cuando se utiliza en la presente se refiere a un grupo fenilmetileno, C₆H₅CH₂-.

Tal como se utiliza en la presente, el término «halógeno» o «halo» se refiere a flúor (fluoro), cloro (cloro), bromo (bromo) y yodo (yodo).

40 El término «heterocíclico» o «heterociclilo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un hidrocarburo cíclico en el que de uno a cuatro átomos de carbono se han reemplazado por heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, N(R), S, S(O), S(O)₂ y O. Un anillo heterocíclico puede estar saturado o insaturado pero no ser aromático. Un grupo heterocíclico también puede formar parte de un grupo espirocíclico que contiene 1, 2 o 3 anillos, dos de los cuales están en una disposición «espiro». Los ejemplos de grupos heterociclilo adecuados incluyen azetidina, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, pirrolinilo, piranilo, dioxolanilo, piperidinilo, 2-oxopiperidinilo, pirazolinilo, imidazolinilo, tiazolinilo, ditiolilo, oxatiolilo, dioxanilo, dioxinilo, dioxazolilo, oxatiozolilo, oxazoloniilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolinilo, 3-oxomorfolinilo, ditianilo, tritiano y oxazinilo.

50 El término «heteroarilo», tal como se utiliza en la presente, representa un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, donde al menos un anillo es aromático y al menos un anillo contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Los grupos heteroarilo dentro del alcance de esta definición incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, 1H,3H-1-oxoisoindolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, tiofenilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzodioxano, benzodioxina, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,4,5-tetrazinilo y tetrazolilo. Los grupos heteroarilo particulares tienen anillos de 5 o 6 miembros, tales como pirazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, indolilo, isoindolilo, 1H,3H-1-oxoisoindolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,2,4-oxadiazolilo, y 1,2,4-tiadiazolilo.

60 Cada alquilo, alqueniilo, alquiniilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo ya sea una entidad individual o como parte de una entidad más grande puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes opcionales seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, oxo (=O), -OH, -SH, (alquil C₁₋₆)O-, (alqueniil C₂₋₆)O-, (cicloalquil C₃₋₆)O-, (alquil C₁₋₆)S-, (alqueniil C₂₋₆)S-, (cicloalquil C₃₋₆)S-, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(fenilo), -N(fenilo)₂, oxo, -CN, -NO₂, -halógeno, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -CHF₂, -OCHF₂, -SCHF₂, -fenilo, -heterociclilo, -heteroarilo, -Oheteroarilo, -Oheterociclilo, -Ofenilo, -C(O)fenilo, -C(O)alquilo C₁₋₆. Los

ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, vinilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, difluorometilo, difluorometoxi, difluorometiltio, morfolino, amino, metilamino, dimetilamino, fenilo, fenoxi, fenilcarbonilo, bencilo y acetilo.

El término «bioisómero de ácido carboxílico» se refiere a un grupo que es fisicoquímicamente o topológicamente similar al grupo ácido carboxílico o carboxilato. Los ejemplos de isómeros de ácido carboxílico o carboxilato adecuados incluyen, pero no se limitan a, tetrazol, tetrazolato, $-\text{CONH}$ -tetrazol, oxadiazol, fosfato ($-\text{PO}_3\text{H}_2$), $-\text{C}(\text{OH})(\text{CF}_3)_2$, *N*-(aril o heteroaril)-sulfonamidas, acilsulfonamidas y ácido sulfónico ($-\text{SO}_3\text{H}$) [Véase Patani y LaVoie, 1996]. Los ejemplos de equivalentes isostéricos sulfonamídicos de grupos carboxi incluyen $-\text{CONHSO}_2\text{R}^a$, $-\text{CONHSO}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCOR}^a$, $-\text{SO}_2\text{NHCONHR}^a$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^a$ y $-\text{NHSO}_2\text{R}^a$, donde R^a se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heterociclilo, heteroarilo y $-\text{CF}_3$.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, se apreciará que las sales no farmacéuticamente aceptables también entran dentro del alcance de la invención ya que estas pueden ser útiles como intermedios en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables o pueden ser útiles durante su almacenamiento o transporte. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables tales como el ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, carbónico, bórico, sulfámico y bromhídrico, o sales de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como el ácido acético, propiónico, butírico, tartárico, maleico, hidroximaleico, fumárico, maleico, cítrico, láctico, mícico, glucónico, benzoico, succínico, oxálico, fenilacético, metanosulfónico, toluenosulfónico, benenosulfónico, salicílico sulfanílico, aspártico, glutámico, edético, esteárico, palmítico, oleico, láurico, pantoténico, tánico, ascórbico y valérico.

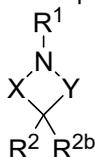
Las sales de bases incluyen, pero no se limitan a, las formadas con cationes farmacéuticamente aceptables, tales como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, amonio y alquilamonio.

Los grupos que contienen nitrógeno básicos se pueden cuaternizar con agentes tales como haluro de alquilo inferior, tal como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo y dietilo; y otros.

También se reconocerá que los compuestos de la invención pueden poseer centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en más de una forma estereoisomérica. La invención también se refiere, por tanto, a compuestos en forma isomérica sustancialmente pura en uno o más centros asimétricos, p. ej., más de aproximadamente un 90% de ee, tal como aproximadamente un 95% o 97% de ee o más de un 99% de ee, así como mezclas, incluidas mezclas racémicas, de estos. Tales isómeros se pueden preparar mediante síntesis asimétrica, por ejemplo, utilizando intermedios quirales, o mediante resolución quiral. Los compuestos de la invención pueden existir como isómeros geométricos. La invención también se refiere a compuestos en *cis* (Z) o *trans* (E) sustancialmente puros, o mezclas de estos.

40 **Compuestos de la invención**

En un primer aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I):



donde:

X está ausente e Y es $-\text{CHR}^3\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CHR}^3-$, $-\text{CHR}^3\text{CHR}^4\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CHR}^3\text{CHR}^4-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHR}^3-$, $-\text{CR}^3=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHR}^3\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CR}^3-$; o

X es $-\text{CHR}^5$ e Y es $-\text{CHR}^3-$, $-\text{CHR}^3\text{CHR}^4-$, $-\text{CHR}^3\text{CR}^4=$, $-\text{CH}_2\text{CHR}^3-$, $-\text{CR}^3=\text{CH}$ o $-\text{CH}=\text{CR}^3-$, donde cuando Y es $-\text{CHR}^3\text{CR}^4=$, R^{2b} está ausente, o

X es $-\text{CH}_2\text{CHR}^5-$ o $\text{C}(=\text{O})\text{CHR}^5-$ e Y es $-\text{CHR}^3-$;

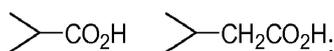
R^1 es $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{aril})(\text{arilo})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{aril})(\text{cicloalquilo})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{cicloalquil})(\text{cicloalquilo})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{aril})(\text{arilo})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{aril})(\text{cicloalquilo})$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{cicloalquil})(\text{cicloalquilo})$;

R^2 es heterociclilo, heteroarilo, $-(\text{alquilen } \text{C}_{1-4})\text{arilo}$, $-\text{O}(\text{alquilen } \text{C}_{1-3})\text{arilo}$, $-\text{O}(\text{alquilen } \text{C}_{2-3})\text{arilo}$, $-\text{O}(\text{alquilen } \text{C}_{1-3})\text{cicloalquilarilo}$, $-\text{Oariloarilo}$, $-\text{S}(\text{alquilen } \text{C}_{1-3})\text{arilo}$, $-\text{SO}_2(\text{alquilen } \text{C}_{1-3})\text{arilo}$, $-\text{NHalquilo } \text{C}_{1-8}$, $-\text{NH}(\text{alquilen } \text{C}_{1-3})\text{arilo}$, $-\text{NH}(\text{alquilen } \text{C}_{1-3})\text{heteroarilo}$, $-\text{NH}(\text{alquilen } \text{C}_{2-3})\text{arilo}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{alquilo } \text{C}_{1-8}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{alquilen } \text{C}_{1-3})\text{arilo}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{alquilen } \text{C}_{1-3})\text{heteroarilo}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{alquilen } \text{C}_{2-3})\text{arilo}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{alquilen } \text{C}_{1-3})\text{arilo}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{alquilen } \text{C}_{1-3})\text{cicloalquilo}$ o $-\text{NH}(\text{alquilen } \text{C}_{1-3})\text{cicloalquilo}$;

R^{2b} es hidrógeno;

R^3 es CO_2H , $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{fenilo}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ $-\text{SO}_3\text{H}$ o $-\text{PO}_3\text{H}_2$;

R^4 es hidrógeno o R^3 y R^4 juntos forman un grupo;



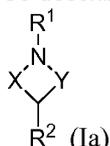
R⁵ es hidrógeno;

y donde cada cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo y heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes opcionales seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, oxo (=O), -OH, -SH, (alquil C₁₋₆)O-, (alqueno C₂₋₆)O-, (cicloalquil C₃₋₆)O-, (alquil C₁₋₆)S-, (alqueno C₂₋₆)S-, (cicloalquil C₃₋₆)S-, -CO₂H, -CO₂alquilo C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NH(fenilo), -N(fenilo)₂, -CN, -NO₂, -halógeno, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -CHF₂, -OCHF₂, -SCHF₂, -fenilo, -heterociclilo, -heteroarilo, -Oheteroarilo, -Oheterociclilo, -Ofenilo, -C(O)fenilo, -C(O)alquilo C₁₋₆;

donde el heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en azetidina, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, pirrolinilo, piranilo, dioxolanilo, piperidinilo, 2-oxopiperidinilo, pirazolinilo, imidazolinilo, tiazolinilo, ditiolilo, oxatiolilo, dioxanilo, dioxinilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, oxazolono, piperazinilo, morfolino, tiomorfolinilo, 3-oxomorfolinilo, ditianilo, tritiano y oxazinilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15 Se describe además un compuesto de fórmula (Ia):



donde:

X está ausente e Y es -CHR³CH₂-, -CH₂CHR³-, -CHR³CHR⁴CH₂-, -CH₂CHR³CHR⁴-, -CH₂CH₂CHR³-, -CR³=CHCH₂-, -CH=CHR³CH₂- o -CH₂CH=CR³-; o

20 X es -CHR⁵ e Y es -CHR³-, -CHR³CHR⁴-, -CH₂CHR³-, -CR³=CH- o -CH=CR³-; o

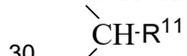
X es -CH₂CHR⁵- o C(=O)CHR⁵- e Y es -CHR³-;

R¹ es -C(=O)CHR⁶R⁷, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=)CH₂CHR⁶R⁷, -C(=O)CH=CR⁶R⁷, -C(=S)CHR⁶R⁷, -C(=S)NR⁶R⁷, -C(=S)CH₂CHR⁶R⁷, -C(=S)CH=CR⁶R⁷, -C(=NR⁸)CHR⁶R⁷, -C(=NR⁸)NR⁶R⁷, -C(=NR⁸)CH₂CHR⁶R⁷ o -C(=NR⁸)CH-CR⁶R⁷;

25 R² es -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, -OR⁸, -SR⁸, -N(R⁸)₂, -C(=O)R⁸, -C(=O)N(R⁸)₂, -N(R⁸)C(=O)R⁸, -N(R⁸)C(=O)N(R⁸)₂, -N(R⁸)SO₂R⁸, -SO₂N(R⁸)₂, -N(R⁸)SO₂N(R⁸)₂, -W-cicloalquilo, -W-cicloalqueno, -W-arilo, -W-heterociclilo, -W-heteroarilo, -W-Z-W-cicloalquilo, -W-Z-W-cicloalqueno, -W-Z-W-arilo, -W-Z-W-heterociclilo o -W-Z-W-heteroarilo, =CH-C(=O)-J-R¹⁰, =CHC(=O)NH-J-R¹⁰, -OCH₂CHR¹⁰CH₂R¹⁰ o -OCH₂C(R¹⁰)=CHR¹⁰;

R³ es un ácido carboxílico, -CH₂CO₂H, -C(=O)C(=O)OH o un bioisómero de ácido carboxílico;

R⁴ es hidrógeno o R³ y R⁴ juntos forman un grupo:



30 donde R¹¹ es un ácido carboxílico, -CH₂CO₂H, -C(=O)C(=O)OH o bioisómero de ácido carboxílico;

R⁵ es hidrógeno o junto con R² forma un anillo arilo, heterociclilo o heteroarilo fusionado, sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes opcionales seleccionados de -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -(alquilo C₁₋₆)R¹⁰, -(alqueno C₂₋₆)R¹⁰, -(alquilo C₁₋₆)R¹⁰, -(alqueno C₂₋₆)R¹⁰, -OCF₃, -OCHF₂, -OR⁹, -O(alquilo C₁₋₆)R¹⁰, -O(alqueno C₂₋₆)R¹⁰, -O(alquilo C₂₋₆)R¹⁰, -SO₂NHR⁹, -NHSO₂R⁹, -NHC(=O)NHR⁹, -NHC(=O)OR⁹ o -CH(OH)CH(OH)R⁹;

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo, heteroarilo, -CH₂arilo, -CH₂cicloalquilo, -CH₂cicloalqueno, -CH₂heterociclilo o -CH₂heteroarilo; siempre que R⁶ y R⁷ no sean ambos hidrógenos;

40 R⁸ es hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, arilo o -(alquilo C₁₋₆)arilo;

R⁹ es -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₂₋₆, -alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo, heteroarilo, arilcicloalquil-, arilcicloalqueno-, arilaril-, arilheterociclilo o arilheteroaril-;

45 W es un enlace covalente, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁸)-, -C(=O)-, -N(R⁸)C(=O)-, -C(=O)N(R⁸)-, -alquilo C₁₋₄-, -alqueno C₂₋₄-, -alquilo C₂₋₄-, -(alquilo C₁₋₃)Q(alquilo C₁₋₃)-, -Q(alquilo C₁₋₄)-, -Q(alqueno C₂₋₄)-, -Q(alquilo C₂₋₄)-, -(alquilo C₁₋₄)Q-, -(alqueno C₂₋₄)Q-, -(alquilo C₂₋₄)Q-, -Q(alquilo C₁₋₄)Q-, -Q(alqueno C₂₋₄)Q- o -O(alquilo C₂₋₄)Q-;

Q es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R⁸)-, -C(=O)-, -N(R⁸)C(=O)-, -C(=O)N(R⁸)-,

Z es -cicloalquil-, -cicloalqueno-, -aril-, -heterociclilo- o -heteroaril-;

J es un enlace covalente o -alquilo C₁₋₆-, -alqueno C₂₋₆- o -alquilo C₂₋₆-, en el que un grupo -CH₂- en el grupo alquilo, alqueno o alquilo puede ser reemplazado por -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁸)-, -C(=O)-, -C(=O)NH- o -NHC(=O)-;

50 R¹⁰ es cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo o heteroarilo; y

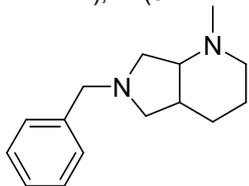
donde cada cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo y heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente;

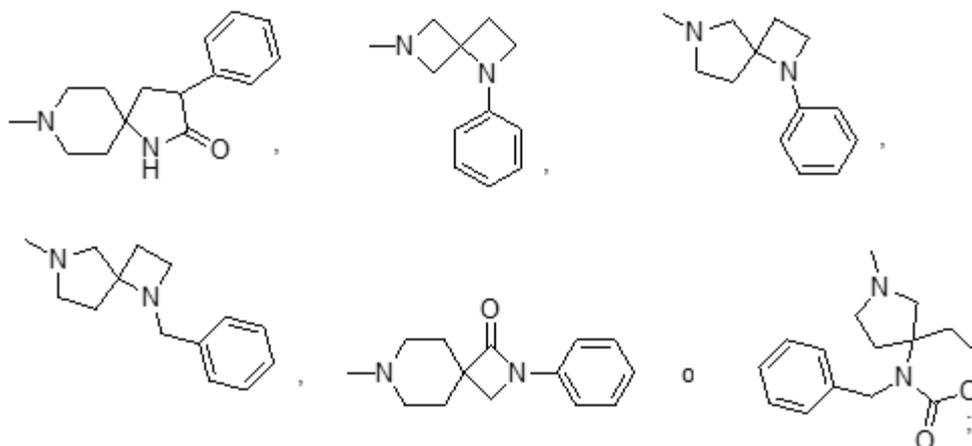
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

55 En compuestos de fórmula (Ia) descritos particulares, se aplican uno o más de los siguientes:

X está ausente e Y es -CHR³CH₂-;

N(C(=O)CH₃)(alquinilen C₂₋₃)arilo, -N(C(O)CH₃)(alquinilen C₂₋₃)heterociclilo, -N(C(O)CH₃)(alquinilen C₂₋₃)heteroarilo, -
 N(SO₂CH₃)cicloalquilo, -N(SO₂CH₃)cicloalquenilo, -N(SO₂CH₃)arilo, -N(SO₂CH₃)heterociclilo, -N(SO₂CH₃)heteroarilo, -
 N(SO₂CH₃)(alquilen C₁₋₃)cicloalquilo, -N(SO₂CH₃)(alquilen C₁₋₃)cicloalquenilo, -N(SO₂CH₃)(alquilen C₁₋₃)arilo, -
 N(SO₂CH₃)(alquilen C₁₋₃)heterociclilo, -N(SO₂CH₃)(alquilen C₁₋₃)heteroarilo, -N(SO₂CH₃)(alquenilen C₂₋₃)cicloalquilo, -
 5 N(SO₂CH₃)(alquenilen C₂₋₃)cicloalquenilo, -N(SO₂CH₃)(alquenilen C₂₋₃)arilo, -N(SO₂CH₃)(alquenilen C₂₋₃)heterociclilo, -
 N(SO₂CH₃)(alquenilen C₂₋₃)heteroarilo, -N(SO₂CH₃)(alquinilen C₂₋₃)cicloalquilo, -N(SO₂CH₃)(alquinilen C₂₋₃)cicloalquenilo,
 -N(SO₂CH₃)(alquinilen C₂₋₃)heterociclilo, -N(SO₂CH₃)(alquinilen C₂₋₃)heteroarilo, -N(SO₂CH₃)(alquinilen C₂₋₃)heteroarilo, -
 N(CH₂CF₃)cicloalquilo, -N(CH₂CF₃)cicloalquenilo, -N(CH₂CF₃)arilo, -N(CH₂CF₃)heterociclilo, -N(CH₂CF₃)heteroarilo, -
 N(CH₂CF₃)(alquilen C₁₋₃)cicloalquilo, -N(CH₂CF₃)(alquilen C₁₋₃)cicloalquenilo, -N(CH₂CF₃)(alquilen C₁₋₃)arilo, -
 10 N(CH₂CF₃)(alquilen C₁₋₃)heterociclilo, -N(CH₂CF₃)(alquilen C₁₋₃)heteroarilo, -N(CH₂CF₃)(alquenilen C₂₋₃)cicloalquilo, -
 N(CH₂CF₃)(alquenilen C₂₋₃)cicloalquenilo, -N(CH₂CF₃)(alquenilen C₂₋₃)arilo, -N(CH₂CF₃)(alquenilen C₂₋₃)heterociclilo, -
 N(CH₂CF₃)(alquenilen C₂₋₃)heteroarilo, -N(CH₂CF₃)(alquinilen C₂₋₃)cicloalquilo, -N(CH₂CF₃)(alquinilen C₂₋₃)cicloalquenilo,
 -N(CH₂CF₃)(alquinilen C₂₋₃)arilo, -N(CH₂CF₃)(alquinilen C₂₋₃)heterociclilo, -N(CH₂CF₃)(alquinilen C₂₋₃)heteroarilo, -
 15 OCH₂CH(fenil)CH₂(fenilo), -OCH₂C(fenil)=CH(fenilo), -CH₂C(=O)NHCH₂cicloalquilo, -CH₂C(=O)NHCH₂cicloalquenilo, -
 CH₂C(=O)NHCH₂arilo, -CH₂C(=O)NHCH₂heterociclilo, -CH₂C(=O)NHCH₂heteroarilo, -C(=O)NH(alquilen C₁₋₃)cicloalquilo,
 -C(=O)NH(alquilen C₁₋₃)cicloalquenilo, -C(=O)NH(alquilen C₁₋₃)arilo, -C(=O)NH(alquilen C₁₋₃)heterociclilo, -
 C(=O)NH(alquilen C₁₋₃)heteroarilo, -CH₂SO₂(alquilen C₀₋₃)cicloalquilo, -CH₂SO₂(alquilen C₀₋₃)cicloalquenilo, -
 CH₂SO₂(alquilen C₀₋₃)arilo, -CH₂SO₂(alquilen C₀₋₃)heterociclilo, -CH₂SO₂(alquilen C₀₋₃)heteroarilo, -CH₂O(alquilen C₁₋₃)
 20 cicloalquilo, -CH₂O(alquilen C₁₋₃)cicloalquenilo, -CH₂O(alquilen C₁₋₃)arilo, -CH₂O(alquilen C₁₋₃)heterociclilo, -
 CH₂O(alquilen C₁₋₃)heteroarilo, -CH₂S(alquilen C₁₋₃)cicloalquilo, -CH₂S(alquilen C₁₋₃)cicloalquenilo, -CH₂S(alquilen C₁₋₃)
 arilo, -CH₂S(alquilen C₁₋₃)heterociclilo, -CH₂S(alquilen C₁₋₃)heteroarilo, -CH₂S(alquilen C₁₋₃)heteroarilo, -CH₂S(alquilen C₂₋₃)cicloalquilo, -
 CH₂S(alquilen C₂₋₃)cicloalquenilo, -CH₂S(alquilen C₂₋₃)arilo, -CH₂S(alquilen C₂₋₃)heterociclilo, -CH₂S(alquilen C₂₋₃)heteroarilo, -
 CH₂S(alquilen C₂₋₃)heteroarilo, -CH₂S(alquilen C₂₋₃)cicloalquilo, -CH₂S(alquilen C₂₋₃)cicloalquenilo, -CH₂S(alquilen C₂₋₃)arilo, -
 CH₂S(alquilen C₂₋₃)heterociclilo, -CH₂S(alquilen C₂₋₃)heteroarilo o -NHC(=O)N(arilo)₂, especialmente -OCH₂fenilo, -
 25 CH₂Ofenilo, -OCH₂CH₂fenilo, -OCH₂CH₂CH₂fenilo, -OCH₂CH₂CH₂(4-fluorofenilo), -CH₂CH=CHfenilo, -
 OCH₂CH=CHfenilo, -C≡CCH₂CH₂fenilo, =CHC(=O)NHCH₂fenilo, -OCH₂ciclopropilo, -OCH₂-(2-fenil)ciclopropilo, -OCH₂-4-
 oxazol, -CH₂-4-(3-metil-2-fenil)oxazol, -1-azetidina, -1-(3-benciloxi)azetidina, -1-(3-fenil)azetidina, -N(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), -
 N(CH₃)(CH₂CH₂CH₂C(CH₃)₃), -N(CH₃)(CH₂C≡CH), -N(CH₃)(CH₂C≡CC(CH₃)₃), -N(CH₃)CH₂CH₂CH₂fenilo, -
 N(CH₂CF₃)CH₂CH₂CH₂(4-fluorofenilo), -N(CH₃)CH₂CH₂fenilo, -N(CH₃)CH₂CH₂CH₂(4-fluorofenilo), -N(CH₃)CH₂CH₂(4-
 30 fluorofenilo), -N(CH₃)CH₂CH₂O-(4-fluorofenilo), -N(CH₃)CH₂C≡C-(3-metil-4-metoxifenilo), -1-piperazina, -1-(4-
 fenil)piperazina, -1-(4-bencil)piperazina, -1-(3-bencil)piperazina, -1-(4-metil-3-fenil)piperazina, -4-morfolina, -4-(2-
 fenil)morfolina, -4-(2-bencil)morfolina, -4-(3-bencil)morfolina, -N(CH₃)ciclopropilo, -N(CH₃)-(2-fenil)ciclopropilo, -
 OCH₂C(fenil)=CH(fenilo), -OCH₂CH(fenil)CH₂(fenilo), -Ofenilo, -O-(4-benciloxi)fenilo, -O-(3-benciloxi)fenilo, -O-(2-
 benciloxi)fenilo, -O-(4-fenoxi)fenilo, -O-(3-fenoxi)fenilo, -O-(2-fenoxi)fenilo, -OCH₂-C≡Cfenilo, -CH₂C(=O)NHCH₂fenilo, -
 35 C(=O)NHCH₂fenilo, -C(=O)NHCH₂CH₂fenilo, -NHCH₂CH₂CH₂fenilo, -NHCH₂CH₂fenilo, -CH₂CH₂CH₂fenilo, -
 CH₂CH₂CH₂CH₂fenilo, -CH₂OCH₂fenilo, -CH₂Ofenilo, -1-piperidina, -1-(4-fenil)piperidina, -1-(3-fenil)piperidina, -1-(3-
 bencil)piperidina, -2-(fenil)pirrolidina, -3-(fenil)pirrolidina, -CH₂OCH₂CH₂fenilo, -CH₂CH₂OCH₂fenilo, -2-oxazol, -2-(5-
 fenil)oxazol, -2-(5-bencil)oxazol, -CH₂SO₂CH₂CH₂fenilo, -1-pirrolidina, -1-(2-bencil)pirrolidina, -N(CH₃)CH₂ciclopropilo, -
 N(CH₃)CH₂-(2-fenil)ciclopropilo, -N(CH₃)(CH₂)₃fenilo, -N(CH₃)(CH₂)₃(4-fluorofenilo), -N(CH₃)(CH₂)₃(4-metoxi-3-metilfenilo),
 40 -N(CH₃)(CH₂)₄fenilo, -N(CH₃)(CH₂)₃piridina, -NHC(=O)N(fenil)(fenilo), -OCH₂-4-oxazol, -OCH₂-4-(2-fenil)oxazol, -O-4-
 oxazol, -O-4-(2-fenil)oxazol, -NHC(=O)CH=CHfenilo, -N(CH₃)C(=O)CH=CHfenilo, -NHC(O)CH₂CH₂fenilo, -
 N(CH₃)C(=O)CH₂CH₂fenilo, -N(C(=O)CH₃)CH₂CH₂CH₂fenilo, N(SO₂CH₃)CH₂CH₂CH₂fenilo, -CH₂SO₂CH₂fenilo, -
 CH₂SO₂fenilo, -CH₂SCH₂CH₂fenilo, -CH₂SCH₂fenilo, -CH₂Sfenilo, -CH₂SCH₂CH₂CH₂fenilo, -SO₂CH₂CH₂CH₂fenilo, -
 SCH₂CH₂fenilo, -SO₂CH₂CH₂fenilo, -SCH₂CH₂-(4-fluorofenilo), -SO₂CH₂CH₂CH₂-(4-fluorofenilo), -1-(5-fenil-1,2,3-
 45 triazolilo), -1-(5-bencil-1,2,3-triazolilo), -4-(5-bencil-3-oxo-morfolinilo), -2-(3-feniltiofenilo), -2-(4-fenil-1,3-tiazolilo),

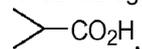




R^{2b} es hidrógeno,

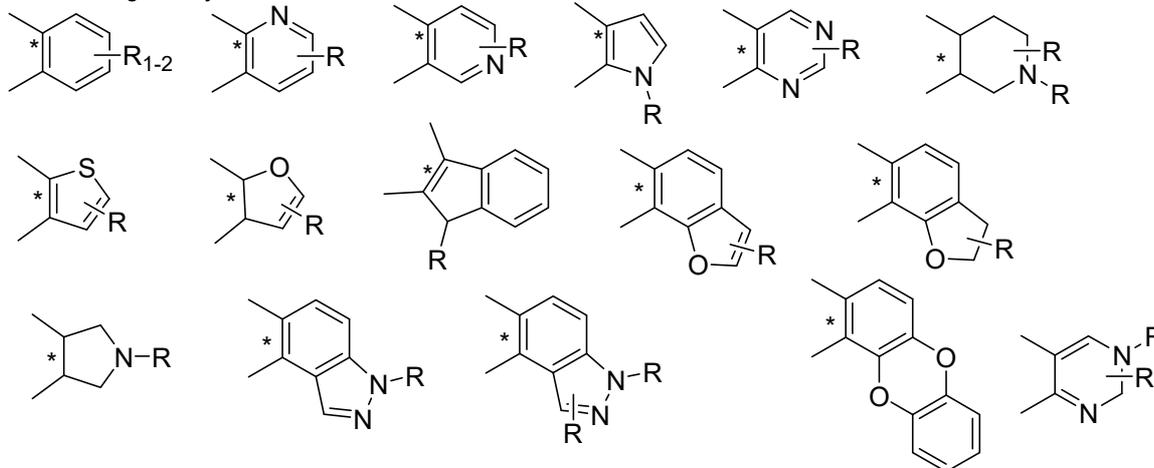
R³ es -CO₂H, -CH₂CO₂H, -C(=O)C(=O)OH, -C(=O)NHSO₂(alquilo C₁₋₆), -C(=O)NHSO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(=O)NHSO₂fenilo, -C(=O)NHSO₂CF₃, -SO₃H, -PO₃H₂, tetrazolilo, -CH₂NHSO₂(alquilo C₁₋₆), -CH₂OH, -C(=O)NH₂ o -CN, especialmente -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CH₂OH, -C(=O)NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -C(=O)NHSO₂N(alquilo C₁₋₃)₂, -C(=O)NHSO₂fenilo, tetrazolilo, -CH₂NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -C(=O)NH₂ o -CN, -C(=O)NHSO₂CF₃, más especialmente -CO₂H;

R⁴ es hidrógeno o R³ y R⁴ juntos forman:



10 especialmente donde R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno o junto con R² forma un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo seleccionado de:



donde*

15 indica el enlace fusionado, y R se selecciona de -alquilo C₁₋₃, -Oalquilo C₁₋₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂fenilo, -CH=CHfenilo, -CH₂CH₂fenilo, -CH(OH)CH(OH)fenilo, -C≡Cfenilo, -SO₂NHfenilo, -NHSO₂fenilo, -NHC(O)NHfenilo, -NHC(O)Ofenilo, -CH₂fenilo, -Ofenilo, -OCH₂CH=CHfenilo, -OCH₂CH₂fenilo, -OCH₂CH₂CH₂fenilo y -fenilo;

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de fenilo y ciclohexilo, especialmente donde R⁶ y R⁷ son ambos fenilo;

20 R⁸ es hidrógeno, metilo, etilo o fenilo.

En algunas realizaciones, especialmente cuando R³ aparece en el átomo de carbono de Y que está adyacente en el anillo al nitrógeno anular, R³ tiene una estereoquímica S.

25 En algunas realizaciones, R² y R³ están en *cis* uno respecto al otro, es decir, están situados en la misma cara del anillo de 4 o 5 miembros que contiene N.

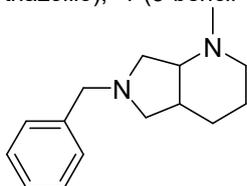
En algunas realizaciones, el grupo R² contiene al menos un estereocentro. En algunas realizaciones donde R² comprende un anillo ciclohexilo o heterociclilo de 6 miembros, sustituido en la posición adyacente a la unión al anillo de azetidina o pirrolidina, un estereoisómero puede tener preferencia frente al otro estereoisómero.

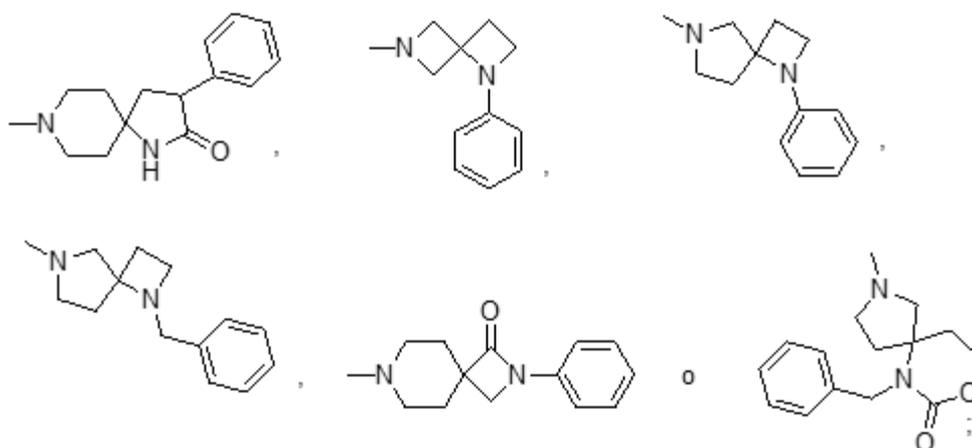
30

También se describe un compuesto de fórmula (II):

N(SO₂CH₃)cicloalquilo, -N(SO₂CH₃)cicloalquenilo, -N(SO₂CH₃)arilo, -N(SO₂CH₃)heterociclilo, -N(SO₂CH₃)heteroarilo, -
 N(SO₂CH₃)(alquilen C₁₋₃)cicloalquilo, -N(SO₂CH₃)(alquilen C₁₋₃)cicloalquenilo, -N(SO₂CH₃)(alquilen C₁₋₃)arilo, -
 N(SO₂CH₃)(alquilen C₁₋₃)heterociclilo, -N(SO₂CH₃)(alquilen C₁₋₃)heteroarilo, -N(SO₂CH₃)(alquilen C₂₋₃)cicloalquilo, -
 N(SO₂CH₃)(alquilen C₂₋₃)cicloalquenilo, -N(SO₂CH₃)(alquilen C₂₋₃)arilo, -N(SO₂CH₃)(alquilen C₂₋₃)heterociclilo, -
 5 N(SO₂CH₃)(alquilen C₂₋₃)heteroarilo, -N(SO₂CH₃)(alquilen C₂₋₃)cicloalquilo, -N(SO₂CH₃)(alquilen C₂₋₃)cicloalquenilo,
 -N(SO₂CH₃)(alquilen C₂₋₃)arilo, -N(SO₂CH₃)(alquilen C₂₋₃)heterociclilo, -N(SO₂CH₃)(alquilen C₂₋₃)heteroarilo, -
 N(CH₂CF₃)cicloalquilo, -N(CH₂CF₃)cicloalquenilo, -N(CH₂CF₃)arilo, -N(CH₂CF₃)heterociclilo, -N(CH₂CF₃)heteroarilo, -
 N(CH₂CF₃)(alquilen C₁₋₃)cicloalquilo, -N(CH₂CF₃)(alquilen C₁₋₃)cicloalquenilo, -N(CH₂CF₃)(alquilen C₁₋₃)arilo, -
 N(CH₂CF₃)(alquilen C₁₋₃)heterociclilo, -N(CH₂CF₃)(alquilen C₁₋₃)heteroarilo, -N(CH₂CF₃)(alquilen C₂₋₃)cicloalquilo,
 10 -N(CH₂CF₃)(alquilen C₂₋₃)cicloalquenilo, -N(CH₂CF₃)(alquilen C₂₋₃)arilo, -N(CH₂CF₃)(alquilen C₂₋₃)heterociclilo, -
 N(CH₂CF₃)(alquilen C₂₋₃)heteroarilo, -N(CH₂CF₃)(alquilen C₂₋₃)cicloalquilo, -N(CH₂CF₃)(alquilen C₂₋₃)cicloalquenilo,
 -N(CH₂CF₃)(alquilen C₂₋₃)arilo, -N(CH₂CF₃)(alquilen C₂₋₃)heterociclilo, -N(CH₂CF₃)(alquilen C₂₋₃)heteroarilo, -
 OCH₂CH(fenil)CH₂(fenilo), -OCH₂C(fenil)=CH(fenilo), -CH₂C(=O)NHCH₂cicloalquilo, -CH₂C(=O)NHCH₂cicloalquenilo, -
 CH₂C(=O)NHCH₂arilo, -CH₂C(=O)NHCH₂heterociclilo, -CH₂C(=O)NHCH₂heteroarilo, -C(=O)NH(alquilen C₁₋₃)cicloalquilo,
 15 -C(=O)NH(alquilen C₁₋₃)cicloalquenilo, -C(=O)NH(alquilen C₁₋₃)arilo, -C(=O)NH(alquilen C₁₋₃)heterociclilo, -
 C(=O)NH(alquilen C₁₋₃)heteroarilo, -CH₂SO₂(alquilen C₀₋₃)cicloalquilo, -CH₂SO₂(alquilen C₀₋₃)cicloalquenilo, -
 CH₂SO₂(alquilen C₀₋₃)arilo, -CH₂SO₂(alquilen C₀₋₃)heterociclilo, -CH₂SO₂(alquilen C₀₋₃)heteroarilo, -CH₂O(alquilen C₁₋₃)
 cicloalquilo, -CH₂O(alquilen C₁₋₃)cicloalquenilo, -CH₂O(alquilen C₁₋₃)arilo, -CH₂O(alquilen C₁₋₃)heterociclilo, -
 CH₂O(alquilen C₁₋₃)heteroarilo, -CH₂S(alquilen C₁₋₃)cicloalquilo, -CH₂S(alquilen C₁₋₃)cicloalquenilo, -CH₂S(alquilen C₁₋₃)
 20 arilo, -CH₂S(alquilen C₁₋₃)heterociclilo, -CH₂S(alquilen C₁₋₃)heteroarilo, -CH₂S(alquilen C₂₋₃)cicloalquilo, -
 CH₂S(alquilen C₂₋₃)cicloalquenilo, -CH₂S(alquilen C₂₋₃)arilo, -CH₂S(alquilen C₂₋₃)heterociclilo, -CH₂S(alquilen C₂₋₃)
 heteroarilo, -CH₂S(alquilen C₂₋₃)cicloalquilo, -CH₂S(alquilen C₂₋₃)cicloalquenilo, -CH₂S(alquilen C₂₋₃)arilo, -
 CH₂S(alquilen C₂₋₃)heterociclilo, -CH₂S(alquilen C₂₋₃)heteroarilo o -NHC(=O)N(arilo)₂, especialmente -OCH₂fenilo, -
 CH₂Ofenilo, -OCH₂CH₂fenilo, -OCH₂CH₂CH₂fenilo, -OCH₂CH₂CH₂-(4-fluorofenilo), -CH₂CH=CHfenilo, -
 25 OCH₂CH=CHfenilo, -C≡CCH₂CH₂fenilo, =CHC(=O)NHCH₂fenilo, -OCH₂ciclopropilo, -OCH₂-(2-fenil)ciclopropilo, -OCH₂-4-
 oxazol, -CH₂-4-(3-metil-2-fenil)oxazol, -1-azetidina, -1-(3-benciloxi)azetidina, -1-(3-fenil)azetidina, -N(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), -
 N(CH₃)(CH₂CH₂CH₂C(CH₃)₃), -N(CH₃)(CH₂C≡CH), -N(CH₃)(CH₂C≡CC(CH₃)₃), -N(CH₃)CH₂CH₂CH₂fenilo, -
 N(CH₂CF₃)CH₂CH₂CH₂-(4-fluorofenil)-N(CH₃)CH₂CH₂fenilo, -N(CH₃)CH₂CH₂CH₂-(4-fluorofenilo), -N(CH₃)CH₂C≡Cfenilo, -
 N(CH₃)CH₂C≡C-(3-metil-4-metoxifenilo), -N(CH₃)CH₂CH₂-(4-fluorofenilo), -N(CH₃)CH₂CH₂-(4-fluorofenilo), -1-piperazina,
 30 -1-(4-fenil)piperazina, -1-(4-bencil)piperazina, -1-(3-bencil)piperazina, -1-(4-metil-3-fenil)piperazina, -4-morfolina, -4-(2-
 fenil)morfolina, -4-(2-bencil)morfolina, -4-(3-bencil)morfolina, -N(CH₃)ciclopropilo, -N(CH₃)-(2-fenil)ciclopropilo, -
 OCH₂C(fenil)=CH(fenilo), -OCH₂CH(fenil)CH₂(fenilo), -Ofenilo, -O-(4-benciloxi)fenilo, -O-(3-benciloxi)fenilo, -O-(2-
 benciloxi)fenilo, -O-(4-fenoxi)fenilo, -O-(3-fenoxi)fenilo, -O-(2-fenoxi)fenilo, -OCH₂-C≡Cfenilo, -CH₂C(=O)NHCH₂fenilo, -
 C(=O)NHCH₂fenilo, -C(=O)NHCH₂CH₂fenilo, -NHCH₂CH₂CH₂fenilo, -NHCH₂CH₂fenilo, -CH₂CH₂CH₂fenilo, -
 35 CH₂CH₂CH₂CH₂fenilo, -CH₂OCH₂fenilo, -CH₂Ofenilo, -1-piperidina, -1-(4-fenil)piperidina, -1-(3-fenil)piperidina, -1-(3-
 bencil)piperidina, -2-(fenil)pirrolidina, -3-(fenil)pirrolidina, -CH₂OCH₂CH₂fenilo, -CH₂CH₂OCH₂fenilo, -2-oxazol, -2-(5-
 fenil)oxazol, -2-(5-bencil)oxazol, -CH₂SO₂CH₂CH₂fenilo, -1-pirrolidina, -1-(2-bencil)pirrolidina, -N(CH₃)CH₂ciclopropilo, -
 N(CH₃)CH₂-(2-fenil)ciclopropilo, -N(CH₃)(CH₂)₃fenilo, -N(CH₃)(CH₂)₃(4-fluorofenilo), -N(CH₃)(CH₂)₃(2-metilfenilo),
 -N(CH₃)(CH₂)₄fenilo, -N(CH₃)(CH₂)₃piridina, -NHC(=O)N(fenil)(fenilo), -OCH₂-4-oxazol, -OCH₂-4-(2-fenil)oxazol, -O-4-
 40 oxazol, -O-4-(2-fenil)oxazol, -NHC(=O)CH=CHfenilo, -N(CH₃)C(=O)CH=CHfenilo, -NHC(O)CH₂CH₂fenilo, -
 N(CH₃)C(=O)CH₂CH₂fenilo, -N(C(=O)CH₃)CH₂CH₂CH₂fenilo, N(SO₂CH₃)CH₂CH₂CH₂fenilo, -CH₂SO₂CH₂fenilo, -
 CH₂SO₂fenilo, -CH₂SCH₂CH₂fenilo, -CH₂SCH₂fenilo, -CH₂Sfenilo, -CH₂SCH₂CH₂CH₂fenilo, -SO₂CH₂CH₂CH₂fenilo, -
 SCH₂CH₂fenilo, -SO₂CH₂CH₂fenilo, -SCH₂CH₂-(4-fluorofenilo), -SO₂CH₂CH₂CH₂-(4-fluorofenilo), -1-(5-fenil-1,2,3-
 triazolilo), -1-(5-bencil-1,2,3-triazolilo), -4-(5-bencil-3-oxomorfolinilo), -2-(3-feniltiofenilo), -2-(4-fenil-1,3-tiazolilo),

45

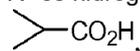




R^{2b} es hidrógeno;

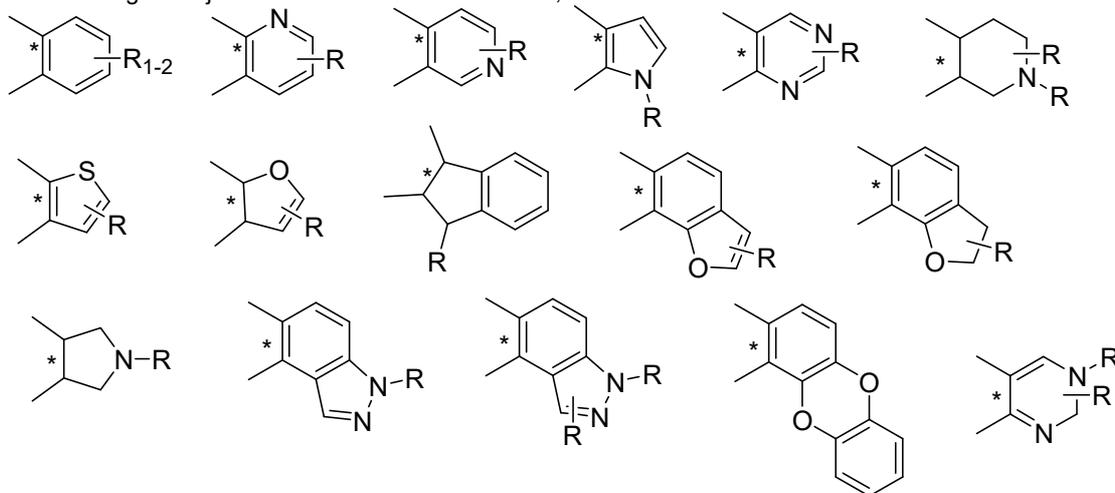
R³ es -CO₂H, -CH₂CO₂H, -CH₂OH, -C(=O)C(=O)OH, -C(=O)NHSO₂(alquilo C₁₋₆), -C(=O)NHSO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(=O)NHSO₂fenilo, -C(=O)NHSO₂CF₃, -SO₃H, -PO₃H₂, tetrazolilo, -CH₂NHSO₂(alquilo C₁₋₆), -CH₂OH, -C(=O)NH₂ o -CN especialmente -CO₂H, -CH₂CO₂H, -C(=O)NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -C(=O)NHSO₂(alquilo C₁₋₃)₂, -C(=O)NHSO₂fenilo, tetrazolilo, -CH₂NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -C(=O)NH₂, -CN o -C(=O)NHSO₂CF₃, más especialmente -CO₂H;

R⁴ es hidrógeno o R³ y R⁴ juntos forman:

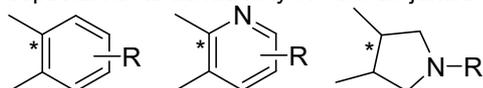


especialmente hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno o junto con R² forma un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo seleccionado de:

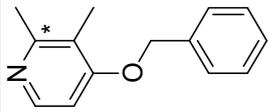
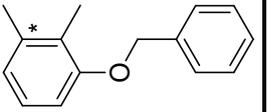


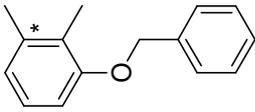
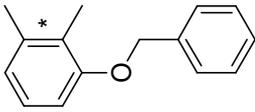
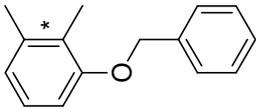
donde* indica el enlace fusionado, y R se selecciona de -alquilo C₁₋₃, -Oalquilo C₁₋₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂fenilo, -CH=CHfenilo, -CH₂CH₂fenilo, -CH(OH)CH(OH)fenilo, -C≡Cfenilo, -SO₂NHfenilo, -NHSO₂fenilo, -NHC(O)NHfenilo, -NHC(O)Ofenilo, -CH₂fenilo, -Ofenilo, -OCH₂CH=CHfenilo, -OCH₂CH₂fenilo, -OCH₂CH₂CH₂fenilo y -fenilo; especialmente donde R⁵ y R² forman juntos uno de:

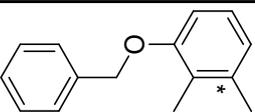
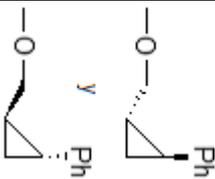
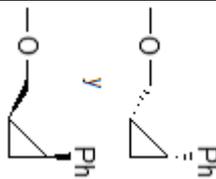


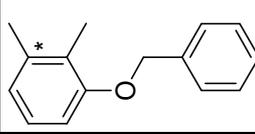
donde R se selecciona de -alquilo C₁₋₃, -Oalquilo C₁₋₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂fenilo, -CH=CHfenilo, -CH₂CH₂fenilo, -CH(OH)CH(OH)fenilo, -C≡Cfenilo, -SO₂NHfenilo, -NHSO₂fenilo, -NHC(O)NHfenilo, -NHC(O)Ofenilo, -CH₂fenilo, -Ofenilo, -OCH₂CH=CHfenilo, -OCH₂CH₂fenilo, -OCH₂CH₂CH₂fenilo y -fenilo especialmente -OCH₂fenilo o -CH₂fenilo.

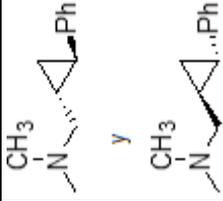
Son compuestos particulares de fórmula (II):

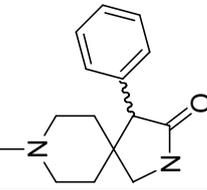
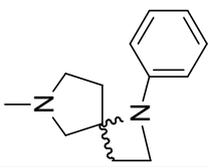
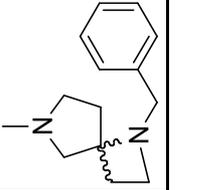
Compuesto	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ² /R ³ relativo	R ⁴	R ³ /R ⁴	R ⁵	R ² /R ⁵
1	-CR ⁵ -	-CH=CR ³ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-	-CO ₂ H	-	H	-	-	
2	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	benciloxi	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
3	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	benciloxi	-CO ₂ H (S)	trans	H	-	H	-
4	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	fenilCH ₂ CH ₂ O-	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
5	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	fenilCH=CHCH ₂ O-	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
6	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	fenilCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
7	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	fenilCH ₂ CH ₂ O-	-CO ₂ H (S)	trans	H	-	H	-
8	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	fenilCH=CHCH ₂ O-	-CO ₂ H (S)	trans	H	-	H	-
9	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	fenilCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	-CO ₂ H (S)	trans	H	-	H	-
10	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	=CHC(O)NHCH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	-	H	-	H	-
11	-CR ⁵ -	-CR ³ =CH-	-C(O)CH(fenilo) ₂	-	-CO ₂ H	-	-	-	-	

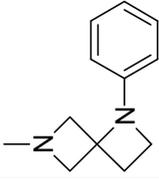
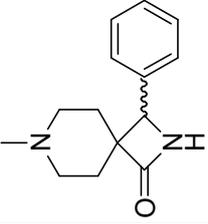
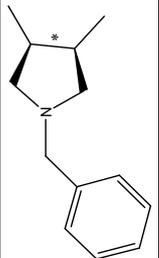
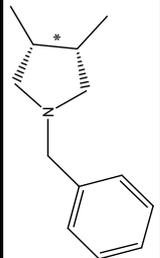
Compuesto	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ² /R ³ relativo	R ⁴	R ³ /R ⁴	R ⁵	R ² /R ⁵
12	-CR ⁵ -	-CR ³ =CH-	-C(O)CH(fenilo) ₂	-	-C(O)C(O)OH	-	-	-	H	
13	-CR ⁵ -	-CR ³ =CH-	-C(O)N(fenilo) ₂	-	-CO ₂ H	-	-	-	-	
14	-CR ⁵ -	-CH=CR ³ -	-C(O)N(fenilo) ₂	-	-C(O)C(O)OH	-	-	-	-	

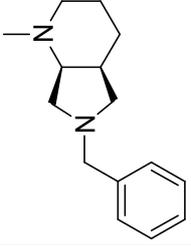
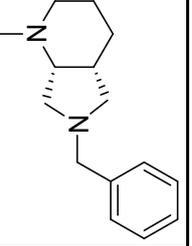
Compuesto	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ² /R ³ relativo	R ⁴	R ³ /R ⁴	R ⁵	R ² /R ⁵
15	-CR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-	-CO ₂ H (R/S)	-	H	-	-	
16	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂		-CO ₂ H (S)	<i>cis</i>	H	-	H	
17	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂		-CO ₂ H (S)	<i>cis</i>	H	-	H	
18	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-OCH ₂ -(2-fenil)-5-metil)-4-oxazol	-CO ₂ H (S)	<i>cis</i>	H	-	H	
19	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-1-(3-bencioxi)azetidina	-CO ₂ H (S)	<i>cis</i>	H	-	H	
20	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-1-(3-fenil)azetidina	-CO ₂ H (S)	<i>cis</i>	H	-	H	
21	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	<i>cis</i>	H	-	H	
22	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	<i>cis</i>	H	-	H	
23	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-1-(4-fenil)piperazina	-CO ₂ H (S)	<i>cis</i>	H	-	H	
24	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-1-(4-metil-3 <i>R</i> -fenil)piperazina	-CO ₂ H (S)	<i>cis</i>	H	-	H	
25	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-1-(4-metil-3 <i>S</i> -fenil)piperazina	-CO ₂ H (S)	<i>cis</i>	H	-	H	

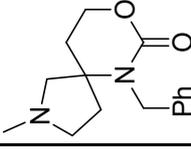
Compuesto	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ² /R ³ relativo	R ⁴	R ³ /R ⁴	R ⁵	R ² /R ⁵
26	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-4-(2R-fenil)morfolina	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
27	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	4-(2S-fenil)morfolina	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
28	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	4-(2S-bencil)morfolina	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
29	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	N(CH ₃)-(2-fenil)ciclopropilo	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
30	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	N(CH ₃)-(2-fenil)ciclopropilo	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
31	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	OCH ₂ C(fenil)=CH(fenilo)	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
32	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	OCH ₂ CH(fenil)CH ₂ (fenilo)	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
33	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	O-(2-benciloxi)fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
34	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	O-(3-fenoxi)fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
35	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	O-(2-fenoxi)fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
36	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	OCH ₂ C≡C-fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
37	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	OCH ₂ CH=CHfenilo	-CO ₂ H (R)	cis	H	-	H	-
38	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (R)	cis	H	-	H	-
39	-CH ₂ CHR ⁵ -	-CHR ³ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	OCH ₂ CH=CHfenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
40	-CH ₂ CHR ⁵ -	-CHR ³ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
41	-	-CHR ³ CHR ⁴ CH ₂ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-CH ₂ CH=CHfenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
42	-	-CHR ³ CHR ⁴ CH ₂ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	-	-	-	-
43	-CR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-	-	-	-	-CH(CO ₂ H)-	-	

Compuesto	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ² /R ³ relativo	R ⁴ R ³ /R ⁴	R ⁵ R ² /R ⁵
44	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-C(O)NHCH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
45	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-C(O)NHCH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
46	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	NHCH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
47	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-1-(4-fenil)piperidina	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
48	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-1-(3S-fenil)piperidina	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
49	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-1-(3R-fenil)piperidina	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
50	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-1-(3R/S-fenil)piperidina	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
51	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-1-(3R-bencil)piperidina	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
52	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-1-(3S-bencil)piperidina	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
53	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-1-(3R/S-bencil)piperidina	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
54	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-CH ₂ OCH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
55	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
56	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-2-(5-fenil)oxazolilo	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
57	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-2-(5-bencil)oxazolilo	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
58	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
59	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-1-(2S-bencil)pirrolidinilo	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
60	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-1-(2R-bencil)pirrolidinilo	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
61	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-1-(2R/S-bencil)pirrolidinilo	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
62	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) (ciclonexilo)	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
63	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂		-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -

Compuesto	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ² /R ³ relativo	R ⁴	R ³ /R ⁴	R ⁵	R ² /R ⁵
64	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-NHC(O)N(fenilo) ₂	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
65	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂		-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
66	-CHR ⁵ -	-CH ₂ CHR ³ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S/R)	cis	-	-	H	-
67	-CHR ⁵ -	-CH ₂ CHR ³ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S/R)	trans	-	-	H	-
68	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	1-(2S-bencil)piperidina	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
69	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	1-(2R-bencil)piperidina	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
70	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	1-(2R/S-bencil)piperidina	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
71	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-OCH ₂ -4-(2-fenil)oxazolilo	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
72	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂		-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
73	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂		-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-

Compuesto	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ² /R ³ relativo	R ⁴	R ³ /R ⁴	R ⁵	R ² /R ⁵
74	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂		-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
75	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂		-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
76	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (R)	cis	H	-	H	-
77	-CH ₂ CHR ⁵ -	-CHR ³ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-	-CO ₂ H (R)		-	-	-	
78	-CH ₂ CHR ⁵ -	-CHR ³ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-	-CO ₂ H (R)		-	-	-	
79	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-O-4-(2-fenil)oxazolilo	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
80	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)N(fenilo) ₂	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
81	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-1-(3R-bencil)piperidina	-CO ₂ H (S)	trans	H	-	H	-
82	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-1-(3R/S-bencil)piperidina	-CO ₂ H (S)	trans	H	-	H	-
83	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-1-(3S-bencil)piperidina	-CO ₂ H (S)	trans	H	-	H	-

Compuesto	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ² /R ³ relativo	R ⁴	R ³ /R ⁴	R ⁵	R ² /R ⁵
84	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂		-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
85	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂		-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
86	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-3-R-fenilpirrolidina	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
87	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-3-S-fenilpirrolidina	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
88	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-4-(2S-bencil)morfolina	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
89	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-4-(2R-bencil)morfolina	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
90	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-N(CH ₃)(CH ₂) ₄ -fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
91	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-N(CH ₃)(CH ₂) ₃ (4-fluorofenilo)	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
92	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-N(CH ₃)(CH ₂) ₃ -(4-metoxi-3-metilfenilo)	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
93	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-N(CH ₃)(CH ₂) ₃ (3-piridina)	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
94	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-NHC(O)CH=CHfenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
95	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-N(CH ₃)(O)CH=CHfenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
96	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-NHC(O)CH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
97	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-N(CH ₃)(O)CH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
98	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-N(C(O)CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
99	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-N(SO ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
100	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-1-(5-fenil-1,2,3-triazolio)	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-

Compuesto	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ^{2/R³} relativo	R ⁴	R ^{3/R⁴}	R ⁵	R ^{2/R⁵}
101	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-1-(5-bencil-1,2,3-triazolilo)	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
102	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	4-(5-bencil-3-oxo-morfolinilo)	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
103	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-CH ₂ OH (S)	cis	H	-	H	-
104	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-fluorofenilo)	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
105	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-N(CH ₃)CH ₂ C≡C-(3-metil-4-metoxifenilo)	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
106	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
107	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-2-(3-fenitiofenilo)	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
108	-CHR ⁵ -	-CHR ³ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-CH ₂ OH (S/R)	trans	H	-	H	-
109	-CHR ⁵ -	-CHR ³ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-CH ₂ OH (S/R)	cis	H	-	H	-
110	-CH ₂ CHR ⁵	-CHR ³ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-OCH ₂ CH=CHfenilo	-CO ₂ H (S)	trans	H	-	H	-
111	-CH ₂ CHR ⁵	-CHR ³ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	trans	H	-	H	-
112	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-C(O)NH ₂ SO ₂ N(CH ₃) ₂ (S)	cis	H	-	H	-
113	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-C(O)NH ₂ SO ₂ N(CH ₃) ₂ (S)	cis	H	-	H	-
114	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-fluorofenilo)	-C(O)NH ₂ SO ₂ N(CH ₃) ₂ (S)	cis	H	-	H	-
115	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂		-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
116	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	C(O)CH(fenilo) ₂	-N(CH ₃)CH ₂ C≡C-fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
117	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	C(O)CH(fenilo) ₂	-CH ₂ Ofenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-
118	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	C(O)CH(fenilo) ₂	-CH ₂ SO ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H	-	H	-

Compuesto	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ² /R ³ relativo	R ⁴ R ³ /R ⁴	R ⁵ R ² /R ⁵
119	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	C(O)CH(fenilo) ₂	-CH ₂ SO ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
120	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	C(O)CH(fenilo) ₂	-CH ₂ SCH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
121	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	C(O)CH(fenilo) ₂	-CH ₂ SCH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
122	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	C(O)CH(fenilo) ₂	-CH ₂ Sfenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
123	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	C(O)CH(fenilo) ₂	-2-(4-fenil-1,3-tiazolilo)	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
124	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	C(O)CH(fenilo) ₂	-SCH ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
125	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	C(O)CH(fenilo) ₂	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
126	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	C(O)CH(fenilo) ₂	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ O-(4-fluorofenilo)	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
127	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	C(O)CH(fenilo) ₂	-CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ -(4-fluorofenilo)	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
128	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	C(O)CH(fenilo) ₂	-N(CH ₂ CF ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-fluorofenilo)	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
129	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	C(O)CH(fenilo) ₂	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-tetrazolilo (S)	cis	H -	H -
130	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	C(O)CH(fenilo) ₂	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-CH ₂ NHSO ₂ CH ₃ (S)	cis	H -	H -
131	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	C(O)CH(fenilo) ₂	-SCH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
132	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	C(O)CH(fenilo) ₂	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
133	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	C(O)CH(fenilo) ₂	-SCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-fluorofenilo)	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
134	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	C(O)CH(fenilo) ₂	-SO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-fluorofenilo)	-CO ₂ H (S)	cis	H -	H -
135	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	C(O)CH(fenilo) ₂	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-C(O)NHSO ₂ CH ₃ (S)	cis	H -	H -
136	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	C(O)CH(fenilo) ₂	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-fluorofenilo)	-C(O)NH ₂ (S)	cis	H -	H -
137	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	C(O)CH(fenilo) ₂	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-fluorofenilo)	-CN (S)	cis	H -	H -
138	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	C(O)CH(fenilo) ₂	-N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-fluorofenilo)	-tetrazolilo (S)	cis	H -	H -
139	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CR ⁴ =	-C(O)CH(fenilo) ₂	-2-(3-feniltiofenilo)	-CO ₂ H (S)	-	H -	H -
140	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CR ⁴ =	-C(O)CH(fenilo) ₂	-C≡CCH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S)	-	H -	H -
141	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CR ⁴ =	-C(O)CH(fenilo) ₂	-2-(4-fenil-1,3-tiazolilo)	-CO ₂ H (S)	-	H -	H -

Compuesto	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ² /R ³ relativo	R ⁴	R ³ /R ⁴	R ⁵	R ² /R ⁵
142	-CHR ⁵ -	-CHR ³ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S/R)	<i>trans</i>	H	-	H	-
143	-CHR ⁵ -	-CHR ³ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ fenilo	-CO ₂ H (S/R)	<i>cis</i>	H	-	H	-
144	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-4-(2R-fenil)morfolina	-CO ₂ H (S)	<i>cis</i>	H	-	H	-
145	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴ -	-C(O)CH(fenilo) ₂	-4-(2S-fenil)morfolina	-CO ₂ H (S)	<i>cis</i>	H	-	H	-
146	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴	-C(O)CH(fenilo) ₂	-N(CH ₃)(CH ₂ C≡CH)	-CO ₂ H (S)	<i>cis</i>	H	-	H	-
147	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴	-C(O)CH(fenilo) ₂	-N(CH ₃)(CH ₂ CH ₂ CH ₃)	-CO ₂ H (S)	<i>cis</i>	H	-	H	-
148	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴	-C(O)CH(fenilo) ₂	-N(CH ₃)(CH ₂ C≡CC(CH ₃) ₃)	-CO ₂ H (S)	<i>cis</i>	H	-	H	-
149	-CHR ⁵ -	-CHR ³ CHR ⁴	-C(O)CH(fenilo) ₂	-N(CH ₃)(CH ₂ CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃)	-CO ₂ H (S)	<i>cis</i>	H	-	H	-

Los compuestos particulares de fórmula (II) incluyen los compuestos 2, 3, 5, 6, 8, 9, 15, 16, 17, 21, 22, 23, 28, 34, 35, 36, 46, 48, 49, 50, 51, 53, 54, 55, 56, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 75, 76, 84, 85, 86, 87, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 112, 114, 115, 116, 118, 119, 120, 121, 122, 124, 125, 126, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 142 y 143, especialmente 2, 3, 5, 6, 9, 15, 16, 21, 22, 23, 28, 48, 49, 50, 51, 53, 54, 55, 56, 58, 61, 63, 70, 84, 85, 87, 90, 91, 92, 93, 97, 98, 100, 101, 102, 106, 107, 112, 114, 115, 118, 121, 122, 124, 126, 135, 136, 137, 138, y 143.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son antagonistas selectivos del receptor AT₂. En realizaciones particulares, los antagonistas selectivos del receptor AT₂ tienen una CI₅₀ en el receptor AT₂ de ≤ 100 nM y una CI₅₀ en el receptor AT₁ de >100 000 nM (10 μM) utilizando las metodologías de ensayo descritas en los Ejemplos biológicos 1 y 2.

Los compuestos de la invención se preparan mediante métodos conocidos en la técnica a partir de materiales de partida comercializados.

Para la preparación de derivados de pirrolidina, los materiales de partida incluyen ácidos carboxílicos debidamente protegidos tales como éster etílico de *trans*-4-hidroxi prolina y éster metílico del ácido 4-hidroxiindol-2-ilcarboxílico. Para la preparación de derivados de azetidina, un material de partida adecuado incluye el éster metílico del ácido 3-hidroxi azetidín-2-carboxílico.

R² se puede introducir mediante reacciones de alquilación tales como la reacción de un cloruro de alquilo o arilo en presencia de una base. En algunos casos, la base utilizada puede ser un alcóxido impedido tal como *tert*-butóxido. En algunos casos donde la epimerización de un grupo alfa respecto al ácido carboxílico es un problema, se puede utilizar alquilación mediada por óxido de plata.

R¹ se puede introducir ya sea antes de la introducción de R² o después de la introducción de R². Si R² se introduce antes de la introducción de R¹, puede ser necesario proteger el nitrógeno anular durante la reacción de alquilación. En la técnica se conocen los grupos protectores de nitrógeno adecuados, por ejemplo, en *Greene y Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, John Wiley & Sons, 1999. Un grupo protector de nitrógeno adecuado es *t*-butoxicarbonilo (Boc). Como alternativa, se pueden introducir otros grupos alquilo o arilo reactivos, tales como grupos fenoxi, mediante la reacción del sustituyente 4-hidroxi con el grupo hidroxilo fenólico en presencia de trifenilfosfina (PPh₃) y DBAD.

R¹ se puede introducir mediante la formación de una amida con un ácido carboxílico adecuado y el nitrógeno anular. La formación de amida es muy conocida en la técnica y puede implicar la activación del ácido carboxílico, por ejemplo, el grupo carboxi se activa mediante la formación de una carbodiimida, triazol o una sal de uronio o fosfonio de un anión no nucleófilo. En la técnica se conocen los grupos activantes adecuados que incluyen dicitlohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), etil-2-ciano-2-ciano-2-(hidroxiimino)acetato (Oxyma Pure), hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), tetrafluorofosfato de *O*-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HCTU), tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP); hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris-(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino)dimetilaminomorfolinocarbenio (COMU) y tetrafluoroborato de *O*-[(etoxicarbonil)cianometilnamino]-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TOTU).

Se pueden preparar compuestos en los que R² es un grupo amino sustituido a partir de 4-aminoprolina. La 4-aminoprolina se puede preparar a partir de 4-hidroxi prolina comercializada mediante la aminación reductora de una cetona que es el resultado de la oxidación del grupo 4-hidroxi. El grupo amino además se puede alquilar, acilar o sulfonar con uno o dos sustituyentes. Cuando la amina es voluminosa, por ejemplo, una amina secundaria o el amino de un anillo heterocíclico, este método proporciona buenos rendimientos. En una estrategia alternativa, el grupo hidroxilo de la 4-hidroxi prolina se puede mesilar y hacer reaccionar con un nucleófilo amínico. Esta estrategia se puede utilizar cuando el nucleófilo amínico es un grupo de amina primaria. Tras la introducción del sustituyente amino, el grupo amino se puede alquilar para proporcionar una amina terciaria tal como un sustituyente *N*-metilalquifenílico.

En algunos casos, donde el enlace a R² es con el átomo de nitrógeno de un anillo heterocíclico, el material de partida puede ser un éster metílico de 4-oxoprolina o un derivado en *N* o protegido en *N* de este y la reacción prosigue a temperatura elevada, tal como entre 100 y 110 °C.

El mesilato también se puede utilizar para preparar compuestos en los que R² es un grupo tiol o sulfóxido. Por ejemplo, el mesilato formado a partir del éster metílico de 4-hidroxi prolina se puede hacer reaccionar con PhC(O)SH para proporcionar un grupo tiol protegido como R². El tiol se puede desproteger con una base suave tal como K₂CO₃. El tiol libre se puede alquilar o arilar entonces mediante métodos conocidos en la técnica tales como la reacción con un haluro de alquilo. El grupo tio también se puede oxidar para proporcionar un sulfóxido, por ejemplo, con *m*-CPBA.

Cuando el anillo pirrolidina tiene un doble enlace en la posición 3,4, este también se puede formar a partir de la reacción de 4-oxoprolina con un compuesto tal como PhNTf₂. El triflato formado se puede hacer reaccionar entonces con otro grupo tal como un heterociclo a través de su borato o un alquino en presencia de un catalizador tal como CuI, Pd(PPh)₂Cl₂.

5 En algunos casos, R² puede adoptar la forma de un anillo heterocíclico *in situ* mediante la ciclación de un grupo amino disustituido. Por ejemplo, la 4-oxoprolina se puede aminorar con una alquilamina que contiene hidróxido, tras lo cual se acila el átomo de nitrógeno con un cloruro de cloroalquilacilo. El cloruro restante se puede utilizar en una reacción de ciclación en presencia de Cs₂CO₃.

10 Se pueden preparar triazoles mediante la reacción de 4-azoprolina con un alquino en presencia de un catalizador adecuado tal como Cp*Ru (COD)Cl.

15 R³ puede ser un grupo carboxi o se puede manipular, por ejemplo, mediante reducción con un reactivo tal como LiAlH₂Cl, NaBH₄/CICO₂Et o BH₃ THF, para dar un alcohol primario. También se pueden preparar sulfonamidas acílicas por reacción con aminas apropiadas tales como NH₂SO₂N(CH₃)₂.

20 Los sustituyentes de R² y R⁵ que tiene grupos funcionales reactivos tales como dobles enlaces o triples enlaces se pueden manipular además para proporcionar variación en los sustituyentes R² o R⁵. Por ejemplo, los dobles enlaces se pueden reducir a grupos alqueno, o se pueden oxidar tal como con ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (MCPBA) para dar epóxidos o hacer reaccionar con diyodometano para proporcionar grupos ciclopropilo. Los triples enlaces se pueden reducir selectivamente para proporcionar dobles enlaces y se pueden seleccionar catalizadores para proporcionar isómeros geométricos ya sea *cis* o *trans* como los conocidos en la técnica.

25 Se pueden introducir sustituyentes en un anillo formado por R² y R⁵ de un modo similar al que se ha explicado para la introducción de R² anteriormente.

Métodos de la invención

30 En un aspecto de la presente invención, se proporciona un método para su uso en el tratamiento o la prevención de los síntomas de una afección neuropática en un sujeto que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

35 Los compuestos de fórmula (I) son eficaces en la prevención o atenuación de los síntomas de afecciones neuropáticas que incluyen afecciones neuropáticas primarias y secundarias. De acuerdo con la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar para actuar con el fin de tratar, prevenir o atenuar uno o más síntomas asociados con afecciones neuropáticas que incluyen, pero no se limitan a, hiperestesia, hiperalgesia, alodinia y/o dolor urente espontáneo. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) se utiliza para prevenir o atenuar uno o más síntomas asociados con afecciones neuropáticas periféricas, cuyos ejemplos ilustrativos incluyen entumecimiento, debilidad, dolor urente, dolor lancinante y pérdida de reflejos. El dolor puede ser intenso e incapacitante. En algunas realizaciones, el síntoma, que es el objeto de la prevención y/o atenuación, es el dolor neuropático. Por consiguiente, en un aspecto relacionado, la invención proporciona métodos para su uso en la prevención y/o atenuación del dolor neuropático en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz que previene o atenúa el dolor de un antagonista del receptor AT₂, que está convenientemente en forma de una composición farmacéutica.

45 Hay muchas causas posibles de la neuropatía y el dolor neuropático, y se comprenderá que la presente invención contempla el uso en el tratamiento o la prevención de síntomas de cualquier afección neuropática independientemente de la causa. En algunas realizaciones, las afecciones neuropáticas son el resultado de enfermedades de los nervios (neuropatía primaria) y neuropatía que es provocada por una enfermedad sistémica (neuropatía secundaria) tal como, pero no se limita a: neuropatía diabética; neuropatía asociada con el herpes zóster; neuropatía asociada con la insuficiencia renal crónica; neuropatía amiloidea; neuropatías sensitivas asociadas al VIH; neuropatías hereditarias sensitivas y motoras (HMSN, por sus siglas en inglés); neuropatías hereditarias sensitivas (HSN, por sus siglas en inglés); neuropatías hereditarias sensitivas y neurovegetativas; neuropatías hereditarias con ulceromutilación; neuropatía por nitrofurantoína; neuropatía tomacular; neuropatía provocada por una carencia alimenticia, neuropatía provocada por una insuficiencia renal y el síndrome de dolor regional complejo. Otras causas incluyen actividades repetitivas tales como mecanografiar o trabajar en una cadena de montaje, medicaciones que se sabe que provocan neuropatía periférica tales como varios antirretrovíricos ddC (zalcitabina) y ddI (didanosina), antibióticos (metronidazol, un antibiótico utilizado para la enfermedad de Crohn, isoniazida utilizado para la tuberculosis), compuestos áuricos (utilizados para la artritis reumatoide), algunos antineoplásicos (tales como vincristina y otros) y muchos otros. También hay constancia de compuestos químicos que provocan neuropatía periférica que incluyen alcohol, plomo, arsénico, mercurio y plaguicidas organofosforados. Algunas neuropatías periféricas se asocian con procesos infecciosos (tales como el síndrome de Guillain-Barré). En ciertas realizaciones, la afección neuropática es una afección neuropática periférica, que es convenientemente dolor a consecuencia de una lesión nerviosa mecánica o neuropatía diabética dolorosa (PDN, por sus siglas en inglés) o una afección relacionada.

60 La afección neuropática puede ser aguda o crónica y, con respecto a esto, las personas expertas en la técnica comprenderán que la evolución temporal de una neuropatía variará, en función de su causa de fondo. Con un traumatismo,

la aparición de los síntomas puede ser súbita o repentina; sin embargo, los síntomas más graves pueden desarrollarse con el tiempo y persistir durante años. Las neuropatías inflamatorias y algunas metabólicas tienen una evolución semitardía que se prolonga a lo largo de días a semanas. Una evolución prolongada a lo largo de semanas a meses normalmente indica una neuropatía tóxica o metabólica. Una neuropatía crónica, lentamente progresiva a lo largo de muchos años como tal ocurre con una neuropatía diabética dolorosa o con la mayoría de las neuropatías hereditarias o con una afección denominada polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, por sus siglas en inglés). Las afecciones neuropáticas con síntomas que recurren y remiten incluyen el síndrome de Guillain-Barré.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección caracterizada por hipersensibilidad neuronal en un sujeto que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas realizaciones, la afección caracterizada por hipersensibilidad neuronal es una afección hiperalgésica tal como la fibromialgia. En otras realizaciones, la afección es el síndrome del intestino irritable que se caracteriza por hipersensibilidad neuronal en el intestino.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con una regeneración nerviosa atípica que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas realizaciones, el trastorno asociado con una regeneración nerviosa atípica también incluye la hipersensibilidad neuronal. Por ejemplo, son trastornos asociados con una regeneración nerviosa atípica el dolor mamario, la cistitis intersticial y la vulvodinia. En otras realizaciones, el trastorno es una neuropatía inducida por quimioterapia oncológica.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor inflamatorio en un sujeto que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

El dolor relacionado con la inflamación puede ser agudo o crónico y puede deberse a numerosas afecciones que se caracterizan por la inflamación que incluyen, sin limitación, quemaduras tales como quemaduras químicas, friccionales o químicas, enfermedades autoinmunitarias tales como la artritis reumatoide y osteoartritis, enfermedad intestinal inflamatoria tal como la enfermedad de Crohn y la colitis, y otras enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad intestinal inflamatoria, carditis, dermatitis, miositis, neuritis y vasculopatías del tejido conjuntivo.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para su uso en el tratamiento o la prevención de la alteración de la velocidad de conducción nerviosa en un sujeto que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La alteración de la velocidad de conducción neuronal es un síntoma de daño o disfunción nerviosa y puede estar presente como un síntoma de un gran número de enfermedades o trastornos, particularmente enfermedades o trastornos que presentan parestesia como un síntoma. En algunas realizaciones, la alteración de la velocidad de conducción nerviosa está asociada con una afección neuropática tal como se ha descrito anteriormente. En otras realizaciones, la alteración de la velocidad de conducción nerviosa está asociada con el síndrome del túnel carpiano, la neuropatía cubital, el síndrome de Guillain-Barré, la distrofia muscular facioescapulohumeral y la hernia discal.

La velocidad de conducción nerviosa se determina evaluando la conducción eléctrica de nervios motores y sensitivos en el cuerpo. La velocidad de conducción de los nervios motores se mide mediante la estimulación de un nervio periférico y midiendo el tiempo que se tarda en detectar el impulso eléctrico en el músculo asociado con el nervio. El tiempo que se tarda se mide en milisegundos y se convierte en una velocidad (m/s) teniendo en cuenta la distancia recorrida. La conducción de los nervios sensitivos se evalúa de un modo similar mediante la estimulación de un nervio periférico y el registro en un sitio sensitivo tal como la yema de un dedo o una almohadilla plantar.

En un aspecto adicional más de la invención, se proporciona un método para su uso en la producción de analgesia en un sujeto que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que padece una afección neuropática, una afección inflamatoria, una alteración de la velocidad de conducción nerviosa, una afección caracterizada por hipersensibilidad neuronal o un trastorno asociado con una regeneración nerviosa atípica. En otras realizaciones, el sujeto es un sujeto que corre el riesgo de desarrollar dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor relacionado con una alteración de la velocidad de conducción nerviosa, una afección caracterizada por hipersensibilidad neuronal o un trastorno asociado con una regeneración nerviosa atípica.

En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un método para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular en un sujeto que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 5 En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo celular es un cáncer, especialmente donde el cáncer se selecciona de leucemia, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer ovárico, carcinoma basocelular, carcinoma escamocelular, sarcoides, fibrosarcoma, cáncer de colon, cáncer broncopulmonar y otros cánceres de tumor sólido.
- 10 En otras realizaciones, el trastorno proliferativo celular es un trastorno proliferativo no canceroso. Los ejemplos de tales trastornos proliferativos no cancerosos incluyen trastornos dermatológicos tales como verrugas, queloides, psoriasis, hipersarcosis y también la reducción en el tejido cicatricial y la remodelación cosmética.
- 15 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con un desequilibrio entre la reabsorción ósea y la osteogénesis en un sujeto que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 20 En algunas realizaciones, el trastorno asociado con un desequilibrio entre la reabsorción ósea y la osteogénesis es la osteoporosis.
- 25 Los sujetos, individuos o pacientes que se van tratar son sujetos mamíferos que incluyen, pero no se limitan a, seres humanos, primates, animales de ganadería tales como ovejas, vacas, cerdos, caballos, burros y cabras; animales de experimentación tales como ratones, ratas, conejos y cobayas; animales de compañía tales como gatos y perros o animales salvajes en cautividad tales como los cautivos en zoológicos. En una realización particular, el sujeto es un ser humano.
- 30 Una «cantidad eficaz» significa una cantidad necesaria para conseguir la respuesta deseada al menos parcialmente, o para retrasar el inicio o inhibir la evolución o detener por completo, el inicio o la evolución de una afección particular que se esté tratando. La cantidad varía dependiendo de la salud y el estado físico del individuo que se vaya a tratar, el grupo taxonómico del individuo que se vaya a tratar, el grado de protección deseado, la formulación de la composición, la evaluación de la situación médica y otros factores relevantes. Cabe esperar que la cantidad entre dentro de un intervalo relativamente amplio que se puede determinar a través de ensayos rutinarios. Una cantidad eficaz en relación con un paciente humano, por ejemplo, puede entrar en el intervalo de aproximadamente 0,1 ng por kg de peso corporal a 1 g por kg de peso corporal por dosificación. La dosificación está preferentemente en el intervalo de 1 µg a 1 g por kg de peso corporal por dosificación, tal como en el intervalo de 1 mg a 1 g por kg de peso corporal por dosificación. En una realización, la dosificación está en el intervalo de 1 mg a 500 mg por kg de peso corporal por dosificación. En otra realización, la dosificación está en el intervalo de 1 mg a 250 mg por kg de peso corporal por dosificación. En otra realización más, la dosificación está en el intervalo de 1 mg a 100 mg por kg de peso corporal por dosificación, tal como hasta 50 mg por kg de peso corporal por dosificación. En otra realización más, la dosificación está en el intervalo de 1 µg a 1 mg por kg de peso corporal por dosificación. Las pautas posológicas se pueden ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se pueden administrar varias dosis divididas a diario, semanalmente, mensualmente u otros intervalos de tiempo adecuados, o la dosis se puede reducir proporcionalmente según indiquen las exigencias de la situación.
- 40 La referencia en la presente a «tratamiento» y «profilaxis» se ha de considerar en su contexto más amplio. El término «tratamiento» no implica necesariamente que un sujeto se trate hasta su recuperación total. El «tratamiento» también puede reducir la gravedad de una afección existente. El término «profilaxis» no significa necesariamente que el sujeto no contraiga una afección patológica a la larga. El término «profilaxis» se puede considerar que incluye retrasar el inicio de una afección particular. Por consiguiente, el tratamiento y la profilaxis incluyen la mejoría de los síntomas de una afección particular o prevenir o reducir de otro modo el riesgo de desarrollar una afección particular.
- 45 En un aspecto adicional se describe que, los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables de estos se pueden administrar junto con otra terapia. La administración puede ser en una única composición o en composiciones separadas de forma simultánea o secuencial de tal modo que ambos compuestos o terapias sean activos a la vez en el cuerpo.
- 50 En un aspecto adicional se describe que, los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se administran junto con otra terapia para tratar el dolor neuropático o inflamatorio o la afección preexistente que esté provocando el dolor neuropático o inflamatorio, u otra terapia para tratar afecciones caracterizadas por sensibilidad neuronal, trastornos asociados con una regeneración nerviosa atípica, trastornos proliferativos o trastornos asociados con un desequilibrio entre la reabsorción ósea y la osteogénesis. En algunas realizaciones, la cantidad del segundo fármaco se puede reducir cuando la administración es junto con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 55 60 Los fármacos adicionales adecuados para tratar el dolor incluyen opiáceos tales como morfina, codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, acetildihidrocodeína, oxycodona, oximorfona y buprenorfina, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, acetaminofeno, diflunisal, salsalato, fenacetina, fenoprofeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, loxoprofeno, indometacina, sulindaco, etodolaco, ceterolaco, diclofenaco,

nabumetona, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, celecoxib, parecoxib, lumiracoxib, etoricoxib, firocoxib, rimesulida y licofelona.

5 Los ejemplos de fármacos para tratar neuropatías incluyen duloxetina, pregabalina, gabapentina, fenitoína, carbamazepina, levocarnitina, antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina y bloqueantes de los canales de sodio tales como lidocaína.

10 Los ejemplos de fármacos quimioterápicos para trastornos proliferativos incluyen cisplatino, carboplatino, camptotecina, carmustina, ciclofosfamida, dactinomicina, daunorrubicina, dexametasona, docetaxel, doxorubicina, etopósido, epirubicina, everolimus, gemcitabina, goserelina, trastuzumab (Herceptin®), idarrubicina, interferón-alfa, irinotecán, metotrexato, mitomicina, oxaliplatino, paclitaxel, raloxifeno, estreptoocina, tamoxifeno, topotecán, vinblastina, vincristina, abiraterona, fluorouracilo, denosumab, imatinib, gefitinib, lapatinib, pazopanib, rituximab, sunitinib, erlotinib y vorinostat.

15 Los ejemplos de fármacos para tratar trastornos asociados con un desequilibrio entre la osteogénesis y la reabsorción ósea incluyen bisfosfonatos tales como alendronato, risedronato e ibandronato de sodio, raloxifeno, calcitonina, teriparatida, ranelato de estroncio o complementos de calcio.

20 Los ejemplos de fármacos utilizados para tratar afecciones caracterizadas por hipersensibilidad neuronal, tal como el síndrome del intestino irritable, incluyen antagonistas del receptor 5HT₃ tales como alosetrón (Lotronex®).

Los antagonistas del receptor AT₂ de la invención también son útiles en combinación con radioterapia en pacientes con cáncer.

Composiciones de la invención

25 Aunque es posible que, para su uso en terapia, un compuesto de la invención se pueda administrar como un agente químico puro, es preferible presentar el principio activo como una composición farmacéutica.

30 Por tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

El portador o portadores deben ser «aceptables» en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no perjudiciales para su receptor.

35 Las formulaciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (que incluye yugal y sublingual), vaginal o parenteral (que incluye intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación. Por tanto, los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, portador, excipiente o diluyente convencional, se pueden conformar en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias de estas, y en tal forma se pueden emplear como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tales como disoluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas de estos, todos ellos para el uso oral, en forma de supositorios para la administración rectal; o en forma de disoluciones inyectables estériles para el uso parenteral (que incluye el subcutáneo). Tales composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas unitarias de estas pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y tales formas farmacéuticas unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del principio activo acorde con el intervalo de dosificación diaria previsto que se vaya a emplear. Las formulaciones que contienen diez (10) miligramos de principio activo o, en términos más amplios, de 0,1 a doscientos (200) miligramos, por comprimido, son, por consiguiente, formas farmacéuticas unitarias representativas adecuadas. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una amplia variedad de formas farmacéuticas orales y parenterales. Será obvio para los expertos en la técnica que las siguientes formas farmacéuticas pueden comprender, como componente activo, ya sea un compuesto de la invención o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente invención.

55 Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Los preparados en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, pastillas, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material encapsulante.

60 En polvos, el portador es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido.

En comprimidos, el componente activo está mezclado con el portador que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y compactado en la forma y el tamaño deseados.

65 Los polvos y comprimidos contienen preferentemente de un cinco o diez a aproximadamente un setenta por ciento del compuesto activo. Los portadores adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa,

pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término «preparado» se pretende que incluya la formulación del compuesto activo con material encapsulante como portador que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin portadores, está rodeado por un portador, que, por tanto, está asociado con él. De forma similar, se incluyen obleas y grageas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, pastillas, obleas y grageas se pueden utilizar como formas sólidas adecuadas para la administración oral.

Para preparar supositorios, se funde primero una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa en ella de forma homogénea, tal como agitando. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y de este modo solidificar.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal se pueden presentar como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o espráis que contienen además del principio activo tales portadores como los conocidos en la técnica como apropiados.

Los preparados en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, disoluciones acuosas o de agua-propilenglicol. Por ejemplo, los preparados líquidos de inyección parenteral se pueden formular como disoluciones en disolución acuosa de polietilenglicol.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden formular, por tanto, para la administración parenteral (p. ej., mediante inyección, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua) y se pueden presentar en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de bajo volumen o en recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar tales formas como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante aislamiento aséptico de sólido estéril o mediante la liofilización en disolución, para su constitución con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril sin pirógenos, antes de su uso.

Se pueden preparar disoluciones acuosas adecuadas para el uso oral disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, saborizantes, agentes estabilizantes y espesantes adecuados, según se desee.

Las suspensiones acuosas adecuadas para el uso oral se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica u otros agentes de suspensión muy conocidos.

También se incluyen preparados en forma sólida que están diseñados para convertirlos, poco antes de su uso, en preparados en forma líquida para la administración oral. Tales formas líquidas incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones. Estos preparados pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Para la administración tópica a la epidermis, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Las pomadas y cremas se pueden formular, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa, y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden el agente activo en una base con sabor, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga; y colutorios que comprenden el principio activo en un portador líquido adecuado.

Las disoluciones o suspensiones se aplican directamente en las fosas nasales por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, pipeta o espray. Las formulaciones se pueden proporcionar en forma de monodosis o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, el paciente puede conseguir esto administrando un volumen predeterminado, apropiado de la disolución o suspensión. En el caso de un espray, esto se puede conseguir, por ejemplo, por medio de una bomba dosificadora de espray atomizante. Para mejorar el suministro y la retención nasales, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden encapsular con ciclodextrinas o formular con sus agentes que se espera que mejoren el suministro y la retención en la mucosa nasal.

La administración al aparato respiratorio también se puede conseguir por medio de una formulación en aerosol en la que el principio activo se proporciona en un envase presurizado con un propulsor adecuado tal como un clorofluorocarburo (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener convenientemente un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco se puede controlar proporcionando una válvula dosificadora.

Como alternativa, los principios activos se pueden proporcionar en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en una base de polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados amiláceos tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP).

5 Convenientemente, el portador de polvo formará un gel en las fosas nasales. La composición de polvo se puede presentar en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, p. ej., gelatina, o en blísteres a partir de los cuales se puede administrar el polvo por medio de un inhalador.

10 En formulaciones diseñadas para la administración al aparato respiratorio, incluidas las formulaciones intranasales, el compuesto generalmente tendrá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, del orden de 1 a 10 micrómetros o menos. Un tamaño de partícula de este tipo se puede obtener por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante micronización.

15 Cuando se desee, se pueden emplear formulaciones adaptadas para proporcionar una liberación sostenida del principio activo.

20 Los preparados farmacéuticos están preferentemente en formas farmacéuticas unitarias. En tal forma, el preparado se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma farmacéutica unitaria puede ser un preparado envasado, conteniendo el envase cantidades discretas de preparado, tal como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Además, la forma farmacéutica unitaria puede ser una cápsula, comprimido, oblea o gragea de por sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma envasada.

25 La invención se describirá ahora haciendo referencia a los siguientes Ejemplos que ilustran algunos aspectos preferidos de la presente invención.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es una representación gráfica de la inhibición de la excrecencia axónica en presencia de angiotensina II 0,1 µM y el antagonista selectivo del receptor AT₂ conocido PD-126,055 en una concentración de 0,003 µM, 0,01 µM, 0,03 µM, 0,1 µM, 0,3 µM, 1 µM, 3 µM y 10 µM.

30 La Figura 2 es una representación gráfica de la inhibición de la excrecencia axónica en presencia de angiotensina II 0,1 µM y el compuesto 6 en una concentración de 0,003 µM, 0,01 µM, 0,03 µM, 0,1 µM, 0,3 µM, 1 µM, 3 µM y 10 µM.

35 La Figura 3 es una representación gráfica de la inhibición de la excrecencia axónica en presencia de angiotensina II 0,1 µM y el compuesto 16 en una concentración de 0,003 µM, 0,01 µM, 0,03 µM, 0,1 µM, 0,3 µM, 1 µM, 3 µM y 10 µM.

La Figura 4 es una representación gráfica de la inhibición de la excrecencia axónica en presencia de angiotensina II 0,1 µM y el compuesto 29 en una concentración de 0,003 µM, 0,01 µM, 0,03 µM, 0,1 µM, 0,3 µM, 1 µM, 3 µM y 10 µM.

40 La Figura 5 es una representación gráfica de la inhibición de la excrecencia axónica en presencia de angiotensina II 0,1 µM y el compuesto 38 en una concentración de 0,003 µM, 0,01 µM, 0,03 µM, 0,1 µM, 0,3 µM, 1 µM, 3 µM y 10 µM.

EJEMPLOS

Abreviaturas:

DCM	diclorometano
DBAD	azodicarboxilato de dibencilo
TA	temperatura ambiente
PE	éter de petróleo
EA o EtOAc	acetato de etilo
THF	tetrahidrofurano
Et ₂ O	éter dietílico
MeOH	metanol
Et ₃ N	triethylamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO	sulfóxido de dimetilo
Bn	bencilo
Bz	benzoílo

TLC	cromatografía de capa fina
DCE	1,2-dicloroetano
DMF	dimetilformamida
NaH	hidruro de sodio
TFA	ácido trifluoroacético
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
AcOH	ácido acético
TEA	triethylamina
Boc	<i>t</i> -butiloxicarbonilo
TBAI	yoduro de tetrabutilamonio
HCHO	formaldehído
MsCl	cloruro de mesilo
PCC	clorocromato de piridinio
EDTA	ácido etilendiaminatetraacético
DIPEA	diisopropiletilamina
CuI	yoduro de cobre
IPA	isopropilamina
CDI	1,1-carbonildiimidazol
LDA	diisopropilamida de litio
HATU	tetrafluoroborato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio

Métodos generales utilizados en los ejemplos de síntesis

LC-MS (Agilent):

- 5 1. LC: serie 1200 de Agilent Technologies, Bomba binaria, Detector de haz de diodos. Columna Ultimate AQ-C18, 3 μ m, 2,1 \times 50 mm. Fase móvil: B (MeOH) y A (disolución acuosa de HCOOH al 0,07%). Tasa de flujo: 0,4 mL/min a 25°C. Detector: 214 nm, 254 nm. Tiempo de parada del gradiente, 5 min. Programa:

T (min)	B(%)	A(%)
0	10	90
0,2	10	90
1,2	95	5
2,8	95	5
3	10	90
5	10	90

- 10 2. MS: G6110A, LC/MS de cuadrupolo, Fuente de iones: ES-API, TIC: 50~900 m/z, Fragmentador: 60, Flujo del gas de secado: 10 L/min, Presión del nebulizador: 35 psi, Temperatura del gas de secado: 350°C, Vcap: 3500V.
3. Preparación de las muestras: las muestras se disolvieron en metanol en una concentración de 1~10 μ g/mL, después se filtraron a través de una membrana de filtración de 0,22 μ m. Volumen de inyección: 1~10 μ L.

LC-MS (Waters):

- 15 1. LC: 2695 de Waters, Bomba cuaternaria, Detector de haz de fotodiodos 2996 de Waters. Columna Xbridge-C18, 3,5 μ m, 2,1 \times 50mm. Fase móvil: B (MeOH) y A (disolución acuosa de HCOOH al 0,07%). Tasa de flujo: 0,3 mL/min a 30°C. Detector: 214 nm, 254 nm. Tiempo de parada del gradiente, 10 min. Programa:

T (min)	B(%)	A(%)
0	10	90
2,5	75	25

ES 2 802 251 T3

5,0	95	5
7,5	95	5
7,6	10	90
10	10	90

2. MS: Micromass QZ, TIC: 100~900 m/z, Fuentes de iones: ES, Capilar: 3kV, Cono: 3V, Extractor: 3V, Flujo del gas de secado: 600 L/h, cono: 50 L/h, Temperatura de desolvatación: 300°C, Temperatura de la fuente: 100°C.

5 3. Preparación de las muestras: las muestras se disolvieron en metanol en una concentración de 1~10 µg/mL, después se filtraron a través de una membrana de filtración de 0,22 µm. Volumen de inyección: 1~10 µL.

LC-MS (Agilent, P-2) (Modo de iones positivos) o LC-MS (Agilent, N-2) (Modo de iones negativos):

10 1. LC: serie 1200 de Agilent Technologies, Bomba binaria, Detector de haz de diodos. Columna Xbridge-C18, 2,5 µm, 2,1×30 mm. Fase móvil: B (MeOH) y A (disolución acuosa de HCOOH al 0,07%). Tasa de flujo: 0,5 mL/min a 30 °C. Detector: 214 nm, 254 nm. Tiempo de parada del gradiente, 5 min. Programa:

T (min)	B(%)	A(%)
0	80	20
0,2	80	20
0,8	5	95
2,8	5	95
3	80	20
5	80	20

4. MS: G6110A, LC/MS de cuadrupolo, Fuente de iones: ES-API, TIC: 50~900 m/z, Fragmentador: 60, Flujo del gas de secado: 10 L/min, Presión del nebulizador: 35 psi, Temperatura del gas de secado: 350 °C, Vcap: 3500V.

15 5. Preparación de las muestras: las muestras se disolvieron en metanol en una concentración de 1~10 µg/mL, después se filtraron a través de una membrana de filtración de 0,22 µm. Volumen de inyección: 1~10 µL.

LC-MS (Agilent, P-1) (Modo de iones positivos) o LC-MS (Agilent, N-1) (Modo de iones negativos) (muestras de polaridad baja):

20 1. LC: serie 1200 de Agilent Technologies, Bomba binaria, Detector de haz de diodos. Columna Xbridge-C18, 2,5 µm, 2,1×30 mm. Fase móvil: B (MeOH) y A (disolución acuosa de HCOOH al 0,07%). Tasa de flujo: 0,4 mL/min a 30 °C. Detector: 214 nm, 254 nm. Tiempo de parada del gradiente, 6 min. Programa:

T (min)	B(%)	A(%)
0	80	20
0,2	80	20
0,8	5	95
3,8	5	95
4	80	20
6	80	20

2. MS: G6110A, LC/MS de cuadrupolo, Fuente de iones: ES-API, TIC: 50~900 m/z, Fragmentador: 60, Flujo del gas de secado: 10 L/min, Presión del nebulizador: 35 psi, Temperatura del gas de secado: 350 °C, Vcap: 3500V.

25 3. Preparación de las muestras: las muestras se disolvieron en metanol en una concentración de 1~10 µg/mL, después se filtraron a través de una membrana de filtración de 0,22 µm. Volumen de inyección: 1~10 µL.

HPLC analítica:

30 1. (Denominado «Aligent») serie 1200 de Agilent Technologies, Bomba cuaternaria, Detector de haz de diodos. Columna Ultimate AQ-C18, 5 µm, 4,6×250 mm. Fase móvil: B (MeOH) y A (disolución acuosa de TFA al 0,07%). Tasa de flujo: 1,00 mL/min a 30°C. Detector: 214 nm, 254 nm. Tiempo de parada del gradiente: 20 min. Programa:

T (min)	B(%)	A(%)
0	40	60
3	40	60

ES 2 802 251 T3

5	60	40
7	80	20
8	95	5
15	95	5
17	40	60
20	40	60

2. Preparación de las muestras: las muestras se disolvieron en metanol en una concentración de ~1 mg/mL, después se filtraron a través de una membrana de filtración de 0,22 µm. Volumen de inyección: 1~10 µL.

Denominado «July-L» o «SYN-001»

5 1. Serie 1200 de Agilent Technologies, Bomba cuaternaria, Detector de haz de diodos. Columna Nova-pak C18, 4 µm, 3,9×150 mm de Waters. Fase móvil: C (MeOH) y D (disolución acuosa de TFA al 0,07%). Tasa de flujo: 1,00 mL/min a 30 °C. Detector: 214 nm, 254 nm. Tiempo de parada del gradiente: 15 min. Programas:

Nombre del método: **SYN-001** (polaridad alta)

T (min)	C(%)	D(%)
0	5	95
2	5	95
5	12	88
6	40	60
7	95	5
10	95	5
12	60	40
13	5	95
15	5	95

10

Nombre del método: **JULY-L** (polaridad promedia y baja)

T (min)	C(%)	D(%)
0	20	80
2	20	80
4	40	60
5	70	30
6	95	5
10	95	5
11	70	20
12	20	80
15	20	80

2. Preparación de las muestras: las muestras se disolvieron en metanol en una concentración de ~1 mg/mL, después se filtraron a través de una membrana de filtración de 0,22 µm. Volumen de inyección: 1~10 µL.

15

Denominado «ZSJ-2»

1. Serie 1200 de Agilent Technologies, Bomba cuaternaria, Detector de haz de diodos. Columna Nova-pak C18, 4 µm, 3,9×150 mm de Waters. Fase móvil: C (MeOH) y D (disolución acuosa de TFA al 0,07%). Tasa de flujo: 1,00 mL/min a 30°C. Detector: 214 nm, 254 nm. Tiempo de parada del gradiente: 30 min. Programa:

20

Nombre del método: **ZSJ-2**

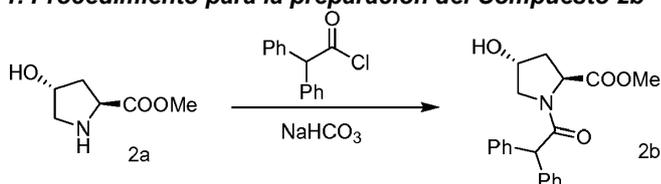
T (min)	C(%)	D(%)
0	20	80

28	95	5
30	70	30

2. Preparación de las muestras: las muestras se disolvieron en metanol en una concentración de ~1 mg/mL, después se filtraron a través de una membrana de filtración de 0,22 µm. Volumen de inyección: 1~10 µL.

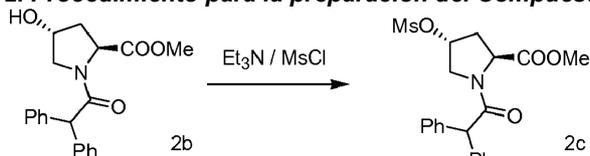
5 Ejemplo 1: Compuesto 2 ácido (2S,4S)-4-(benciloxi)-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 2b



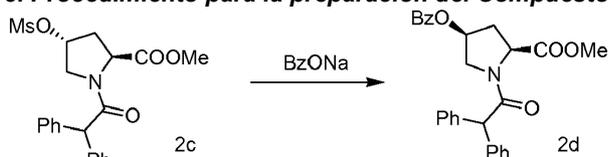
Una disolución de ácido difenilacético (5,0 g, 23,6 mmol) en cloruro de tionilo (30 mL) se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla se concentró entonces al vacío y el residuo se disolvió en éter (10 mL) y se añadió a una mezcla del compuesto 2a (3,76 g, 25,9 mmol) y NaHCO₃ (5,95 g, 70,8 mmol) en agua (50 mL) y éter (20 mL) a 0°C. Tras la adición, la mezcla se agitó a TA durante 2 h, la TLC (EA:PE=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. El producto se recogió por filtración y el residuo de filtración obtenido se disolvió en EA (50 mL), se lavó con salmuera (30 mL x 3), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío* para dar 2b como un sólido blanco (6,5 g, 74%). LC-MS (Agilent): Tr 4,86 min; m/z calculado para C₂₀H₂₁NO₄ [M+H]⁺ 340,2, [M+Na]⁺ 362,1, encontrado [M+H]⁺ 340,2, [M+Na]⁺ 362,1.

2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 2c



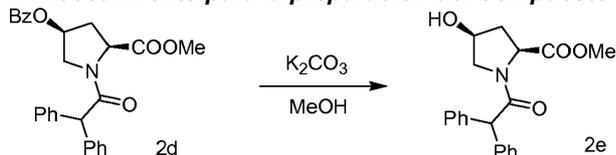
A una disolución agitada de 2b (2,0 g, 5,9 mmol) y Et₃N (1,2 g, 11,8 mmol) en DCM (20 mL) se añadió MsCl (0,81 g, 7,1 mmol) a 0°C. Tras la adición, la reacción se agitó a TA durante 1 h. La TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. Se añadieron DCM (10 mL) y agua (20 mL), la capa de DCM se separó, se lavó con salmuera (20 mL x 3), a continuación se secó con Na₂SO₄. El disolvente se eliminó *al vacío* para dar 2c como un sólido amarillo (2,0 g, 81%). LC-MS (Agilent): Tr 4,82 min; m/z calculado para C₂₁H₂₃NO₆S [M+H]⁺ 418,1, [M+Na]⁺ 440,1, encontrado [M+H]⁺ 418,0, [M+Na]⁺ 440,0.

3. Procedimiento para la preparación del Compuesto 2d



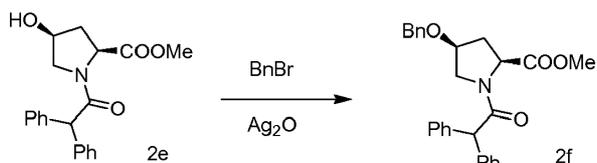
A una disolución agitada de 2c (2,0 g, 4,8 mmol) en DMSO (20 mL) se añadió BzONa (1,4g, 9,6 mmol) a TA. La mezcla se calentó entonces a 90°C hasta el día siguiente. La TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió hasta TA, se añadió a EA (30 mL) y se lavó con agua fría (200 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 20 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA=10:1) para dar 2d como un sólido blanquecino (1,5g, 70%). LC-MS (Agilent): Tr 5,25 min; m/z calculado para C₂₇H₂₅NO₅ [M+H]⁺ 444,2, [M+Na]⁺ 466,2, encontrado [M+H]⁺ 444,1, [M+Na]⁺ 466,1.

4. Procedimiento para la preparación del Compuesto 2e



A una disolución agitada de 2d (8,0 g, 18,0 mmol) en MeOH (150 mL) se añadió K₂CO₃ (2,5 g, 18,0 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a TA durante 1 h, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se vertió en EA (200ml), se lavó con agua (300 mL) y salmuera (150 mL x 2), a continuación se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE: EA = 3:1) para dar 2e como un aceite blanquecino (5,6 g, 88%). LC-MS (Agilent): Tr 4,78 min; m/z calculado para C₂₀H₂₁NO₄ [M+H]⁺ 340,2, [M+Na]⁺ 362,1, encontrado [M+H]⁺ 340,0, [M+Na]⁺ 362,0.

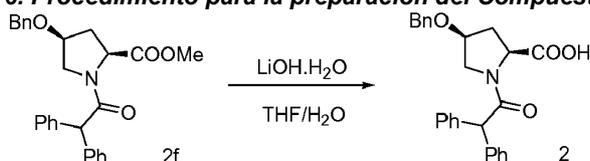
5. Procedimiento para la preparación del Compuesto 2f



5

A una suspensión agitada de Ag_2O (409 mg, 1,77 mmol) en DCM (10 mL) se añadió 2e (500 mg, 1,47 mmol) a 0°C . Se añadió BnBr (303 mg, 1,77 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C . Tras la adición, la reacción se agitó a TA hasta el día siguiente. La TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 0:1 a 5:1) para dar el producto como un aceite transparente (250 mg, 40%). LC-MS (Agilent): Tr 5,30 min; m/z calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 452,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430,1, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 452,1.

6. Procedimiento para la preparación del Compuesto 2



10

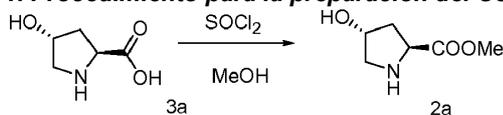
A una disolución agitada de 2f (250 mg, 0,58 mmol) en THF (7 mL) se añadió una disolución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (37 mg, 0,87 mmol) en agua (3 mL) a 0°C . Tras la adición, la reacción se agitó hasta el día siguiente a 25°C . La TLC (MeOH:DCM=1:10) mostró que el material de partida se había consumido. Se añadieron agua (5 mL) y Et_2O (10 mL) a la mezcla, y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se acidificó con HCl 1M a pH 3-4 y la disolución se extrajo con EA (2 x 10mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 10mL), y la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para dar 200 mg del producto bruto. 100 mg del producto bruto se purificaron mediante TLC preparativa (MeOH:DCM= 1:20) para dar 59 mg de 2 puro. LC-MS (Agilent): Tr 5,09 min; m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 438,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 438,1. HPLC (214 y 254 nm): Tr 13,38 min.

15

Ejemplo 2: Compuesto 3 ácido (2S,4R)-4-(benciloxi)-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico

20

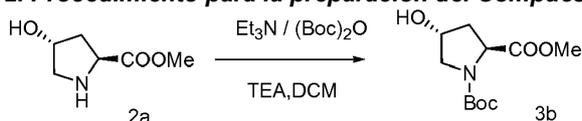
1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 2a



25

A una mezcla agitada de 3a (5,0 g, 38,1 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió SOCl_2 (5 mL) gota a gota y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 h, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. El MeOH se eliminó *al vacío* para dar 2a (6,0 g) como un sólido blanco, que se utilizó en el siguiente paso directamente. LC-MS (Agilent): Tr 0,87 min; m/z calculado para $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 146,1, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 146,1.

2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 3b

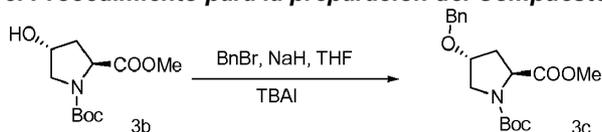


30

A una disolución agitada de 2a (4,0 g, 27,5 mmol) y Et_3N (3,3 g, 33,1 mmol) en DCM (40 mL) se añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (7,22 g, 33,1 mmol) a 0°C en N_2 y la mezcla se agitó a TA durante 5 h, la TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que el material de partida se había consumido. La reacción se desactivó con agua (30 mL), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron *al vacío*. La recrystalización en hexano/DCM dio entonces 3b como un sólido blanco (4,2 g, 62%). LC-MS (Agilent): Tr 4,96 min; m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 268,1, $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ 513,3, encontrado $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 268,1, $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ 513,3.

35

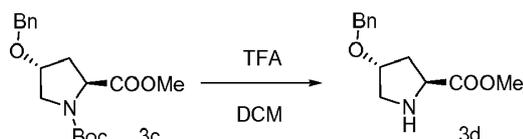
3. Procedimiento para la preparación del Compuesto 3c



40

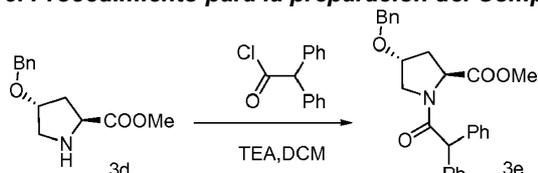
A una suspensión agitada de 3b (2,5 g, 10,2 mmol), BnBr (1,5 mL, 12,2 mmol) y TBAI (1,13 g, 3,06 mmol) en THF (50 mL) se añadió NaH (dispersión al 60% p/p en aceite mineral, 0,45 g, 11,2 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se vertió en agua (40 mL) y se extrajo con EA (30 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante columna de sílice (PE: EA = de 10:1 a 4:1) dio 3c como un sólido amarillo (1,7 g, 50%). LC-MS (Agilent): Tr 5,35 min; m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 358,2, $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ 693,3, encontrado $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 358,2, $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ 693,4.

4. Procedimiento para la preparación del Compuesto 3d



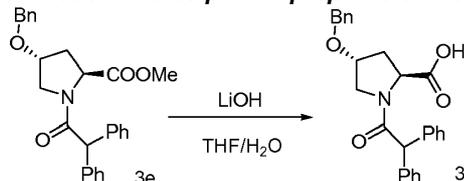
A una disolución agitada de 3c (800 mg, 2,38 mmol) en DCM (6 mL) se añadió TFA (1,36 g, 12,0 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h, a continuación se calentó a 35°C durante 3 h, la TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que el material de partida se había consumido. Se añadieron agua (15 mL) y DCM (15 mL), y la fase acuosa se ajustó a pH 8 con NaHCO₃ (ac). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó *al vacío* para dar 3d (380 mg, 67%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 4,12 min; m/z calculado para C₁₃H₁₇NO₃ [M+H]⁺ 236,1, encontrado [M+H]⁺ 236,1.

5. Procedimiento para la preparación del Compuesto 3e



A una disolución de ácido difenilacético (1,14 g, 5,3 mmol) en DCM (15 mL) a 0°C se añadieron dos gotas de DMF seguidas de cloruro de oxalilo (1,0 g, 8,0 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 5 h, a continuación se concentró. El residuo se disolvió en DCM (15 mL), y se añadió una mezcla de 3d (1,15 g, 4,8 mmol) y Et₃N (0,73 g, 7,1 mmol) en DCM (20 mL) a 0°C. La mezcla se agitó entonces a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. Se añadió agua (30 mL) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (20 mL), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ (disolución acuosa saturada), salmuera y se secaron con Na₂SO₄. El disolvente se eliminó *al vacío* y la purificación mediante columna de sílice (PE: EA= de 20:1 a 4:1) dio el producto como un aceite amarillo (600 mg, 30%). LC-MS (Agilent): Tr 5,25 min; m/z calculado para C₂₇H₂₇NO₄ [M+H]⁺ 430,1, encontrado [M+H]⁺ 430,1.

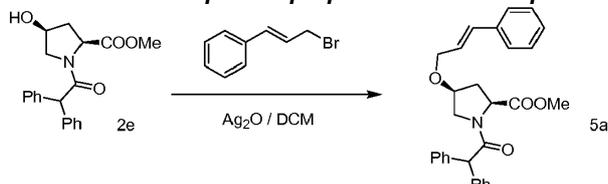
6. Procedimiento para la preparación del Compuesto 3



A una mezcla agitada de 3e (600 mg, 1,4 mmol) en THF (5 mL) y H₂O (2 mL) se añadió LiOH (146,7 mg, 3,5 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 5 h, la TLC (PE:EA =1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío*, se añadió agua (10 mL), y la mezcla se acidificó a pH 2-3 con HCl acuoso 1 M y se extrajo con EA (10 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía en columna seguida de prep-TLC (EA: DCM = 1:1) dio 3 (90 mg, 17%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 5,22 min; m/z calculado para C₂₆H₂₅NO₄ [M+H]⁺ 416,1, encontrado [M+H]⁺ 416,1. HPLC (214 y 254 nm): Tr 13,49 min.

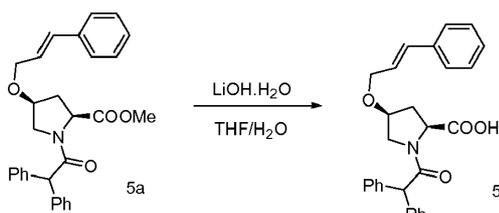
Ejemplo 3: Compuesto 5 ácido (2S,4S)-4-cinnamiloxi-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 5a



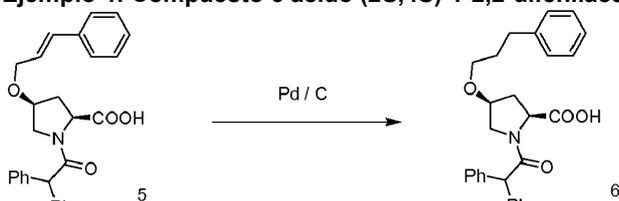
A una suspensión agitada de 2e (2,0 g, 5,89 mmol) y Ag₂O (1,64 g, 7,07 mmol) en DCM (25 mL) a 0°C se añadió bromuro de cinnamilo (1,4 g, 7,07 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La reacción se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 10:1 a 5:1) para dar 5a como un aceite incoloro (270 mg, 10%). LC-MS (Agilent): Tr 5,43 min; m/z calculado para C₂₉H₂₉NO₄ [M+H]⁺ 456,2, [M+Na]⁺ 478,2, encontrado [M+H]⁺ 456,1, [M+Na]⁺ 478,1.

2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 5



A una disolución agitada de 5a (270 mg, 0,59 mmol) en THF (7 mL) y H₂O (3 mL) se añadió LiOH.H₂O (37 mg, 0,87 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 hora, la TLC (MeOH:DCM=1:10) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró al vacío para eliminar la mayor parte del THF, y se añadieron agua (10 mL) y Et₂O (10 mL). La mezcla se acidificó con HCl 1M a pH 7 y a continuación se basificó con bicarbonato de sodio a pH 10, y se separaron las fases. Se añadió DCM (10 mL) a la fase acuosa y la mezcla se acidificó a pH 3-4 con HCl 1M, y la capa orgánica se separó, se lavó con agua (5 mL x 1), salmuera (5 mL x 2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto (150 mg) como un sólido blanco. El producto bruto se purificó mediante prep-TLC para dar 5 como un sólido blanco (130mg). LC-MS (Agilent): Tr 5,26 min; m/z calculado para C₂₈H₂₇NO₄ [M+H]⁺ 442,2, [M+Na]⁺ 464,2, encontrado [M+H]⁺ 442,1, [M+Na]⁺ 464,1. HPLC (214 y 254 nm): Tr 13,63 min.

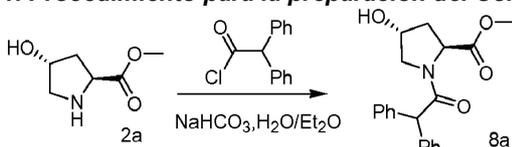
Ejemplo 4: Compuesto 6 ácido (2S,4S)-1-2,2-difenilacetil)-4-(3-fenilpropoxi)pirrolidincarboxílico



A una disolución agitada de 5 (120 mg, 0,27 mmol) en EA (3 mL) se añadió Pd/C al 10% (12 mg) y la mezcla se agitó a TA en una atmósfera de H₂ (presión de 1 atm) hasta el día siguiente, la TLC (MeOH:DCM=1:20) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:EA= de 10:1 a 8:1) para dar 6 (60 mg, 50%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent): Tr 5,26 min; m/z calculado para C₂₈H₂₉NO₄ [M+H]⁺ 444,2, encontrado 444,2. HPLC (214 y 254 nm): Tr 13,75 min.

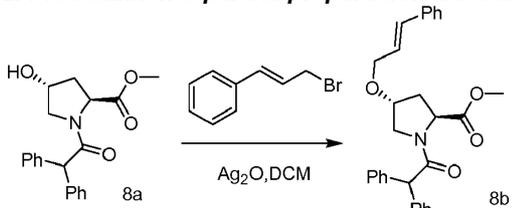
Ejemplo 5: Compuesto 8 ácido (2S,4R)-4-(cinnamiloxi)-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 8a



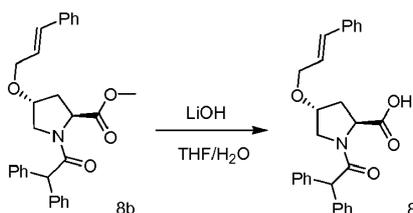
Una disolución de ácido difenilacético (5,0 g, 23,6 mmol) en cloruro de tionilo (30 mL) se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla se concentró entonces al vacío y el residuo se disolvió en éter (10 mL) y se añadió a una mezcla de 2a (3,76 g, 25,9 mmol) y NaHCO₃ (5,95 g, 70,8 mmol) en agua (50 mL) y éter (20 mL) a 0°C. Tras la adición, la mezcla se agitó a TA durante 2 h, la TLC (EA:PE=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. El producto se recogió por filtración y el residuo de filtración obtenido se disolvió en EA (50 mL), se lavó con salmuera (30 mL x 3), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío* para dar 8a (6,5 g, 74%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 4,86 min; m/z calculado para C₂₀H₂₁NO₄ [M+H]⁺ 340,2, [M+Na]⁺ 362,1, encontrado [M+H]⁺ 340,2, [M+Na]⁺ 362,1.

2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 8b



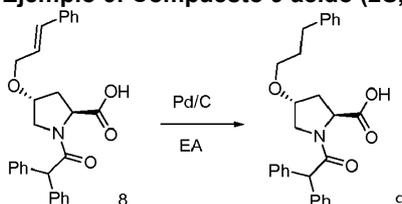
A una disolución de 8a (1,0 g, 2,9 mmol) en DCM (10 mL) se añadió Ag₂O (806 mg, 3,48 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. A continuación se añadió una disolución de bromuro de cinnamilo (685,8 mg, 3,48 mmol) en DCM (2 mL) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente. El Ag₂O se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. La purificación mediante columna de sílice (PE:EA = de 10:1 a 4:1) dio 8b como un sólido amarillo (100 mg, 8%). LC-MS (Agilent): Tr 5,34 min; m/z calculado para C₂₉H₂₉NO₄ [M+H]⁺ 456,1, [M+Na]⁺ 478,1, encontrado [M+H]⁺ 456,1, [M+23]⁺ 478,1.

3. Procedimiento para la preparación del Compuesto 8



A una mezcla de 8b (170 mg, 0,37 mmol) en THF/H₂O (3 mL/1 mL) se añadió LiOH (40 mg, 0,93 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 5 h, la TLC (PE:EA =2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío*, se añadieron agua (10 mL) y Et₂O (10 mL), y se separaron las capas. La fase acuosa se ajustó a pH 2-3 con HCl acuoso 1 M y se extrajo con DCM (15 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó *al vacío*. La purificación mediante prep-TLC (DCM:MeOH=10:1) dio 8 como un sólido blanco (80 mg, 49%). LC-MS (Agilent): Tr 5,34 min; m/z calculado para C₂₈H₂₇NO₄ [M+H]⁺ 442,1, encontrado [M+H]⁺ 442,1. HPLC (214 y 254 nm): Tr 13,71 min.

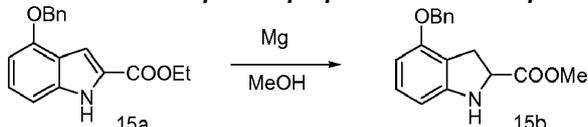
10 Ejemplo 6: Compuesto 9 ácido (2S,4R)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(3-fenilpropoxi)pirrolidin-2-carboxílico



A una disolución de 8 (100 mg, 0,23 mmol) en EA (5 mL) se añadió Pd/C al 10% (10 mg) y la mezcla se agitó a TA en una atmósfera de hidrógeno (presión de 1 atm) hasta el día siguiente. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró *al vacío*. La purificación mediante prep-TLC (DCM:MeOH=10:1) dio 9 como un sólido blanco (93 mg, 93%). LC-MS (Agilent): Tr 5,40 min; m/z calculado para C₂₈H₂₉NO₄ [M+H]⁺ 444,2, [M+Na]⁺ 466,2, encontrado [M+H]⁺ 444,2, [M+Na]⁺ 466,2. HPLC (214 y 254 nm): Tr 13,86 min.

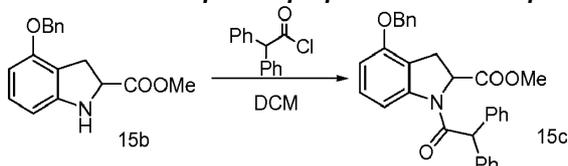
Ejemplo de referencia 7: Compuesto 15 ácido 4-(benciloxi)-1-(2,2-difenilacetil)indolin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 15b



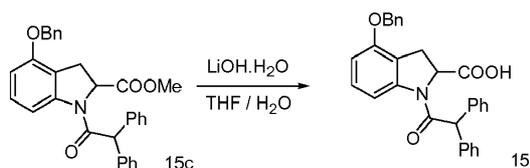
A una disolución agitada de 15a (200 mg, 0,68 mmol) en MeOH (10 mL) se añadieron trozos de Mg (65 mg, 2,7 mmol) a TA en N₂ y la mezcla se agitó hasta el día siguiente a TA. La TLC (EA: PE=1:10) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se vertió en una disolución acuosa 2 M fría de HCl (4 mL) y a continuación se agitó hasta que se convirtió en una disolución transparente. La mezcla se basificó a pH 8~9 con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y a continuación se concentró al vacío para eliminar la mayor parte del MeOH. El residuo se disolvió en EA, se lavó con agua (5 mL) y salmuera (5 mL x 2), se secó con Na₂SO₄, después se filtró y se concentró *al vacío* para dar 15b (180 mg, 94%) como un sólido blanquecino. LC-MS (Agilent): Tr 4,96 min; m/z calculado para C₁₇H₁₇NO₃ [M+H]⁺ 284,1, [M+Na]⁺ 306,1, encontrado [M+H]⁺ 284,1, [M+Na]⁺ 306,1.

2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 15c



A una disolución de 15b (180 mg, 0,64 mmol), Et₃N (129 mg, 1,28 mmol) y DMAP (8 mg, 0,06 mmol) en DCM (10 mL) se añadió cloruro de difenilacetilo (175 mg, 0,76 mmol) a 0°C. La mezcla se calentó después a TA y se agitó durante 5 h, la TLC (DCM) mostró que el material de partida se había consumido. Se añadió agua helada para desactivar la reacción, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (5 mL x 2), se secó con Na₂SO₄, después se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:DCM= de 10:1 a 1:2) para dar 15c (220 mg, 56%) como un sólido blanquecino. LC-MS (Agilent): Tr 5,50 min; m/z calculado para C₃₁H₂₇NO₄ [M+H]⁺ 478,2, [M+Na]⁺ 500,2, encontrado [M+H]⁺ 478,2, [M+Na]⁺ 500,2.

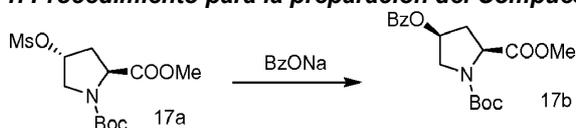
3. Procedimiento para la preparación del Compuesto 15



A una disolución de 15c (50 mg, 0,10 mmol) en THF (0,7 mL) se añadió una disolución de LiOH.H₂O (7 mg, 0,16 mmol) en agua (0,3 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (MeOH:DCM=1:10) mostró que el material de partida se había consumido. La reacción se repitió en un lote más grande de éster (170 mg, 0,36 mmol), y las mezclas de reacción se combinaron y se concentraron *al vacío* para eliminar la mayor parte del THF. El residuo se disolvió en EA (10 mL), se acidificó a pH 4-5 utilizando HCl 1 M, y la fase orgánica se lavó con agua (5 mL), salmuera (5 mL x 2) y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se eliminó *al vacío*, y el producto bruto se lavó con hexano y Et₂O para dar 15 puro (150 mg, 70%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 5,52 min; m/z calculado para C₃₀H₂₅NO₄ [M+H]⁺ 464,2, [M+Na]⁺ 486,2, encontrado [M+H]⁺ 464,2, [M+Na]⁺ 486,1. HPLC (214 y 254 nm): Tr 14,08 min.

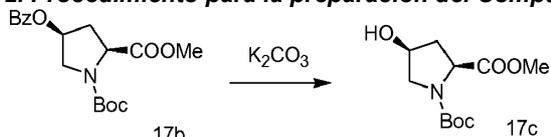
Ejemplo 8: Compuesto 17 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(((1R,2S)-2-fenilciclopropil)metoxi)pirrolidin-2-carboxílico y ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(((1S,2R)-2-fenilciclopropil)metoxi)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 17b



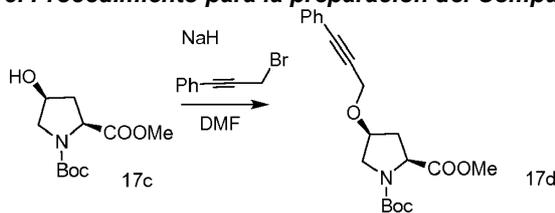
A una disolución agitada de 17a (2,0 g, 6,2 mmol) en DMSO (20 mL) se añadió BzONa (1,8 g, 12,4 mmol) a TA y la mezcla se agitó a 90°C durante 6 h, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió hasta TA. La reacción se repitió (140 g, 434 mmol), y las dos mezclas de reacción se combinaron y vertieron en agua (10 L) y EA (2 L). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EA (0,5 L). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 L x 3), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 17b bruto (150 g) como un sólido blanquecino que se utilizó en el siguiente paso directamente. LC-MS (Agilent): Tr 3,20 min; m/z calculado para C₁₈H₂₃NO₆ [M+H-Boc]⁺ 250,1, [M+Na]⁺ 372,1, encontrado [M+H-Boc]⁺ 250,1, [M+Na]⁺ 372,1.

2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 17c



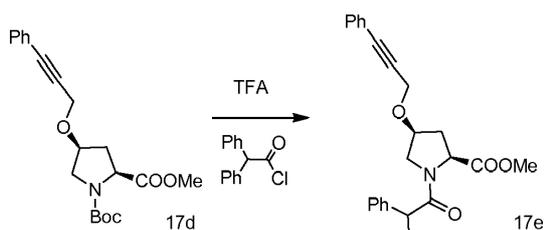
A una disolución agitada de 17b (1,0 g, 2,86 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió K₂CO₃ (0,4 g, 2,86 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a TA durante 0,5 h, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que la reacción había finalizado. La reacción se repitió (150 g, 429 mmol), y las dos mezclas de reacción se combinaron y filtraron. El filtrado se concentró *al vacío* para eliminar la mayor parte del MeOH, el residuo se disolvió en EA (500 mL), se lavó con agua (250 mL), salmuera (250 mL x 2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 0:1) para dar 17c como un sólido blanquecino (70 g, 65%). LC-MS (Agilent): Tr 2,97 min; m/z calculado para C₁₁H₁₉NO₅ [M+H-Boc]⁺ 146,1, [M+H-*t*-Bu]⁺ 190,1, [M+Na]⁺, 268,1, encontrado [M+H-Boc]⁺ 146,1, [M+H-*t*-Bu]⁺ 190,1, [M+Na]⁺, 268,1.

3. Procedimiento para la preparación del Compuesto 17d



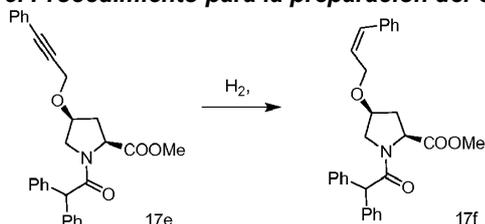
A una disolución agitada del 17c (3,5 g, 14,3 mmol) en DMF (35 mL) se añadió NaH (dispersión al 60% p/p en aceite mineral, 0,63 g, 15,7 mmol) a 0°C en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a TA durante 1 hora, después se volvió a enfriar hasta 0°C. Se añadió el bromuro (3,1 g, 15,7 mmol), y la mezcla se calentó hasta TA lentamente y después se agitó hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se repartió entre EA (100 mL) y agua (300 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EA (80 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron *al vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 10:0 a 1:20) para dar 17d como un aceite incoloro (1,0 g, 19%). LC-MS (Agilent): Tr 3,25 min; m/z calculado para C₂₀H₂₅NO₅ [M+H-Boc]⁺ 260,1, [M+Na]⁺ 382,2, encontrado [M+H-Boc]⁺ 260,1, [M+Na]⁺ 382,1.

4. Procedimiento para la preparación del Compuesto 17e



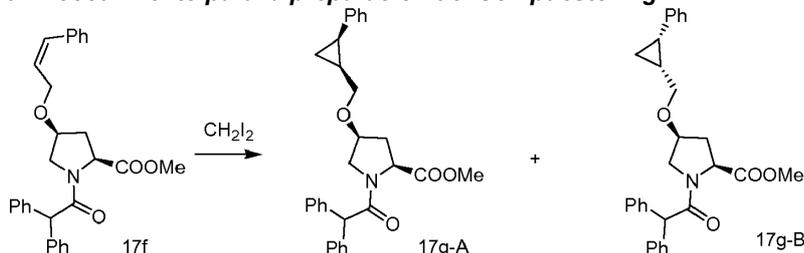
A una disolución agitada del compuesto 17d (1,0 g, 3,8 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TFA (1,7 g, 15,2 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 4 horas, la TLC (PE:EA=4:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, el residuo se repartió entre DCM (30 mL) y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se trató con Et₃N (422 mg, 4,17 mmol), se enfrió hasta 0°C y se añadió cloruro de difenilacetilo (867 mg, 3,8 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 0~5°C durante 10 min, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que la reacción había finalizado. Se añadió hielo-agua (40 mL) y la capa de DCM se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 50:0 a 10:1) para dar 17e (300 mg, 17%). LC-MS (Agilent): Tr 3,04 min; m/z calculado para C₂₉H₂₇NO₄ [M+H]⁺ 454,2, encontrado [M+H]⁺ 454,2.

5. Procedimiento para la preparación del Compuesto 17f



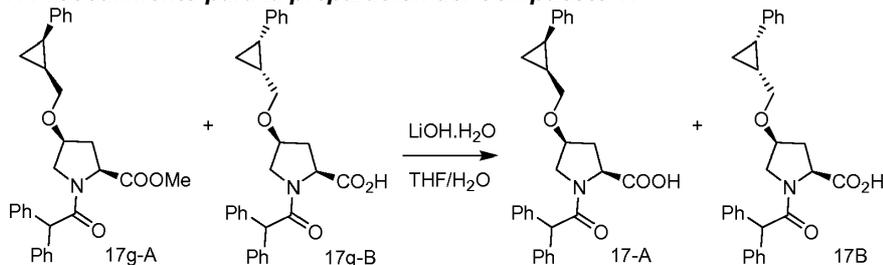
A una disolución agitada de 17e (150 mg, 0,33 mmol) en EA (3 mL) se añadió catalizador de Lindlar (15 mg) y la mezcla se agitó a TA en un globo de H₂ hasta el día siguiente, la LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 17f como un aceite espeso (150 mg). LC-MS (Agilent): Tr 3,37 min; m/z calculado para C₂₉H₂₉NO₄ [M+H]⁺ 456,2, [M+Na]⁺ 478,2, encontrado [M+H]⁺ 456,2, [M+Na]⁺ 478,2.

6. Procedimiento para la preparación del Compuesto 17g



Una disolución agitada del compuesto 17f (100 mg, 0,22 mmol) en DCE seco (10 mL) se enfrió hasta -5°C en una atmósfera de N₂. Se añadió una disolución de ZnEt₂ (1 M en hexano, 0,44 mL, 0,44 mmol) seguida de CH₂I₂ (235 mg, 0,88 mmol), y la mezcla se calentó hasta TA lentamente y se agitó hasta el día siguiente, la TLC mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró *al vacío*, el residuo se repartió entre éter (20 mL) y agua (20 mL), y la fase acuosa se acidificó a pH 2-3 con una disolución acuosa 1 M de HCl. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con éter (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar el producto bruto como los dos diastereoisómeros indicados (100 mg) como un aceite amarillo, que se utilizó en el siguiente paso directamente.

7. Procedimiento para la preparación del Compuesto 17

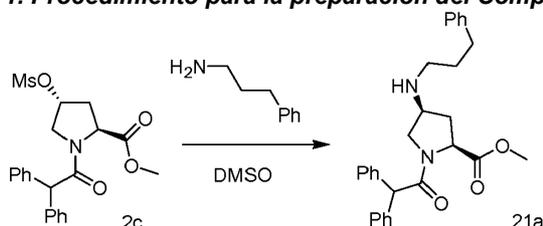


A una disolución agitada de 17g-A y 17g-B (100 mg, 0,20 mmol) en THF (5 mL) y se añadió LiOH.H₂O/H₂O (25 mg, 0,6 mmol/1 mL), y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=4:1) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró *al vacío* para eliminar la mayor parte del THF, y el residuo se repartió entre DCM (20 mL) y agua (20 mL). La capa acuosa se acidificó a pH 3~4 con una disolución acuosa 1 M de HCl, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron

con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (DCM: MeOH = 50:1) para dar el producto como una mezcla de los diastereoisómeros indicados como un sólido blanco (80 mg, 77%). LC-MS (Agilent): Tr 3,28 min; m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 478,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 478,2. HPLC (214 y 254 nm): Tr 13,70 min.

5

Ejemplo 9: Compuesto 21 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(metil(3-fenilpropil)amino)pirrolidin-2-carboxílico
1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 21a

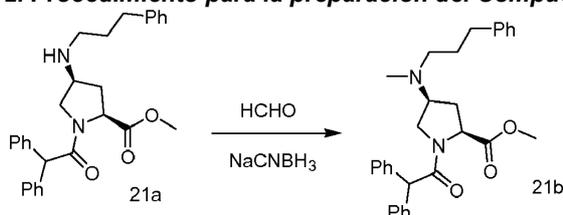


Una mezcla de 2c (500 mg, 1,2 mmol) y 3-fenilpropilamina (487 mg, 3,6 mmol) en DMSO/DMA/NMP (1:1:1, 10 mL) se calentó a 110°C hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EA (20 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante columna de sílice dio 21a (300 mg, 55%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 2,96 min; m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457,2.

10

15

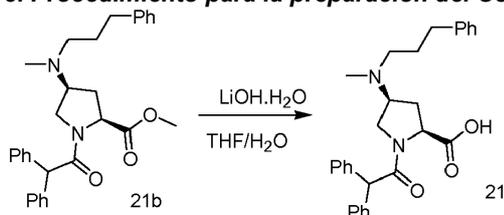
2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 21b



A una disolución del compuesto 21a (300 mg, 0,66 mmol) en CH_3CN (8 mL) se añadieron HCHO acuoso al 37% (160,0 mg, 1,97 mmol) y NaCNBH_3 (103,9 mg, 1,65 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 3h, la TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que el material de partida se había consumido. Se añadió agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con EA (15 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se concentraron *al vacío* y el residuo se purificó mediante columna de sílice (DCM:MeOH= de 100:1 a 50:1) para dar 21b (280 mg, 90%) como un sólido amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 2,95 min; m/z calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 471,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 471,3.

20

3. Procedimiento para la preparación del Compuesto 21

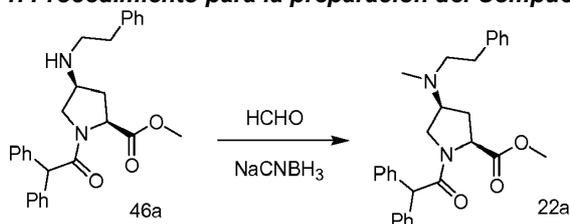


A una mezcla agitada de 21b (280 mg, 0,6 mmol) en THF/agua (6 mL/2 mL) se añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (75,0 mg, 1,8 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío*, y el residuo se repartió entre agua (20 mL) y Et_2O (10 mL). Se descartó la capa de Et_2O , se añadió DCM (10 mL) y la capa acuosa se acidificó a pH 2-3 con una disolución acuosa 1 M de HCl. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 21 bruto (180 mg). La purificación mediante prep-HPLC dio 21 puro (60,0 mg, 22%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,14 min; m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457,2. HPLC (214 y 254 nm): Tr 14,30 min.

25

30

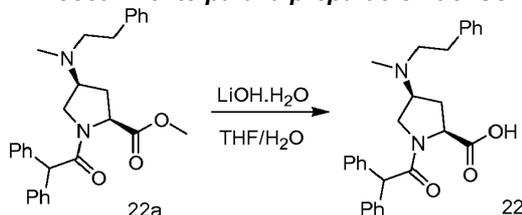
Ejemplo 10: Compuesto 22 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(metil(feniletilamino)pirrolidin-2-carboxílico
1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 22a



35

La reacción del Ejemplo 9, 2. se repitió con 46a (380,0 mg, 0,86 mmol) en CH₃CN (8 mL), HCHO acuoso al 37% (210 mg, 2,6 mmol) y NaCNBH₃ (135,0 mg, 2,2 mmol) para dar 22a (260 mg, 66%) como un sólido amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 2,60 min; m/z calculado para C₂₉H₃₂N₂O₃ [M+H]⁺ 457,3, encontrado [M+H]⁺ 457,3.

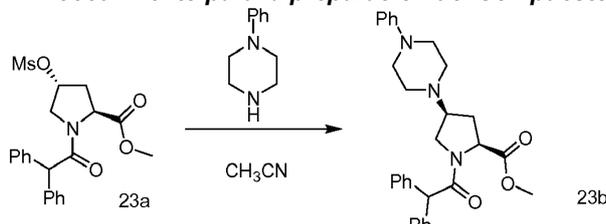
2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 22



La hidrólisis de 22a (260 mg, 0,57 mmol) se realizó utilizando el método del Ejemplo 9, 3. utilizando 3 equivalentes de LiOH.H₂O (71,8 mg, 1,71 mmol). La purificación mediante prep-HPLC dio 22 (160,0 mg, 64%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,09 min; m/z calculado para C₂₈H₃₀N₂O₃ [M+H]⁺ 443,3, encontrado [M+H]⁺ 443,3. HPLC (214 y 254 nm): Tr 12,66 min.

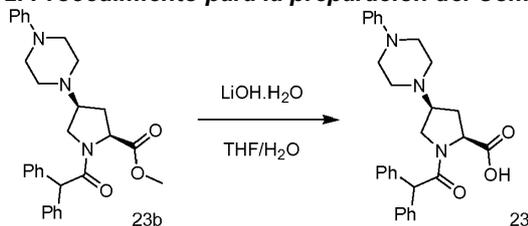
Ejemplo 11: Compuesto 23 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(4-fenilpiperazin)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 23b



Una mezcla del compuesto 23a (1,5 g, 3,5 mmol) y N-fenilpiperazina (1,75 g, 10,7 mmol) en CH₃CN (10 mL) se calentó a 110°C hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con EA (20 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 23b (600 mg, 35%) como un sólido amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 3,16 min; m/z calculado para C₃₀H₃₃N₃O₃ [M+H]⁺ 484,3, encontrado [M+H]⁺ 484,3.

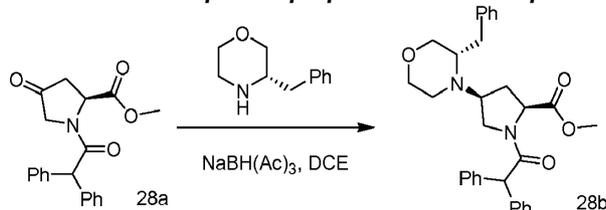
2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 23



La hidrólisis de 23b (450 mg, 0,93 mmol) se realizó utilizando el método del Ejemplo 9, 3. utilizando aproximadamente 3 equivalentes de LiOH.H₂O (117,4 mg, 2,8 mmol). La recristalización en DCM/hexano dio 23 (200 mg, 45%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,17 min; m/z calculado para C₂₉H₃₁N₃O₃ [M+H]⁺ 470,3, encontrado [M+H]⁺ 470,3. HPLC (214 y 254 nm): Tr 14,25 min.

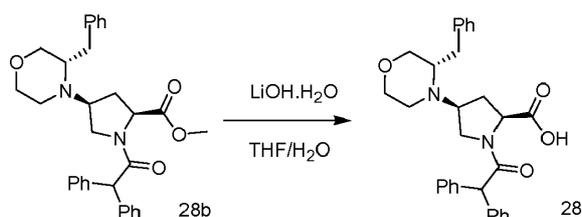
Ejemplo 12: Compuesto 28 ácido (2S,4S)-4-((S)-3-bencilmorfolino)-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 28b



A una disolución de 28a (762 mg, 2,26 mmol) y (S)-3-bencilmorfolina (400 mg, 2,26 mmol) en DCE (10 mL) se añadió AcOH (0,2 mL) y la mezcla se agitó a TA durante 40 min. La mezcla se enfrió hasta 0°C, se añadió NaBH(OAc)₃ (954 mg, 4,5 mmol) y se continuó agitando a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. Se añadió agua (20 mL) y el pH se ajustó a 7-8 con Na₂CO₃. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante columna de sílice (PE:EA = de 10:1 a 4:1) dio 28b (400 mg, 36%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,26 min; m/z calculado para C₃₁H₃₄N₂O₄ [M+H]⁺ 499,3, encontrado [M+H]⁺ 499,3.

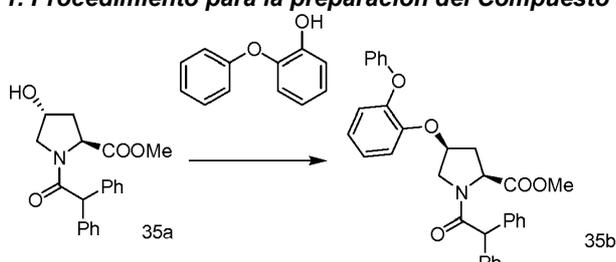
2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 28



A una mezcla del compuesto 28b (400 mg, 0,8 mmol) en THF/agua (6 mL/2 mL) se añadió LiOH.H₂O (101 mg, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío* y el residuo se repartió entre agua (20 mL) y Et₂O (15 mL), y la fase acuosa se ajustó a pH 2-3 con disolución acuosa 1 M de HCl, a continuación a pH 8 con Na₂CO₃. La fase de Et₂O se separó y se descartó, se añadió DCM (10 mL) y la capa acuosa se acidificó a pH 2-3 con una disolución acuosa 1 M de HCl. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. La recristalización en DCM/hexano dio 28 (200 mg, 51%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,10 min; m/z calculado para C₃₀H₃₂N₂O₄ [M+H]⁺ 485,3, encontrado [M+H]⁺ 485,3. HPLC (214 y 254 nm): Tr 12,08 min

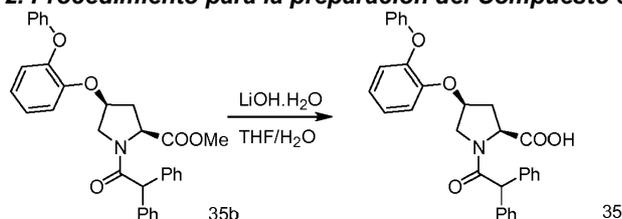
Ejemplo 13: Compuesto 35 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(2-fenoxifenoxi)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 35b



A una disolución agitada de 35a (3,00 g, 8,84 mmol), 2-fenoxifenol (2,40 g, 13,3 mmol) preparada mediante el método descrito en *Synthesis*, (1994, 1, p28) y PPh₃ (4,6 g, 17,7 mmol) en DCM (60 mL) se añadió una disolución de DBAD (5,3 g, 17,7 mmol) en DCM (30 mL) lentamente a 0°C en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se purificó parcialmente mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 5:1) para dar 35b (6,00 g) como un aceite incoloro, que se utilizó en el siguiente paso directamente. LC-MS (Waters): Tr 6,32 min; m/z calculado para C₃₂H₂₉NO₅ [M+H]⁺ 508,2, [M+Na]⁺ 530,2, encontrado [M+H]⁺ 508,1, [M+Na]⁺ 530,1.

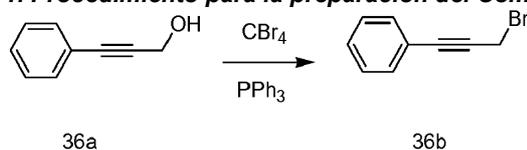
2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 35



A una disolución del compuesto 35b (6,00 g, 11,8 mmol) en THF (35 mL) se añadió una disolución de LiOH.H₂O (0,74 g, 17,7 mmol) en agua (15 mL) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío*, y el residuo se disolvió en agua H₂O (10 mL) y se lavó con Et₂O (20 mL x 2). Se añadió EtOAc (20 mL) y la capa acuosa se acidificó a pH 3~4 con una disolución acuosa 1 M de HCl. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (20 mL), salmuera (20 mL x 2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (de PE a PE: EA=5:1) a continuación prep-HPLC para dar 35 (120 mg, 2%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,43 min; m/z calculado para C₃₁H₂₇NO₅ [M+H]⁺ 494,2, [M+Na]⁺ 516,2, encontrado [M+H]⁺ 494,2, [M+Na]⁺ 516,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,44 min.

Ejemplo 14: Compuesto 36 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-((3-fenilprop-2-in-1-il)-oxi)pirrolidin-2-carboxílico

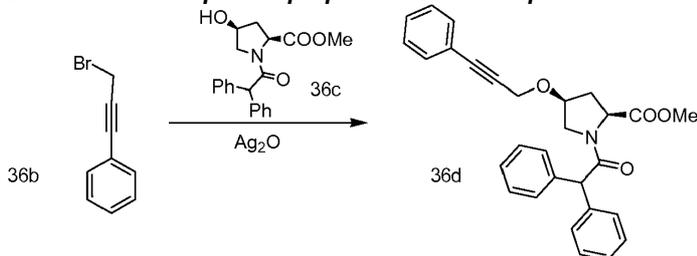
1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 36b



A una disolución agitada de 36a (200 mg, 1,5 mmol) y PPh₃ (430 mg, 1,65 mmol) en THF (4 mL) se añadió CBr₄ (600 mg, 1,8 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había

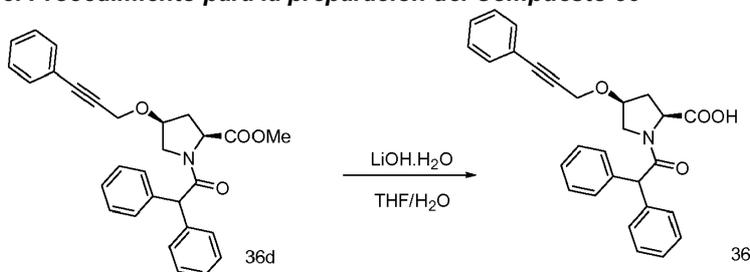
consumido. La reacción se repitió (4,8 g, 36 mmol) y las mezclas de reacción se combinaron, la mayor parte del THF se eliminó *al vacío*, y el residuo se repartió entre EA (50 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (30 mL x 2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE) para dar 36b (6,5 g, 90 %) como un aceite incoloro.

2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 36d



A una suspensión agitada de 36c (100 mg, 0,29 mmol) y Ag₂O (81 mg, 0,35 mmol) en DCM (2 mL) se añadió el compuesto 36b (67 mg, 0,35 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó en la oscuridad a TA hasta el día siguiente. La reacción se repitió (0,9 g, 2,6 mmol) y las mezclas de reacción se combinaron, a continuación la mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 10:1 a 5:1) para dar 36d (100 mg, 8%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent): Tr 3,29 min; m/z calculado para C₂₉H₂₇NO₄ [M+H]⁺ 454,2, [M+Na]⁺ 476,2, encontrado [M+H]⁺ 454,2, [M+Na]⁺ 476,2.

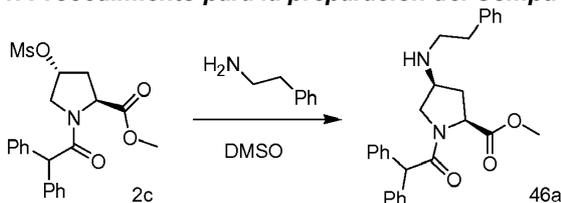
3. Procedimiento para la preparación del Compuesto 36



A una mezcla del compuesto 36d (80 mg, 0,18 mmol) en THF/agua (5 mL/2 mL) se añadió LiOH.H₂O (11 mg, 0,26 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (MeOH:DCM=1:10) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío* para eliminar la mayor parte del THF, y el residuo se repartió entre EA y agua. La capa acuosa se acidificó a pH 3-4 con una disolución acuosa 1 M de HCl y la capa de EA se separó, se lavó con agua (3 mL), salmuera (3 mL x 2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM:MeOH=50:1) para dar 36 (50 mg, 61%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,29 min; m/z calculado para C₂₈H₂₅NO₄ [M-H]⁻ 438,2, encontrado [M-H]⁻ 438,1. HPLC (214 y 254 nm): Tr 13,55 min.

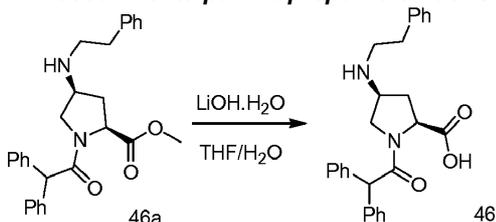
Ejemplo 15: Compuesto 46 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(fenetilamino)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 46a



Una mezcla de 2c (1,5 g, 3,5 mmol) y fenetilamina (1,3 g, 10,8 mmol) en DMSO (10 mL) se calentó a 100°C hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 46a (500 mg, 31%) como un sólido amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 2,92 min; m/z calculado para C₂₈H₃₀N₂O₃ [M+H]⁺ 443,2, encontrado [M+H]⁺ 443,2.

2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 46

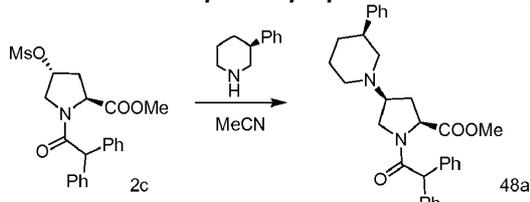


A una mezcla del compuesto 46a (200 mg, 0,45 mmol) en THF/agua (6 mL/2 mL) se añadió LiOH.H₂O (56,9 mg, 1,36 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 3 h, la TLC mostró que el material de partida se había consumido. La mayor

parte del THF se eliminó *al vacío*, y el residuo se repartió entre agua (20 mL) y Et₂O (10 mL). El pH de la fase acuosa se ajustó a 3-4 con una disolución acuosa 1 M de HCl y después a pH 8 con una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃. Las capas se separaron y la capa de Et₂O se descartó. Se añadió DCM (10 mL) y la capa acuosa se acidificó a pH 2-3 con una disolución acuosa 1 M de HCl. Las capas se separaron y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. La purificación mediante prep-HPLC dio 46 (60,0 mg, 31%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,10 min; m/z calculado para C₂₇H₂₈N₂O₃ [M+H]⁺ 429,2, encontrado [M+H]⁺ 429,2. HPLC (214 y 254 nm): Tr 11,78 min.

Ejemplo 16: Compuesto 48 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-((S)-3-fenilpiperidin-1-il)pirrolidin-2-carboxílico

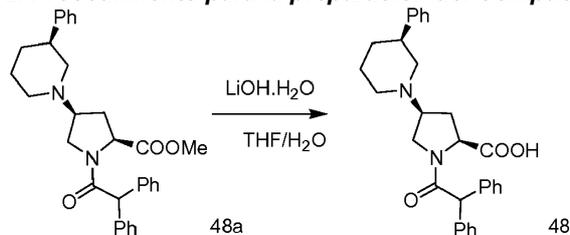
1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 48a



15

Una mezcla de 2c (450 mg, 1,08 mmol) y (S)-3-fenilpiperidina (348 mg 2,16 mmol) en CH₃CN (5 mL) se calentó a 105°C en un tubo sellado hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió hasta TA, se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 2:1) para dar 48a (150 mg, 28%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,40 min; m/z calculado para C₃₁H₃₄N₂O₃ [M+H]⁺ 483,3, encontrado [M+H]⁺ 483,3.

2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 48



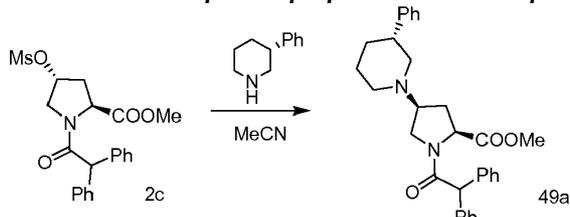
20

A una mezcla del compuesto 48a (150 mg, 0,31 mmol) en THF/agua (5 mL/1 mL) se añadió LiOH.H₂O (33 mg, 0,77 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío* y el residuo se disolvió en agua (15 mL), se acidificó a pH 3~4 con una disolución acuosa 1 M de HCl y se extrajo con cloroformo (15 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 48 (130 mg, 89%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,55 min; m/z calculado para C₃₀H₃₂N₂O₃ [M+H]⁺ 469,2, encontrado [M+H]⁺ 469,3. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,87 min.

25

Ejemplo 17: Compuesto 49 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-((R)-3-fenilpiperidin-1-il)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 49a

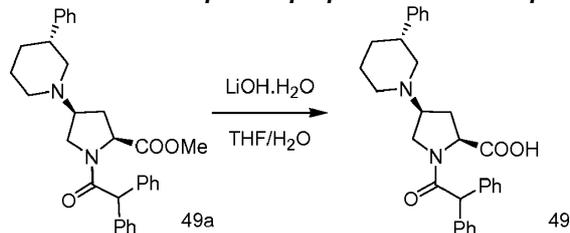


30

Una mezcla de 2c (450 mg, 1,08 mmol) y (R)-3-fenilpiperidina (348 mg 2,16 mmol) en CH₃CN (5 mL) se calentó a 105°C en un tubo sellado hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió hasta TA, se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 2:1) para dar 49a (170 mg, 31%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent): Tr 3,42 min; m/z calculado para C₃₁H₃₄N₂O₃ [M+H]⁺ 483,3, encontrado [M+H]⁺ 483,3

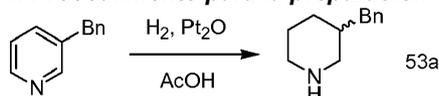
35

2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 49



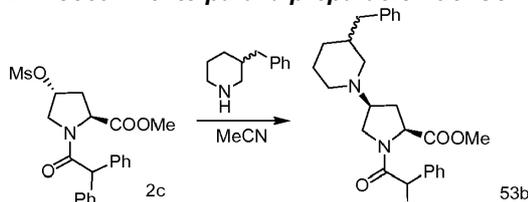
La hidrólisis de 49a (170 mg, 0,35 mmol) se realizó con aproximadamente 2 equivalentes de LiOH.H₂O (37 mg, 0,77 mmol) tal como se describe en el Ejemplo 16, 2. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (5 mL x 2), después éter (5 mL x 2) y se secó a 45°C hasta el día siguiente para dar 49 (90 mg, 55%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,40 min; m/z calculado para C₃₀H₃₂N₂O₃ [M+H]⁺ 469,2, encontrado [M+H]⁺ 469,3. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,61 min.

Ejemplo 18: Compuesto 53 ácido (2S,4S)-4-(3-bencilpiperidin-1-il)-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico
1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 53a



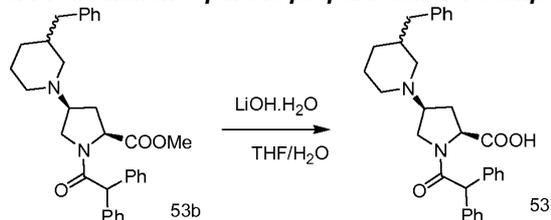
Una mezcla de 3-bencilpiridina (1,0 g, 5,9 mmol) y PtO₂ (100 mg, 0,36 mmol) en AcOH (20 mL) se agitó a 30°C en una atmósfera de H₂ (0,6 Mpa) hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA= 4:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se repartió entre EA (30 mL) y una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ (30 mL), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío* para dar 53a (1,0 g, 97%) como un aceite amarillo. LC-MS (Waters): Tr 2,79 min; m/z calculado para C₁₂H₁₇N [M+H]⁺ 176,1, encontrado [M+H]⁺ 176,2.

2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 53b



Una mezcla del compuesto 2c (1,2 g, 2,88 mmol) y 3-bencilpiperidina (compuesto 53a) (1,0 g 5,76 mmol) en CH₃CN (40 mL) se calentó a 110°C en un tubo sellado hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió hasta TA, se diluyó con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL x 2), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. La reacción se repitió (600 mg, 1,43 mmol) y los dos productos brutos se combinaron y se purificaron mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 1:1) para dar 53b como la mezcla indicada de diastereoisómeros (300 mg, 14%) como un aceite amarillo. LC-MS (Waters): Tr 5,03 min; m/z calculado para C₃₂H₃₆N₂O₃ [M+H]⁺ 497,3, encontrado [M+H]⁺ 497,1.

3. Procedimiento para la preparación del Compuesto 53



A una mezcla de 53b (300 mg, 0,60 mmol) en THF/agua (6 mL/2 mL) se añadió LiOH.H₂O (25,4 mg, 1,8 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE: EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío*, y el residuo se repartió entre EA y agua. La capa acuosa se acidificó a pH 2-3 con una disolución acuosa 1 M de HCl. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (10 mL), salmuera (10 mL x 2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se suspendió en EA después se calentó a reflujo durante 30 min, se enfrió, el sólido se filtró y se secó para dar 53 como la mezcla indicada de diastereoisómeros (80 mg, 27%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,26 min; m/z calculado para C₃₁H₃₄N₂O₃ [M+H]⁺ 483,3, encontrado [M+H]⁺ 483,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 7,51 min

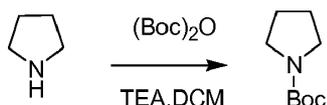
Cada enantiómero de 3-bencilpiperidina se preparó utilizando la metodología descrita en L. Micouin *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 1994, 35 (16), págs. 2529-2532. Los compuestos 51 y 52 se prepararon utilizando el respectivo enantiómero individual de 3-bencilpiperidina como material de partida y aplicando la misma metodología que para la preparación del Compuesto 53.

Ejemplo 19: Compuesto 61 ácido (3'S,5'S)-2-bencil-1'-(2,2-difenilacetil)-[1,3'-bipirrolidin]-5'-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 2-bencilpirrolidina.

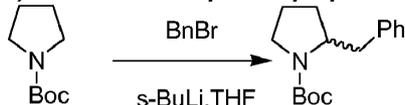
Se sintetizó 2-bencilpirrolidina racémica utilizando un procedimiento de la bibliografía modificado (el ligando quiral esparteína se omitió), véase: *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 3231 como se indica a continuación:

A) Procedimiento para la preparación de pirrolidina protegida con Boc



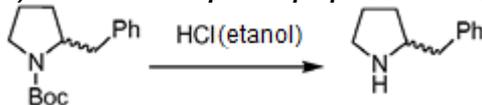
A una mezcla agitada de pirrolidina (10,0 g, 0,14 mol) en DCM (150 mL) a 0°C se añadió TEA (15,6 g, 0,15 mol) seguida de (Boc)₂O (30,6 g, 0,14 mol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h, la TLC mostró que la pirrolidina había desaparecido. La mezcla se lavó con una disolución acuosa 1 M de HCl (100 mL), salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío* para dar el producto (24,0 g, 100%) como un aceite incoloro, que se utilizó en el siguiente paso directamente.

B) Procedimiento para la preparación de 2-bencilpirrolidina protegida con Boc.



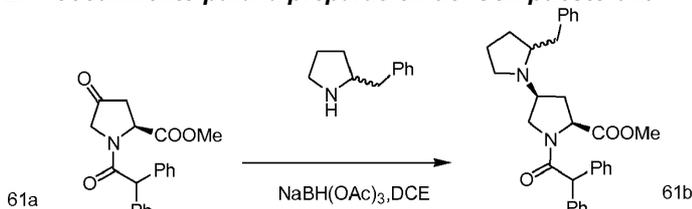
A una disolución agitada de pirrolidina protegida con Boc (14,0 g, 80,0 mmol) en THF (200 mL) a -60°C en N₂ se añadió s-BuLi (disolución 1,3 M en hexanos, 67,8 mL, 88 mmol) y la mezcla se agitó a -60°C durante 1 h. A continuación se añadió una disolución de BnBr (15,4 g, 0,09 mol) en THF (5 mL) a -60°C y se continuó agitando a -60°C durante 3 h más, a continuación a TA hasta el día siguiente. La reacción se desactivó a 0°C con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EA. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. La purificación mediante columna de sílice (PE:EA = de 50:1 a 20:1) dio el producto (6,0 g, 30%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 3,55 min; m/z calculado para C₁₆H₂₃NO₂ [M-56+H]⁺ 206,1, [M+H]⁺ 262,2, [M+Na]⁺ 284,1, encontrado [M-56+H]⁺ 206,1, [M+Na]⁺ 284,1.

C) Procedimiento para la preparación de bencilpirrolidina



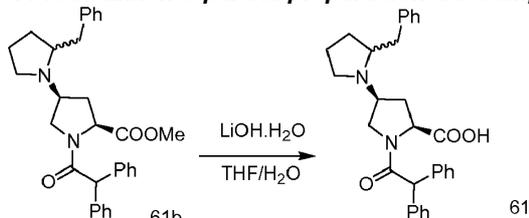
Una mezcla de 2-bencilpirrolidina protegida con Boc (6,0 g, 23,0 mmol) en una disolución 4 M de HCl/etanol (30 mL) se agitó a TA durante 6 h, la TLC (PE:EA=10:1) mostró que la mayor parte del material de partida había desaparecido. El disolvente se eliminó *al vacío*, se añadieron agua (30 mL) y Et₂O (20 mL), y las capas se separaron. La fase acuosa se basificó a pH 7-8 con una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con DCM (2 x 20 mL) y CHCl₃/IPA = 3:1 (v/v) (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar el producto (2,0 g, 54%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent): Tr 2,82 min; m/z calculado para C₁₁H₁₅N [M+H]⁺ 162,1, encontrado [M+H]⁺ 162,1.

2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 61b



A una disolución del compuesto 61a (1,0 g, 2,96 mmol) y 2-bencilpirrolidina (0,47 g, 2,96 mmol) en DCE (20 mL) se añadió AcOH (0,2 mL) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. A continuación se añadió NaBH(OAc)₃ (0,94 g, 4,44 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. Se añadió agua (20 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante columna de sílice (PE:EA = de 10:1 a 3:1) dio 61b como la mezcla indicada de diastereoisómeros (320 mg, 23%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,17 min; m/z calculado para C₃₁H₃₄N₂O₃ [M+H]⁺ 483,2, encontrado [M+H]⁺ 483,2.

3. Procedimiento para la preparación del Compuesto 61



La hidrólisis de 61b (300 mg, 0,62 mmol) se realizó como se describe en el Ejemplo 9, 3. con aproximadamente 3 equivalentes de LiOH.H₂O (78,4 mg, 1,87 mmol), para dar 61 (200 mg, 69%) como un sólido amarillo. Los dos diastereoisómeros se separaron mediante prep-HPLC para dar el compuesto 61-A (35 mg) y el compuesto 61-B (35 mg) como sólidos blancos. La estereoquímica absoluta de estos diastereoisómeros no se determinó y, por lo tanto, se denominan 61-A y 61-B.

Datos para el Compuesto 61-A:

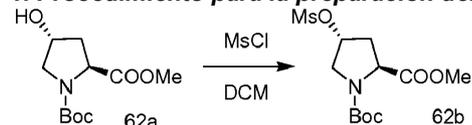
LC-MS (Agilent): Tr 3,44 min; m/z calculado para C₃₀H₃₂N₂O₃ [M+H]⁺ 469,2, encontrado [M+H]⁺ 469,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 7,39 min.

Datos para el Compuesto 61-B:

LC-MS (Agilent): Tr 3,45min; m/z calculado para C₃₀H₃₂N₂O₃ [M+H]⁺ 469,2, encontrado [M+H]⁺ 469,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 7,61 min.

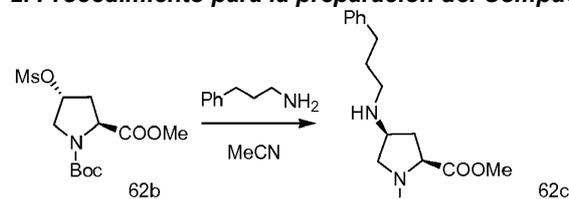
Ejemplo 20: Compuesto 62 ácido (2S,4S)-1-(2-ciclohexil-2-fenilacetil)-4-(metil(3-fenilpropil)amino)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 62b



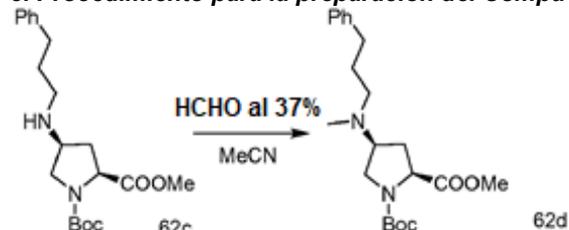
A una disolución agitada de 62a (3,0 g, 12,2 mmol) y Et₃N (1,35 g, 13,4 mmol) en DCM (30 mL) a 0°C se añadió MsCl (1,47 g, 12,8 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se lavó con agua (20 mL x 2), salmuera (20 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar 62b (3,9 g, 100%) como un aceite espeso amarillo, que se utilizó directamente en el siguiente paso.

2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 62c



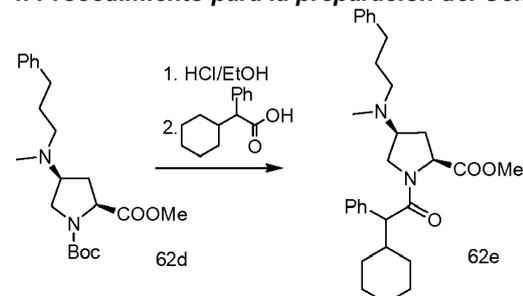
Una disolución de 62b (500 mg, 1,54 mmol) y 3-fenilpropilamina (522 mg, 3,86 mmol) en CH₃CN (5 mL) se calentó a 110°C en un tubo sellado hasta el día siguiente y después se dejó enfriar hasta TA. La reacción se repitió (1,00 g, 3,08 mmol), y las mezclas de reacción se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en EA, se lavó con salmuera, después se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía (PE:EA = de 10:1 a 2:1) dio 62c (450 mg, 28%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 3,11 min; m/z calculado para C₂₀H₃₀N₂O₄ [M+H]⁺ 363,2, encontrado [M+H]⁺ 363,2.

3. Procedimiento para la preparación del Compuesto 62d



A una disolución agitada de 62c (450 mg, 1,24 mmol) en MeCN (10 mL) se añadió una disolución acuosa al 37% de formaldehído (252 mg, 3,10 mmol) seguida de AcOH (2 gotas) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió NaCNBH₃ (195 mg, 3,10 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se repartió entre EA (30 mL) y agua (20 mL), la capa orgánica se recogió y se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 10:1 a 2:1) para dar 62d (90 mg, 19%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 2,88 min; m/z calculado para C₂₁H₃₂N₂O₄ [M+H]⁺ 377,2, encontrado [M+H]⁺ 377,2.

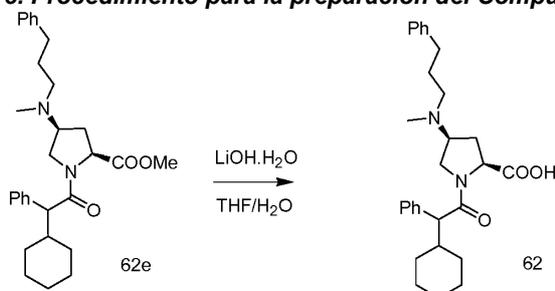
4. Procedimiento para la preparación del Compuesto 62e



Una suspensión del compuesto 62d (90 mg, 0,24 mmol) en HCl/EtOH 4 M (10 mL) se agitó a TA durante 4 h, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua (10 mL) y se lavó con éter (10 mL x 2). La capa acuosa se basificó entonces a pH 9-10 con K₂CO₃ y se extrajo con DCM (10 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El

residuo se disolvió en DCM (10 mL), y se añadieron ácido ciclohexilfenilacético (50,4 mg, 0,23 mmol) y EDCI.HCl (76,6 mg, 0,40 mmol) seguidos de una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla se agitó a continuación a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL x 2), salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. La purificación mediante cromatografía (DCM:MeOH= de 1:0 a 20:1) dio 62e (60 mg, 52%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,24 min; m/z calculado para C₃₀H₄₀N₂O₃ [M+H]⁺ 477,3 encontrado [M+H]⁺ 477,3.

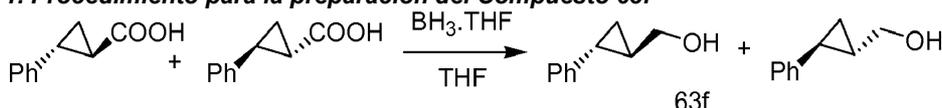
5. Procedimiento para la preparación del Compuesto 62



La hidrólisis de 62e (60 mg, 0,16 mmol) se realizó como se describe en el Ejemplo 2, 6. con 3 equivalentes de LiOH.H₂O (15,8 mg, 0,48 mmol). Tras la acidificación, la capa orgánica se recogió y se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró *al vacío* para dar 62 (36 mg, 49%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,43 min; m/z calculado para C₂₉H₂₈N₂O₃ [M+H]⁺ 463,3, encontrado [M+H]⁺ 463,3. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 7,96 min.

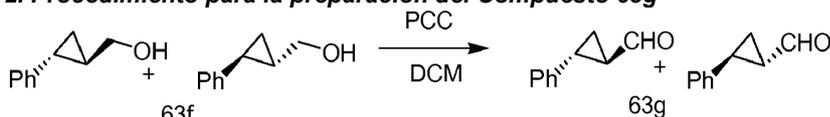
Ejemplo 21: Compuesto 63 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(metil((2-fenilciclopropil)metil)amino)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 63f



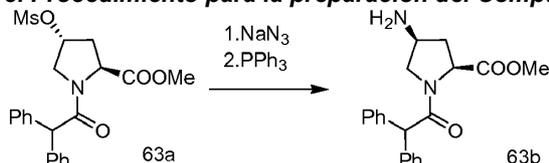
A una disolución agitada de ácido *trans*-2-fenil-1-ciclopropanocarboxílico racémico (2,00 g, 12,3 mmol) en THF seco (20 mL) a 0°C se añadió BH₃.THF (disolución 1 M en THF, 14,8 mL, 14,8 mmol), y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta TA y se agitó durante 4 h. Se añadió más BH₃.THF (disolución 1 M en THF, 7,4 mL, 7,4 mmol) y se continuó agitando a TA durante 2 h, la TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que la reacción había finalizado. La reacción se desactivó con MeOH, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EA. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (30 mL x 2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 63f (1,6 g, 88%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 3,27 min; m/z calculado para C₁₀H₁₂O [M+Na]⁺ 171,1, encontrado [M+Na]⁺ 171,1

2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 63g



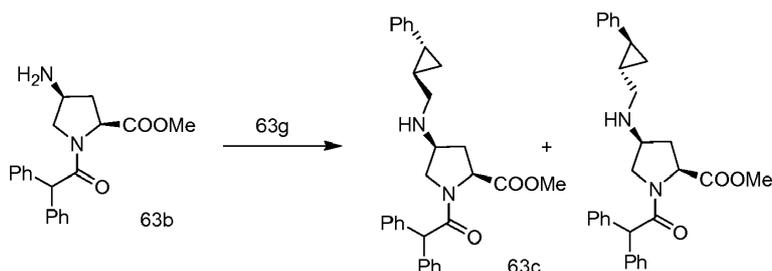
A una disolución de 63f (0,8 g, 5,39 mmol) en THF (30 mL) se añadió Celite (~ 3 g) seguida de PCC (3,49 g, 16,2 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EtOAc =4:1) mostró que la reacción había finalizado. A continuación la mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se lavó con DCM. El filtrado se concentró *al vacío* para dar el producto (0,62 g, 78%) como un aceite amarillo.

3. Procedimiento para la preparación del Compuesto 63b



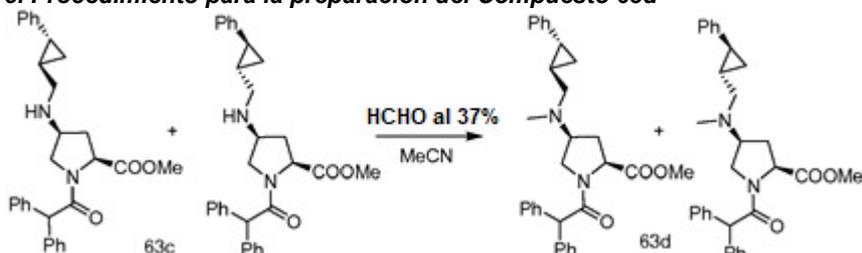
A una disolución del compuesto 63a (1,4 g, 3,35 mmol) en DMSO (15 mL) se añadió NaN₃ (0,43 g, 6,70 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que la reacción había finalizado. La reacción se repartió entre EA (30 mL) y agua (60 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EA (20 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL x 2), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta un volumen de ~2 mL. Se añadió una mezcla de THF/H₂O (10 mL/1 mL) seguida de PPh₃ (1,4 g, 5,35 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío* para eliminar la mayor parte del THF y el residuo se disolvió en una disolución acuosa 0,5 M de HCl (20 mL) y se lavó con EA (20 mL x 2). La capa acuosa se basificó entonces a pH 8 con K₂CO₃ y se extrajo con DCM (20 mL x 4). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron *al vacío* para dar 63b (1,0 g, 90%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,02 min; m/z calculado para C₂₀H₂₂N₂O₃ [M+H]⁺ 339,2, encontrado [M+H]⁺ 339,2

4. Procedimiento para la preparación del Compuesto 63c



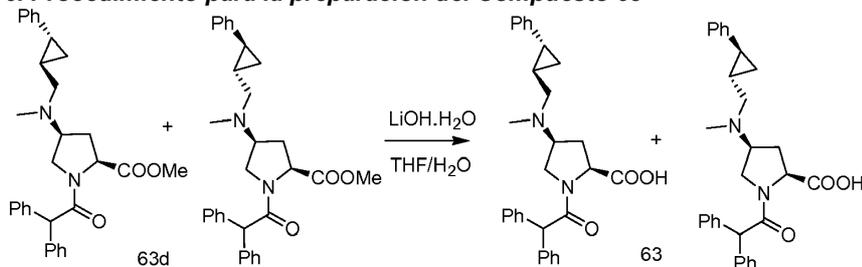
A una disolución del compuesto 63b (600 mg, 1,77 mmol) y el compuesto 63g (260 mg, 1,77 mmol) en DCE (30 mL) se añadieron 2 gotas de AcOH y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. A continuación se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (451 mg, 2,13 mmol) y se continuó agitando a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:2) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La mezcla se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar 63c como una mezcla de los diastereoisómeros indicados (500 mg, 60%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 3,22 min; m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 469,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 469,2.

5. Procedimiento para la preparación del Compuesto 63d



A una disolución del compuesto 63c (500 mg, 1,06 mmol) en MeCN (10 mL) se añadió una disolución acuosa al 37% de formaldehído (220 mg, 2,66 mmol) seguida de 2 gotas de AcOH y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. A continuación se añadió NaCNBH_3 (168 mg, 2,66 mmol) y se continuó agitando a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:2) mostró que el material de partida se había consumido. A la mezcla de reacción se añadieron 3-5 gotas de NaHCO_3 para neutralizar la mezcla que se repartió entre EA y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 10:1 a 2:1) para dar 63d como una mezcla de los diastereoisómeros indicados (185 mg, 36%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 3,48 min; m/z calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483,3, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483,2.

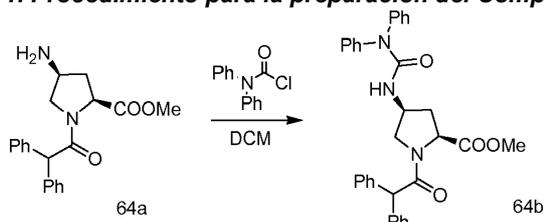
6. Procedimiento para la preparación del Compuesto 63



La hidrólisis de 63d (185 mg, 0,38 mmol) se realizó como se describe en el Ejemplo 16, 2. con aproximadamente 2,8 equivalentes de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (5 mL x 2), a continuación se purificó mediante prep-HPLC para dar 63 como una mezcla de los diastereoisómeros indicados (51 mg, 28%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,50 min; m/z calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 469,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 469,3. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,76 min.

Ejemplo de referencia 22: Compuesto 64 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(3,3-difeniluriedo)pirrolidin-2-carboxílico

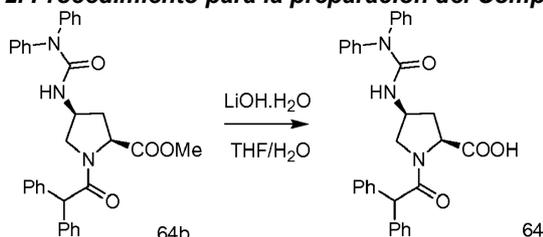
1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 64b



A una disolución agitada del compuesto 64a (300 mg, 0,88 mmol) y Et_3N (96 mg, 0,96 mmol) en DCM (5 mL) se añadió cloruro de difenilcarbamoilo (246 mg, 0,96 mmol) seguido de una cantidad catalítica de DMAP y la mezcla se agitó a TA

hasta el día siguiente, la TLC (DCM: MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. Se añadió agua (10 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 4:1 a 2:1) para dar 64b (210 mg, 44%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,50 min; m/z calculado para C₃₁H₃₃N₃O₄ [M+H]⁺ 534,2, [M+Na]⁺ 556,2, encontrado [M+H]⁺ 534,2, [M+Na]⁺ 556,2.

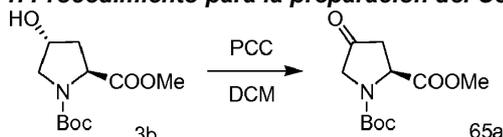
2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 64



A una mezcla del compuesto 64b (200 mg, 0,37 mmol) en THF (5 mL) y H₂O (1 mL) se añadió LiOH.H₂O (40 mg, 0,94 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA =1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío*, y el residuo se disolvió en agua (20 mL), se enfrió hasta 0°C y se acidificó a pH 2-3 con una disolución acuosa 3 M de HCl. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (10 mL x 2) y se secó a 50°C hasta el día siguiente para dar 64 (140 mg, 72%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,52 min; m/z calculado para C₃₂H₂₉N₃O₄ [M+H]⁺ 520,2, [M+Na]⁺ 542,2, encontrado [M+H]⁺ 520,2, [M+Na]⁺ 542,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,15 min.

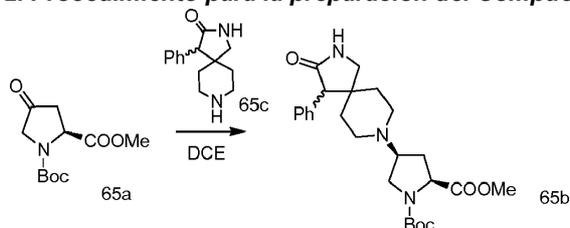
Ejemplo de referencia 23: Compuesto 65 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(3-oxo-4-fenil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 65a



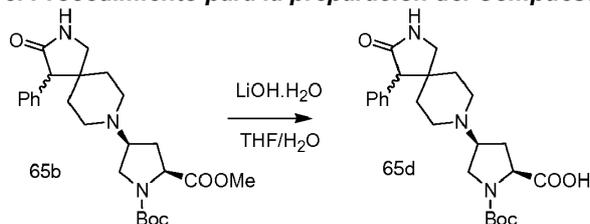
A una disolución agitada del compuesto 3b (5,0 g, 20,4 mmol) en DCM (60 mL) se añadió Celite (8 g), a continuación PCC (13,2 g, 61,2 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 4:1) para dar 65a (3,6 g, 72%) como un aceite amarillo espeso. LC-MS (Agilent): Tr 3,17 min; m/z calculado para C₁₁H₁₇NO₅ [M+H-Boc]⁺ 144,1, [M+H-t-Bu]⁺ 188,1, encontrado [M+H-Boc]⁺ 144,1, [M+H-t-Bu]⁺ 188,1.

2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 65b



Una disolución del compuesto 65a (900 mg, 3,70 mmol) y la piperidina racémica 65c (710 mg, 3,08 mmol) en MeOH (15 mL) se agitó a TA durante 30 min. Se añadió NaCNBH₃ (233 mg, 3,70 mmol) seguido de 3 gotas de AcOH y se continuó agitando a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, y el residuo se repartió entre DCM (20 mL) y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL). La capa orgánica se recogió, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM:MeOH= de 1:0 a 50:1) para dar 65b como la mezcla indicada de diastereoisómeros (450 mg, 26%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,13 min; m/z calculado para C₂₅H₃₅N₃O₅ [M+H]⁺ 458,3, encontrado [M+H]⁺ 458,3.

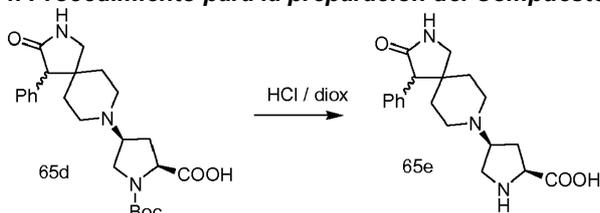
3. Procedimiento para la preparación del Compuesto 65d



A una mezcla de 65b (450 mg, 0,98 mmol) en THF (10 mL) y H₂O (2 mL) se añadió LiOH.H₂O (104 mg, 2,46 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM: MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío*, y el residuo se disolvió en agua (15 mL), se enfrió hasta 0°C, se

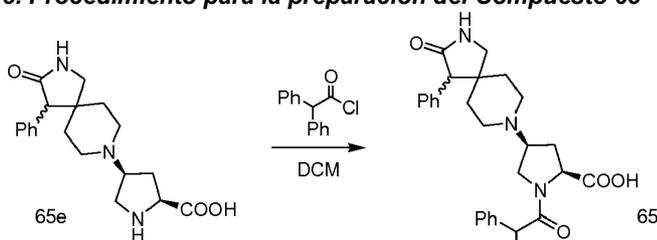
acidificó a pH 2-3 con una disolución acuosa 3 M de HCl y después se liofilizó. La purificación mediante cromatografía rápida (DCM:MeOH=10:1) dio 65d como la mezcla indicada de diastereoisómeros (320 mg, 73%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,20 min; m/z calculado para $C_{24}H_{33}N_3O_5$ $[M+H]^+$ 444,2, encontrado $[M+H]^+$ 444,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,08 min.

5 4. Procedimiento para la preparación del Compuesto 65e



A una suspensión agitada de 65d (270 mg, 0,61 mmol) en una disolución 4 M de HCl/dioxano (5 mL) se añadió una disolución acuosa 6 M de HCl (0,5 mL). La mezcla homogénea resultante se agitó a continuación a TA durante 2 h, el análisis por LCMS mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró *al vacío* para dar 65e bruto (250 mg) y una porción (80 mg) se purificó mediante prep-HPLC para dar 65e puro como la mezcla indicada de diastereoisómeros (40 mg, 59%) como un sólido blanco. El producto bruto restante se utilizó directamente en el siguiente paso. LC-MS (Agilent): Tr 0,97 min; m/z calculado para $C_{19}H_{25}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 344,2, encontrado $[M+H]^+$ 344,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 3,19 min.

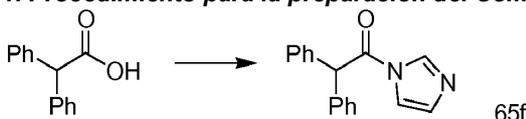
5. Procedimiento para la preparación del Compuesto 65



A una mezcla agitada de 65e bruto (130 mg, 0,34 mmol) y Et_3N (86 mg, 0,85 mmol) en DCM (10 mL) a 0°C se añadió cloruro de difenilacetilo (94 mg, 0,41 mmol) en DCM (2 mL) en una atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que se había formado un producto nuevo. La mezcla se repartió entre DCM/agua (10 mL/15 mL) y la capa acuosa se acidificó a pH 3 con una disolución acuosa 6 M de HCl. La capa orgánica se recogió, se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante prep-HPLC para dar 65 como la mezcla indicada de diastereoisómeros (8,5 mg, 5%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,47 min; m/z calculado para $C_{33}H_{35}N_3O_4$ $[M+H]^+$ 538,3, encontrado $[M+H]^+$ 538,3. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,50 min.

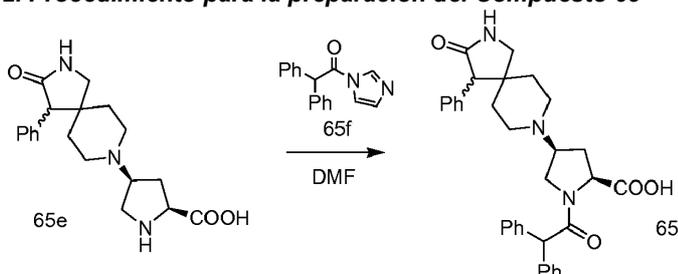
Ejemplo 24: Síntesis alternativa del Compuesto 65

25 1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 65f



A una disolución agitada de ácido difenilacético (5,0 g, 23,5 mmol) en DCM (50 mL) a 0°C se añadió CDI (4,6 g, 28,3 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a TA durante 1 h, la TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se lavó con agua (30 mL x 2) y salmuera (30 mL x 2), se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío* para dar para dar 65f (5,6 g, 90%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,70 min; m/z calculado para $C_{17}H_{14}N_2O$ $[M+H]^+$ 263,1, encontrado $[M+H]^+$ 263,1.

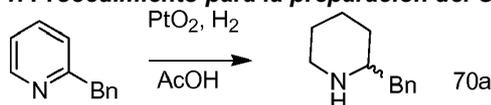
30 2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 65



A una disolución agitada de 65e puro (27 mg, 0,079 mmol) en DMF (1 mL) se añadió tetrametilguanidina (9,3 mg, 0,081 mmol) en una atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió el compuesto 65f (25 mg, 0,094 mmol) y se continuó agitando a TA hasta el día siguiente. Se añadió más compuesto 65f (24,7 mg, 0,094 mmol), se continuó agitando a TA durante un día más. Se añadió agua (10 mL) y la mezcla se basificó a pH 9 con K_2CO_3 y se lavó con éter.

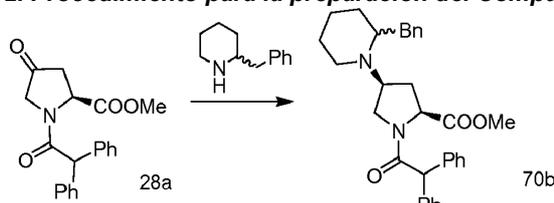
La capa acuosa se acidificó entonces a pH 3-4 con una disolución acuosa 1 M de HCl y se extrajo con $\text{CHCl}_3/i\text{-PrOH}$ (v/v = 3/1, 15 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se concentraron *al vacío* y el residuo se purificó mediante prep-HPLC para dar 65 como la mezcla indicada de diastereoisómeros (7 mg, 16%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,41 min; m/z calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 538,3, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 538,3. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,50 min.

Ejemplo 25: Compuesto 70 ácido (2S,4S)-4-(2-bencilpiperidin-1-il)-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico
1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 70a



Una mezcla de 2-bencilpiridina (2,0 g, 1,08 mmol) y PtO_2 (200 mg, 0,72 mmol) en AcOH (20 mL) se agitó a TA en una atmósfera de H_2 (0,6 Mpa) durante 6 h, la TLC (PE:EA= 4:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se repartió entre DCM (30 mL) y agua (30 mL), y la capa acuosa se basificó a pH 8-9 con K_2CO_3 . La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (15 mL), se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío* para dar 70a (1,9 g, 94%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent): Tr 2,77 min; m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 176,1, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 176,2.

2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 70b



A una disolución agitada del compuesto 28a (900 mg, 2,67 mmol) y 2-bencilpiperidina (compuesto 70a) (468 mg, 2,67 mmol) en DCE (10 mL) se añadió AcOH (0,5 mL) y la mezcla se agitó a TA durante 30 min, después se enfrió hasta 0°C . Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (849 mg, 4,01 mmol) y se continuó agitando a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La mezcla se repartió entre DCM (20 mL) y una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM:EA= de 1:0 a 5:1) para dar un diastereoisómero 70b-A (170 mg, 13%) como un sólido blanco. La elución adicional dio posteriormente el otro diastereoisómero 70b-B (150 mg, 12%) como un sólido blanco. La estereoquímica absoluta de estos diastereoisómeros no se determinó y, por lo tanto, se denominan 70-A y 70-B.

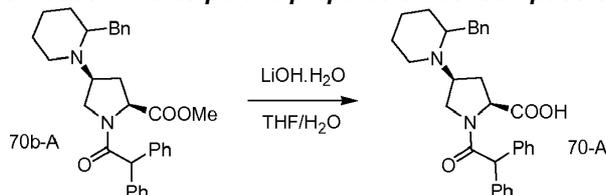
LCMS para el Compuesto 70b-A

LC-MS (Agilent): Tr 3,42 min; m/z calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 497,3, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 497,3.

LCMS para el Compuesto 70b-B

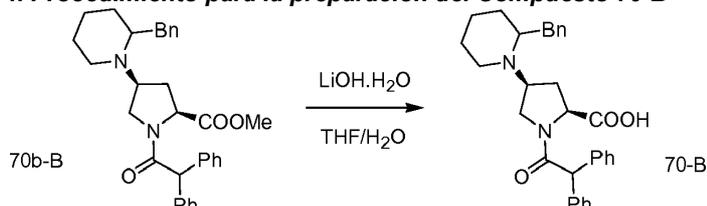
LC-MS (Agilent): Tr 3,39 min; m/z calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 497,3, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 497,3.

3. Procedimiento para la preparación del Compuesto 70-A



A una disolución agitada del compuesto 70b-A (170 mg, 0,34 mmol) en THF/agua (5 mL/1 mL) a 0°C se añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (36 mg, 0,85 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío*, y el residuo se disolvió en agua (15 mL), se enfrió en un baño de hielo-agua y se acidificó a pH 3~4 con una disolución acuosa 1 M de HCl. El precipitado resultante se recogió por filtración y se recristalizó en EA (20 mL) para dar 70-A (23 mg, 14 %) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,51 min; m/z calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483,3, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483,3. HPLC (214 y 254 nm): Tr 8,76 min.

4. Procedimiento para la preparación del Compuesto 70-B

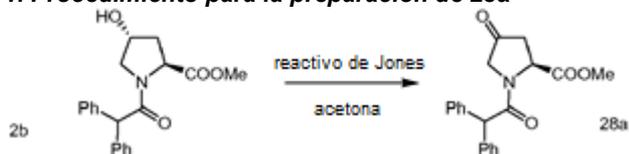


La reacción de hidrólisis de 3. anterior se repitió para 70b-B (150 mg, 0,30 mmol) y tras la acidificación, la mezcla acuosa se extrajo entonces con cloroformo (15 mL x 3), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 mL),

se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 70-B (120 mg, 83%) como un aceite espeso. LC-MS (Agilent): Tr 3,68 min; m/z calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483,3, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483,3. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,96 min.

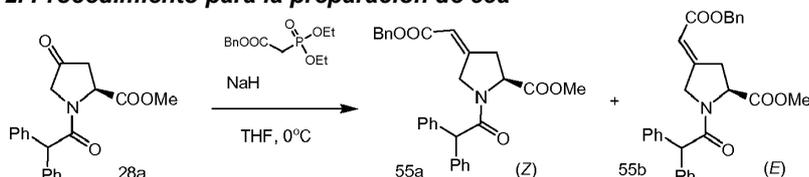
5 **Ejemplo de referencia 26: Compuesto 55 ácido (2S,4R)-4-(2-(benciloxi)etil)-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico**

1. Procedimiento para la preparación de 28a



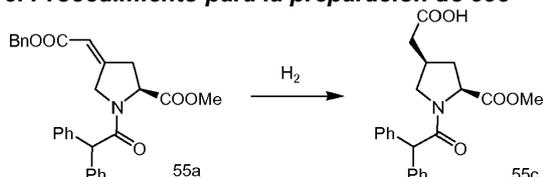
10 A una disolución de 2b (7,00 g, 20,6 mol) en acetona (70 mL) a 0°C se añadió reactivo de Jones (2,6 M, 9,00 mL, 28,9 mol), y la mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 20 min, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La reacción se desactivó con isopropanol, se añadió Celite (3 g) y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se repartió entre EA (40 mL) y agua (40 mL). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (30 mL), salmuera (30 mL x 2) después se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 2:1) para dar 28a (5,95 g, 85%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,79 min; m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338,1, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338,1.

2. Procedimiento para la preparación de 55a



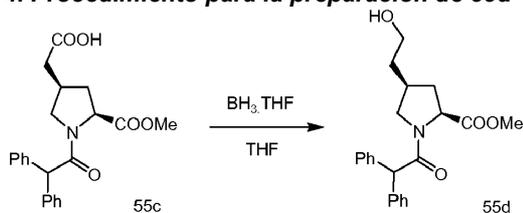
20 A una disolución de 2-(dietoxifosforil)acetato de bencilo (1,68 g, 6,52 mmol) en THF seco (10 mL) a 0°C se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 260 mg, 6,52 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. A continuación se añadió una disolución de 28a (2,00 g, 5,93 mmol) en THF (10 mL) y se continuó agitando a 0°C durante 40 min más, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La reacción se desactivó con hielo-agua (40 mL) y la mezcla se extrajo con EA (20 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 5:1) para dar el primer producto eluido 55a (1,0 g, 36%) y el segundo producto eluido 55b (1,8 g, 64%) como aceites espesos, que se nombraron como isómeros Z y E respectivamente. LC-MS (Agilent, P-2) for 55a: Tr 3,02 min; m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470,2. LC-MS (Agilent, P-2) for 55b: Tr 3,01 min; m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470,2.

3. Procedimiento para la preparación de 55c

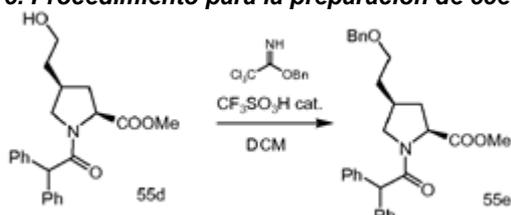


30 Una mezcla de 55a (1,00 g, 2,1 mmol) y Pd/C al 10% (100 mg) en MeOH (20 mL) se agitó a TA en una atmósfera de H_2 (1 atm) hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para dar 55c (0,75 g, 87%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,70 min; m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382,1, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382,1.

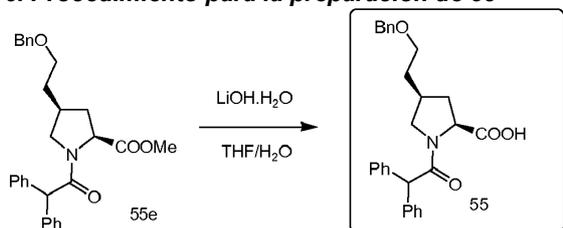
4. Procedimiento para la preparación de 55d



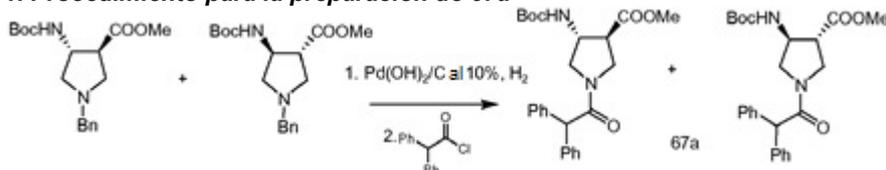
40 A una disolución de 55c (0,70 g, 1,8 mmol) en THF seco (20 mL) a 0°C en N_2 se añadió BH_3/THF (disolución 1 M en THF, 2,00 mL, 2,00 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La reacción se desactivó con MeOH (2 mL), se añadió una disolución acuosa 3 M de HCl (5 mL) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h después se repartió entre EA y salmuera. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 1:1) para dar 55d (500 mg, 76%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,74 min; m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368,2.

5. Procedimiento para la preparación de 55e

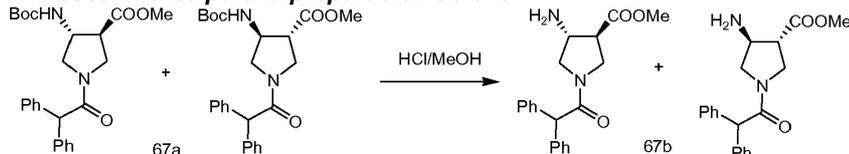
A una disolución de 55d (200 mg, 0,54 mmol) y 2,2,2-tricloroacetimidato de bencilo (151 mg, 0,59 mmol) en DCM (10 mL) a TA se añadió 1 gota de $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se lavó con salmuera, después se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 4:1) para dar 55e (120 mg, 50%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 3,05 min; m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 458,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 458,2.

6. Procedimiento para la preparación de 55

Una mezcla de 55e (120 mg, 0,26 mmol) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (33 mg, 0,78 mmol) en THF/agua (3 mL/1 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA= 2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío* y el residuo se disolvió en agua (20 mL), se acidificó a pH 3 con una disolución acuosa 3 M de HCl y se extrajo con DCM (20 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 55 (90 mg, 78%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,95 min; m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 9,25 min.

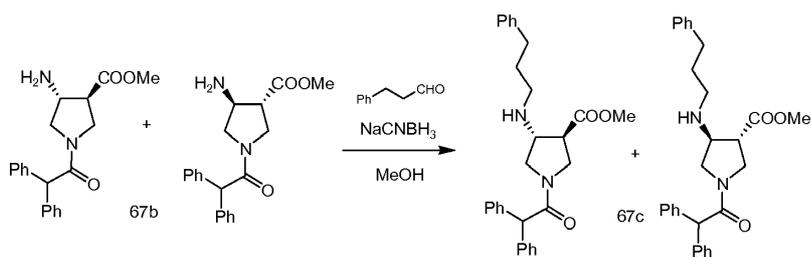
Ejemplo 27: Compuesto 67 ácido (3R,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(metil(3-fenilpropil) amino)pirrolidin-3-carboxílico y ácido (3S,4R)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(metil(3-fenilpropil) amino)pirrolidin-3-carboxílico**1. Procedimiento para la preparación de 67a**

A una disolución de (3R,4S)-metil-1-bencil-4-(*tert*-butoxicarbonil)aminopirrolidin-3-carboxilato (500 mg, 1,49 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió catalizador de Pearlman (50 mg) y la mezcla se agitó a TA en una atmósfera de H_2 (1 atm) hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se disolvió en DCM (20 mL). Se añadieron ácido difenilacético (347 mg, 1,64 mmol) y EDCI.HCl (343 mg, 1,79 mmol), y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se lavó con salmuera (15 mL x 2), se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 4:1) para dar 67a (150 mg, 23%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent): Tr 4,37 min; m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 439,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 461,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 439,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 461,2.

2. Procedimiento para la preparación de 67b

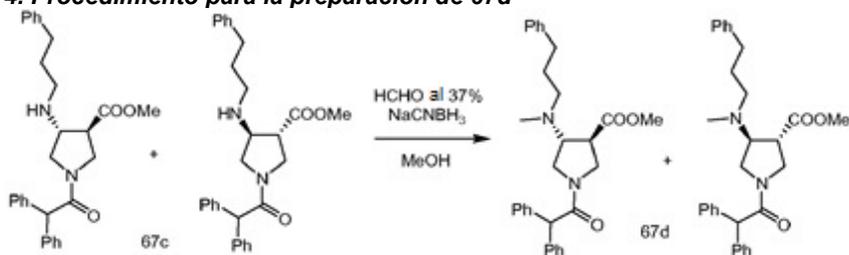
Se disolvió 67a (150 mg, 0,34 mmol) en una disolución 4 M de HCl/MeOH (10 mL) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, y el residuo se repartió entre DCM (20 mL) y agua (15 mL). La fase acuosa se basificó a pH 9 con K_2CO_3 y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo además con DCM (10 mL x 3) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para dar 67b (130 mg, 100%) como un aceite incoloro que se utilizó directamente en el siguiente paso. LC-MS (Agilent): Tr 4,13 min; m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339,2.

3. Procedimiento para la preparación de 67c



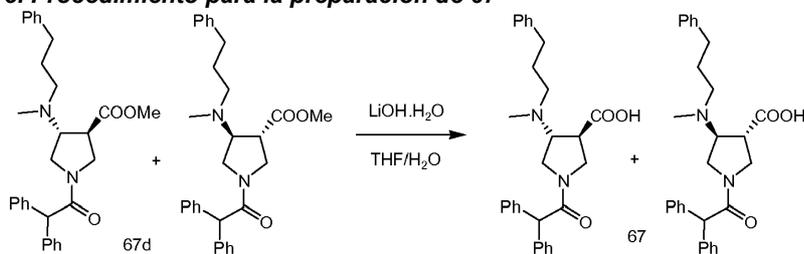
A una disolución de 67b (130 mg, 0,34 mmol) y 3-fenilpropanal (45 mg, 0,34 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió 1 gota de AcOH y la mezcla se agitó a TA durante 0,5 h. A continuación se añadió NaCNBH₃ (28 mg, 0,44 mmol) y se continuó agitando a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, y el residuo se repartió entre DCM y salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 2:1) para dar 67c (120 mg, 77%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent): Tr 3,85 min; m/z calculado para C₂₉H₃₂N₂O₃ [M+H]⁺ 457,2, encontrado [M+H]⁺ 457,2.

4. Procedimiento para la preparación de 67d



A una disolución de 67c (120 mg, 0,26 mmol) y formaldehído acuoso al 37% (25 mg, 0,32 mmol) en MeOH (15 mL) a 0°C se añadieron 2 gotas de AcOH, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió NaCNBH₃ (20 mg, 0,32 mmol) y se continuó agitando a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, y el residuo se repartió entre agua (10 mL) y EA (20 mL). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL x 2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 5:1 a 3:1) para dar 67d (65 mg, 53%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent): Tr 3,97 min; m/z calculado para C₃₀H₃₄N₂O₃ [M+H]⁺ 471,3, encontrado [M+H]⁺ 471,3.

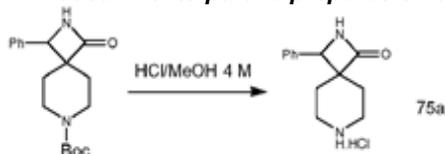
5. Procedimiento para la preparación de 67



Una mezcla de 67d (65 mg, 0,14 mmol) y LiOH.H₂O (18 mg, 0,41 mmol) en THF/agua (10 mL/2 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA= 2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío* y el residuo se disolvió en agua H₂O (10 mL), se acidificó a pH 4~5 con una disolución acuosa 3 M de HCl y se extrajo con DCM (10 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 67 (40 mg, 63%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,78 min; m/z calculado para C₂₈H₃₀N₂O₃ [M+H]⁺ 457,3, encontrado [M+H]⁺ 457,3. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,79 min.

Ejemplo de referencia 28: Compuesto 75 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(1-oxo-3-fenil-2,7-diazaespiro[3,5]nonan-7-il)pirrolidin-2-carboxílico

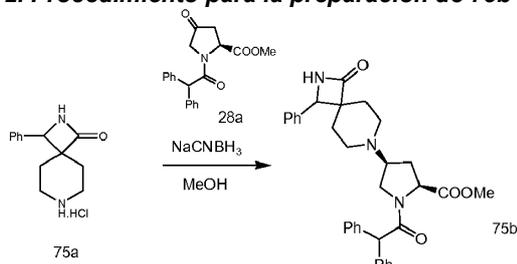
1. Procedimiento para la preparación de 75a



Se añadió 1-oxo-3-fenil-2,7-diazaespiro[3,5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 0,94 mmol) a una disolución 4 M de HCl/MeOH (5 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a TA durante 3 h, tiempo después del cual se formó una suspensión blanca. El análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido. Se añadieron EA (3 mL) y éter dietílico (10 mL), y el material sólido se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico (5 mL x 2) y se secó para dar 75a (280

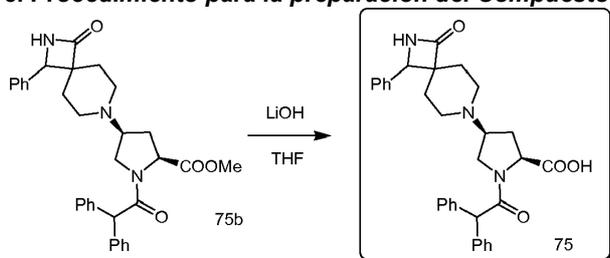
mg, >100%) como un sólido blanco, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. LC-MS (Agilent): Tr 2,75 min; m/z calculado para C₁₃H₁₆N₂O [M+H]⁺ 217,1, encontrado [M+H]⁺ 217,1.

2. Procedimiento para la preparación de 75b



- 5 Una disolución de 28a (100 mg, 0,29 mmol), 75a (75 mg, 0,29 mmol) y Et₃N (33 mg, 0,32 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a TA durante 30 min antes de añadir 1 gota de AcOH y NaCNBH₃ (20 mg, 0,32 mmol). La mezcla se dejó agitar entonces a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido y 75b se confirmó mediante análisis por LCMS. La reacción se repitió con una cantidad mayor de 75a (200 mg, 0,59 mmol), y las dos mezclas de reacción se combinaron y se concentraron *al vacío*. El residuo se disolvió en DCM (30 mL), se lavó con salmuera (30 mL) después se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. La purificación mediante cromatografía
- 10 en columna (DCM:MeOH= de 1:0 a 20:1) dio 75b (60 mg, 12%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent): Tr 3,41 min; m/z calculado para C₃₃H₃₅N₃O₄ [M+H]⁺ 538,3, [M+Na]⁺ 560,3, encontrado [M+H]⁺ 538,3, [M+Na]⁺ 560,3.

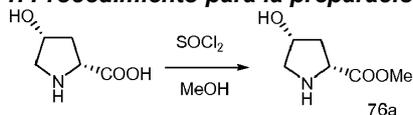
3. Procedimiento para la preparación del Compuesto 75



- 15 A una mezcla de 75b (60 mg, 0,11 mmol) en THF/agua (5 mL/1 mL) se añadió LiOH.H₂O (14 mg, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH= 10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío* y el residuo se disolvió en agua (20 mL), se acidificó a pH 3-4 con una disolución acuosa 3 M de HCl y se extrajo con DCM (15 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 50 mg del producto bruto que se suspendió en EA (5 mL). La mezcla obtenida se calentó a reflujo durante 30 min, se enfrió hasta TA y el precipitado se recogió por filtración, después se secó para dar 75 (25 mg, 43%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,67 min; m/z calculado para C₃₂H₃₃N₃O₄ [M+H]⁺ 524,3, encontrado [M+H]⁺ 524,3. HPLC (214 y 254 nm): Tr 8,53 min.

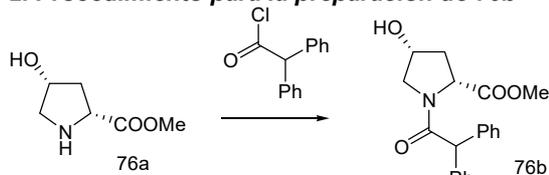
Ejemplo 29: Compuesto 76 ácido (2R,4R)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(3-fenilproxi)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación del Compuesto 76a



- Se preparó *cis*-4-hidroxi-D-prolina utilizando el procedimiento descrito en *Tetrahedron Asymmetry*, **2002**, 13, 197. A una disolución de *cis*-4-hidroxi-D-prolina (20 g, 0,15 mol) en MeOH (200 mL) a 0°C se añadió SOCl₂ (19,9 g, 0,17 mol) gota a gota y la mezcla se calentó entonces a 70°C hasta el día siguiente, el análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió hasta TA y se concentró *al vacío* para dar 76a (22 g, 100%) como un sólido marrón. LC-MS (Agilent): Tr 0,64min; m/z calculado para C₆H₁₁NO₃ [M+H]⁺ 146,1, encontrado [M+H]⁺ 146,1.

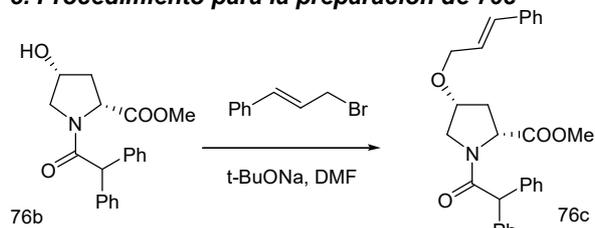
2. Procedimiento para la preparación de 76b



- 35 A una disolución de ácido difenilacético (15,9 g, 75,2 mmol) en DCM (150 mL) a 0°C se añadieron DMF (2 gotas) y SOCl₂ (11,6 g, 87,7 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. El disolvente se eliminó *al vacío* y el residuo se disolvió en éter (20 mL) y se añadió lentamente a una mezcla de 76a (15 g, 83 mmol) y K₂CO₃ (15,6 g, 113 mmol) en agua (250 mL) y éter (100 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que se había formado un producto nuevo mayoritario. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EA (80 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo

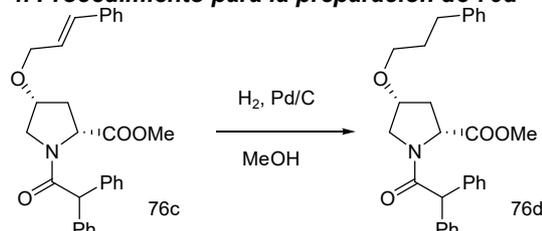
se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA= de 10:1 a 3:1) para dar 76b (20 g, 80%) como un sólido amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 3,53 min; m/z calculado para $C_{20}H_{21}NO_4$ $[M+H]^+$ 340,1 encontrado $[M+H]^+$ 340,1.

3. Procedimiento para la preparación de 76c



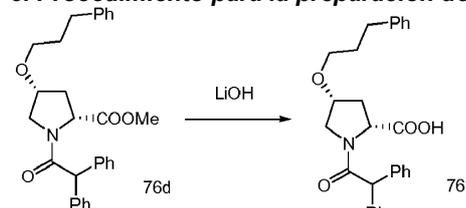
5 A una disolución agitada de 76b (1,0 g, 2,9 mmol) y bromuro de cinnamilo (0,87 g, 4,4 mmol) en DMF (20 mL) $-40^{\circ}C$ se añadió *t*-BuONa (0,28 g, 2,9 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a $-40^{\circ}C$ durante 2 h, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se dejó calentar hasta $0^{\circ}C$, se añadió agua (100 mL) y se extrajo con EA (30 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 mL), salmuera (20 mL x 2), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna
10 (PE:EA= de 10:1 a 3:1) para dar 76c (0,8 g, 62%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 4,03 min; m/z calculado para $C_{29}H_{29}NO_4$ $[M+H]^+$ 456,2, encontrado $[M+H]^+$ 456,1.

4. Procedimiento para la preparación de 76d



15 A una disolución de 76c (400 mg, 0,88 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió Pd/C al 10% (40 mg) y la mezcla se agitó a TA en una atmósfera de H_2 (1 atm) hasta el día siguiente, la TLC (PE: EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró *al vacío* para dar 76d (370 mg, 92%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent): Tr 4,12 min; m/z calculado para $C_{29}H_{31}NO_4$ $[M+H]^+$ 458,2, encontrado $[M+H]^+$ 458,2.

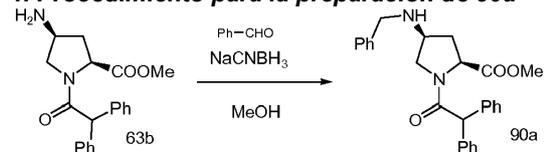
5. Procedimiento para la preparación del Compuesto 76



20 A una disolución agitada de 76d (370 mg, 0,8 mmol) en THF/ H_2O (10 mL/3 mL) se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (102 mg, 2,4 mmol) y la mezcla se calentó a $30^{\circ}C$ hasta el día siguiente, la TLC (PE: EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío*, y el residuo se disolvió en agua (20 mL) y se lavó con Et_2O (15 mL x 2). Se añadió DCM (15 mL) y la capa acuosa se acidificó a pH 2-3 con una disolución acuosa 3 M de HCl. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además con DCM (15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto 76 (300 mg, 85%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,99 min; m/z calculado para $C_{28}H_{29}NO_4$ $[M+H]^+$ 444,2, encontrado $[M+H]^+$ 444,2. HPLC (214 y 254 nm): Tr 9,36 min.

Ejemplo de referencia 30: Compuesto 90 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(metil(4-fenilbutil)amino)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 90a

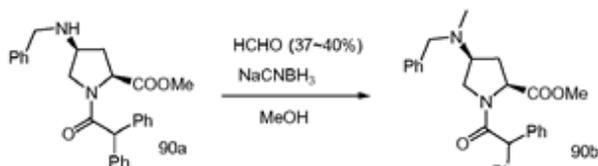


35 A una disolución agitada de 63b (100 mg, 0,29 mmol) y benzaldehído (25 mg, 0,24 mmol) en MeOH (5 mL) en nitrógeno se añadieron 2 gotas de AcOH y la mezcla se agitó durante 1 h después se enfrió hasta $0^{\circ}C$. Se añadió $NaCNBH_3$ (22 mg, 0,35 mmol), y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta TA y se agitó hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La mayor parte del MeOH se eliminó *al vacío*, se añadió agua (15 mL) y la mezcla se extrajo con EA (15 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron *al vacío* para dar el 90a bruto (150 mg) como un aceite amarillo. El procedimiento se repitió, y los lotes brutos se combinaron y se purificaron mediante cromatografía en

columna (PE:EA= de 10:1 a 1:1) para dar 90a (2,0 g, 66%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,42 min; m/z calculado para $C_{27}H_{28}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 429,2, encontrado $[M+H]^+$ 429,2.

2. Procedimiento para la preparación de 90b

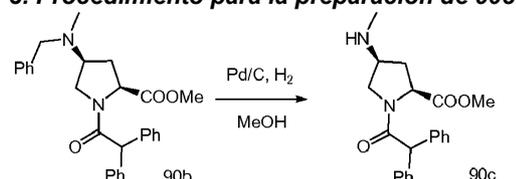
5



A una disolución agitada de 90a (2,00 g, 4,67 mmol) y formaldehído (disolución al 37~40% en agua, 0,56 g, 7,01mmol) en MeOH (40 mL) en nitrógeno se añadieron 3 gotas de AcOH y la mezcla se agitó durante 1 h después se enfrió hasta 0°C. Se añadió $NaCNBH_3$ (0,35 g, 5,60 mmol), y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta TA y se agitó hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La mayor parte del MeOH se eliminó *al vacío*, se añadió agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (25 mL), se secó con Na_2SO_4 y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 10:1 a 4:1) para dar 90b (1,86 g, 90%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,50 min; m/z calculado para $C_{28}H_{30}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 443,3, encontrado $[M+H]^+$ 443,3.

10

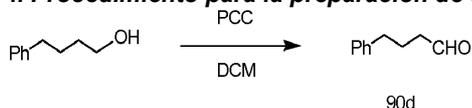
15



Una mezcla de 90b (1,86 g, 4,20 mmol) y Pd/C al 10% (200 mg) en MeOH (30 mL) se agitó a TA en una atmósfera de H_2 (1 atm) durante 2 días, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para dar 90c (1,40 g, 95%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent): Tr 3,34 min; m/z calculado para $C_{21}H_{24}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 353,2, encontrado $[M+H]^+$ 353,2.

20

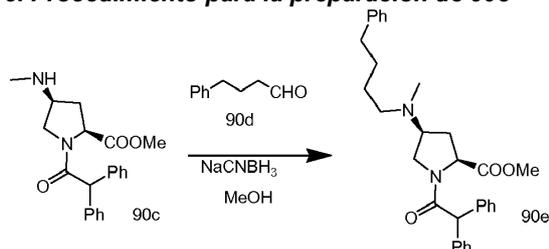
4. Procedimiento para la preparación de 90d



A una disolución de 4-fenil-1-butanol (0,5 g, 3,3 mmol) en DCM (10 mL) se añadió Celite (0,5 g) seguida de PCC (1,8 g, 8,3 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 3 h, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice utilizando DCM para lavar. El filtrado se concentró *al vacío* para dar 90d (0,5 g, 100%) como un aceite amarillo.

25

5. Procedimiento para la preparación de 90e

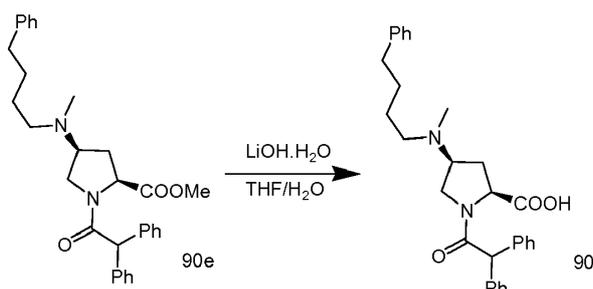


A una disolución agitada de 90c (202 mg, 0,57 mmol) y el aldehído 90d (102 mg, 0,68 mmol) en MeOH (10 mL) a TA se añadió AcOH (1 gota) y la mezcla se agitó durante 1 h después se enfrió hasta a 0°C. Se añadió $NaCNBH_3$ (43 mg, 0,68 mmol), y la mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, y el residuo se disolvió en agua (15 mL) y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (15 mL x 2), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía en columna (PE:EA= de 4:1 a 1:1) dio 90e (198 mg, 71%) como un aceite incoloro espeso. LC-MS (Agilent): Tr 3,61 min; m/z calculado para $C_{31}H_{36}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 485,3, encontrado $[M+H]^+$ 485,3.

30

35

6. Procedimiento para la preparación del Compuesto 90



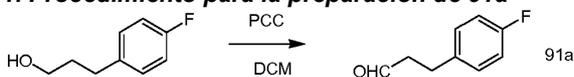
5

La hidrólisis de 90e (198 mg, 0,41 mmol) se realizó como se describe en el Ejemplo 27, 5. con 3 equivalentes de LiOH.H₂O (52 mg, 1,23 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, TLC (DCM: MeOH=20:1). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL x 2), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 90 (185 mg, 96%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,67 min; m/z calculado para C₃₁H₃₆N₂O₃ [M+H]⁺ 471,3, encontrado [M+H]⁺ 471,3. HPLC (214 y 254 nm): Tr 8,93 min.

Ejemplo 31: Compuesto 91 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-((3-(4-fluorofenil)propil)(metil)amino)pirrolidin-2-carboxílico

10

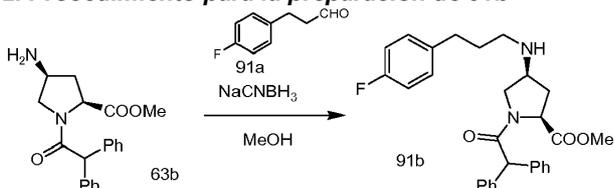
1. Procedimiento para la preparación de 91a



15

A una disolución del alcohol (1,0 g, 6,5 mmol) en DCM (20 mL) se añadieron Celite (1,5 g) y PCC (3,5 g, 16,2 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. La TLC (PE:EA=4:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se introdujo en una columna de sílice y se hizo pasar por ella DCM para dar 91a (0,8 g, 79%) como un aceite amarillo, que se utilizó directamente en el siguiente paso.

2. Procedimiento para la preparación de 91b

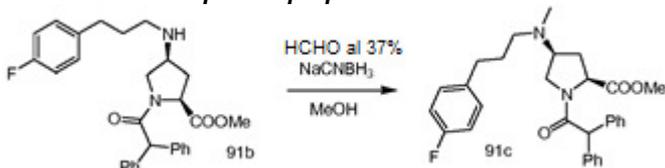


20

A una disolución de 63b (113 mg, 0,33 mmol) y 91a (41 mg, 0,27 mmol) en MeOH (10 mL) a 0°C en una atmósfera de N₂ se añadió una gota de AcOH y la mezcla se agitó durante 30 min. A continuación se añadió NaCNBH₃ (21 mg, 0,33 mmol), y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta TA y se agitó hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío* para dar 91b bruto (150 mg) como un aceite amarillo. La reacción se repitió en un lote más grande de 63b (509 mg, 1,5 mmol) y los productos brutos se combinaron y se purificaron mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH= de 50:1 a 20:1) para dar 91b (500 mg, 57%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,37 min; m/z calculado para C₂₉H₃₁FN₂O₃ [M+H]⁺ 475,2, encontrado [M+H]⁺ 475,3.

25

3. Procedimiento para la preparación de 91c

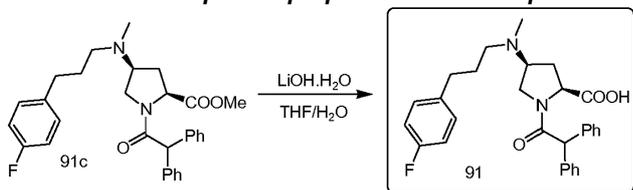


30

A una disolución de 91b (210 mg, 0,44 mmol) y formaldehído (disolución acuosa al 37%, 72 mg, 0,88 mmol) en MeOH (10 mL) a 0°C en una atmósfera de N₂ se añadieron 2 gotas de AcOH y la mezcla se agitó durante 30 min. A continuación se añadió NaCNBH₃ (56 mg, 0,88 mmol), y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta TA y se agitó hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se disolvió en EA (15 mL), se lavó con agua (10 mL), disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 mL), salmuera (15 mL) y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se eliminó *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH= de 100:1 a 50:1) para dar 91c (170 mg, 79%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent): Tr 3,76 min; m/z calculado para C₃₀H₃₃FN₂O₃ [M+H]⁺ 489,3, encontrado [M+H]⁺ 489,3.

35

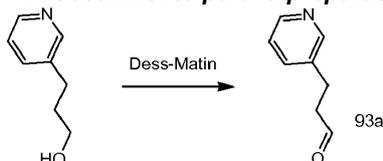
4. Procedimiento para la preparación del Compuesto 91



La hidrólisis de 91c (170 mg, 0,35 mmol) se realizó utilizando el procedimiento del Ejemplo 9, 3. con aproximadamente 3 equivalentes de LiOH.H₂O (44 mg, 1,04 mmol) a TA y la mezcla se agitó hasta el día siguiente, la TLC (MeOH:DCM=1:10) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío*, y el residuo se disolvió en agua (15 mL) y se lavó con Et₂O (10 mL x 2). La capa acuosa se acidificó a pH 2-3 con una disolución acuosa 3 M de HCl y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar 91 (90 mg, 54%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,52 min; m/z calculado para C₂₉H₃₁FN₂O₃ [M+H]⁺ 475,2, encontrado [M+H]⁺ 475,3. HPLC (214 y 254 nm): Tr 8,86 min.

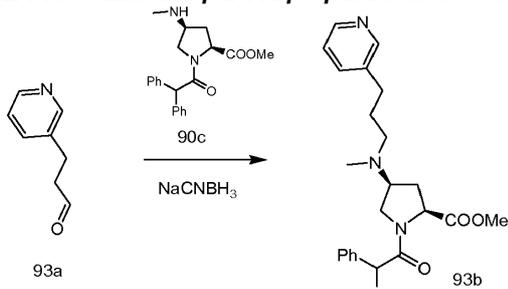
Ejemplo 32: Compuesto 93 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(metil(3-piridinil)propil)amino)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 93a



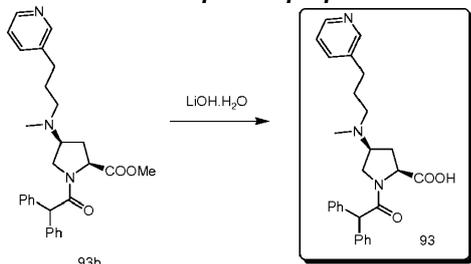
A una disolución de 3-(piridin-3-il)propan-1-ol (500 mg, 3,6 mmol) en DCM (10 mL) se añadió reactivo de Dess-Martin (1,7 g, 4,0 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. Se añadió agua (20 mL) y el sólido se eliminó por filtración. Las capas de filtrado se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM:MeOH= de 150:0 a 50:1) para dar 93a (200 mg, 40%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 0,58 min; m/z calculado para C₈H₉NO [M+H]⁺ 136,1, encontrado [M+H]⁺ 136,1.

2. Procedimiento para la preparación de 93b.



A una disolución de 93a (57 mg, 0,42 mmol) y 90c (100 mg, 0,28 mmol) en MeOH (10 mL) se añadieron 2 gotas de AcOH y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió NaCNBH₃ (27 mg, 0,42 mmol) y se continuó agitando a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, y el residuo se suspendió en agua (20 mL) y se extrajo con EA (15 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM:MeOH= de 100:1 a 50:1) para dar 93b (100 mg, 75%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 3,52 min; m/z calculado para C₂₉H₃₃N₃O₃ [M+H]⁺ 472,3, encontrado [M+H]⁺ 472,3.

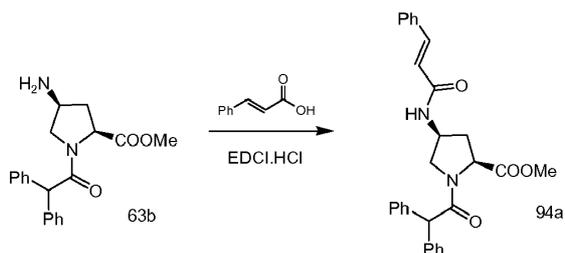
3. Procedimiento para la preparación del Compuesto 93



Una mezcla de 93b (100 mg, 0,21 mmol) y LiOH.H₂O (18 mg, 0,42 mmol) en THF/agua (6 mL/2 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío*, y el residuo se disolvió en agua (15 mL) y se lavó con éter (10 mL). La capa acuosa se acidificó a pH 5 con una disolución acuosa 3 M de HCl y se liofilizó para dar un sólido blanco, que se suspendió en DCM/MeOH y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 93 (70 mg, 74%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,59 min; m/z calculado para C₂₈H₃₁N₃O₃ [M+H]⁺ 458,2, encontrado [M+H]⁺ 458,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,33 min.

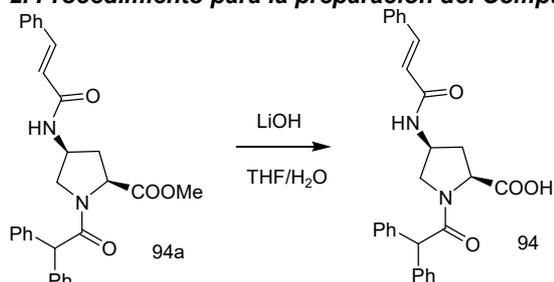
Ejemplo de referencia 33: Compuesto 94 ácido (2S,4S)-4-cinnamamido-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 94a



A una disolución de 63b (1,05 g, 3,1 mmol) y ácido cinnámico (0,46 g, 3,10 mmol) en DCM (40 mL) a TA en nitrógeno se añadió EDCI.HCl (0,65 g, 3,39 mmol) y la mezcla se agitó hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA= de 1:0 a 1:1) para dar 94a (1,28 g, 88%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,84 min; m/z calculado para C₂₉H₂₈N₂O₄ [M+H]⁺ 469,2, [M+Na]⁺ 491,2, encontrado [M+H]⁺ 469,2, [M+Na]⁺ 491,2.

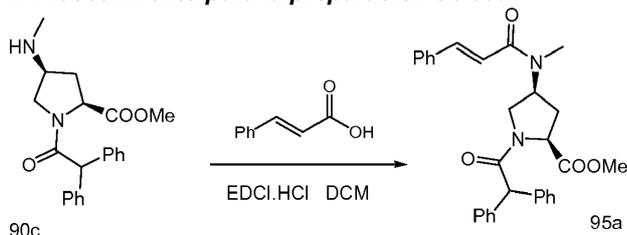
2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 94



A una mezcla de 94a (300 mg, 0,64 mmol) en THF/H₂O (15 mL/2 mL) se añadió LiOH.H₂O (81 mg, 1,92 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM: MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío* y el residuo se disolvió en agua H₂O (20 mL), se acidificó a pH 2-3 con una disolución acuosa 3 M de HCl y se extrajo con DCM (25 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 94 (286 mg, 98%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,71 min; m/z calculado para C₂₈H₂₆N₂O₄ [M+H]⁺ 455,2, encontrado [M+H]⁺ 455,2. HPLC (214 y 254 nm): Tr 9,08 min.

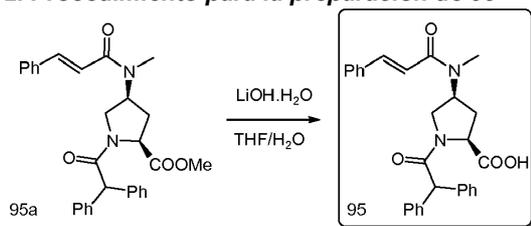
Ejemplo de referencia 34: Compuesto 95 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(N-metilcinnamamido)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 95a



A una disolución agitada de 90c (300 mg, 0,85 mmol) y ácido cinnámico (126 mg, 0,85 mmol) en DCM (15 mL) a TA en nitrógeno se añadió EDCI.HCl (180 mg, 0,94 mmol) y la mezcla se agitó hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 mL x 2), una disolución acuosa 0,5 M de HCl (15 mL x 2), salmuera (15 mL x 2), se secó con Na₂SO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA=2:1) para dar 95a (300 mg, 73%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,93 min; m/z calculado para C₃₀H₃₀N₂O₄ [M+H]⁺ 483,2, [M+Na]⁺ 505,2, encontrado [M+H]⁺ 483,2, [M+Na]⁺ 505,2.

2. Procedimiento para la preparación de 95

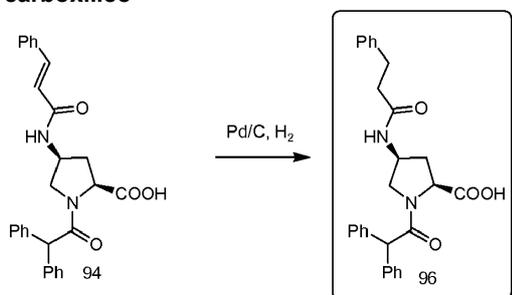


A una disolución agitada de 95a (300 mg, 0,62 mmol) en THF/agua (15 mL/2 mL) se añadió LiOH.H₂O (78 mg, 1,87 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM: MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío* y el residuo se disolvió en agua (20 mL). La disolución se acidificó

a pH=3~4 con una disolución acuosa 3 M de HCl y se extrajo con EA (15 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 95 (270 mg, 93%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,88 min; m/z calculado para C₂₉H₂₈N₂O₄ [M+H]⁺ 469,2, [M+Na]⁺ 491,2, encontrado [M+H]⁺ 469,2, [M+Na]⁺ 491,2. HPLC (214 y 254 nm): Tr 9,12 min.

5

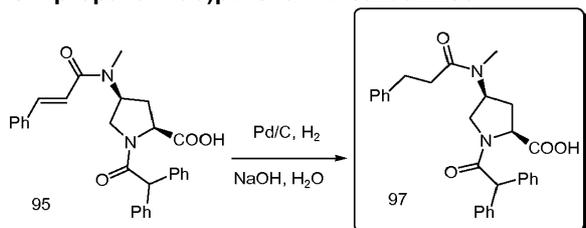
Ejemplo de referencia 35: Compuesto 96 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(3-fenilpropanamido)pirrolidin-2-carboxílico



A una disolución de 94 (170 mg, 0,37 mmol) en EA (30 mL) se añadió Pd/C al 10% (20 mg) y la mezcla se agitó a TA en una atmósfera de H₂ (presión de 1 atm) hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para dar 96 (150 mg, 88%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,80 min; m/z calculado para C₂₈H₂₈N₂O₄ [M+H]⁺ 457,2, [M+Na]⁺ 479,2, encontrado [M+H]⁺ 457,2, [M+Na]⁺ 479,2. HPLC (214 y 254 nm): Tr 9,06 min.

10

Ejemplo de referencia 36: Compuesto 97 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(N-metil-3-fenilpropanamido)pirrolidin-2-carboxílico

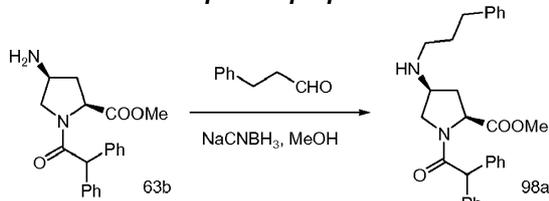


A una mezcla de 95 (80 mg, 0,17 mmol) y Pd/C al 10% (20 mg) en H₂O (20 mL) se añadió NaOH (10 mg, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó a TA en una atmósfera de H₂ (presión de 1 atm) hasta el día siguiente, el análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró y el filtrado se acidificó a pH=3~4 con una disolución acuosa 3 M de HCl y se extrajo con EA (10 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL x 2), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron *al vacío*. El residuo se recristalizó en Et₂O para dar 97 (15 mg, 19%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,86 min; m/z calculado para C₂₉H₃₀N₂O₄ [M+H]⁺ 471,2, [M+Na]⁺ 493,2, encontrado [M+H]⁺ 471,2, [M+Na]⁺ 493,2. HPLC (214 y 254 nm): Tr 9,12 min.

20

Ejemplo de referencia 37: Compuesto 98 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(N-3-fenilpropil)-acetamido)pirrolidin-2-carboxílico

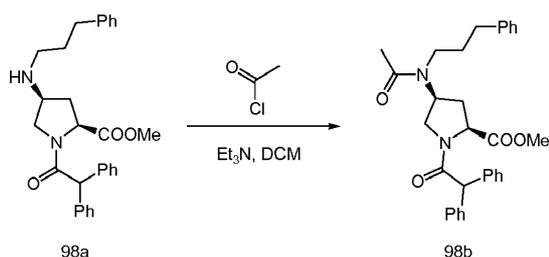
1. Procedimiento para la preparación de 98a



A una disolución de 63b (500 mg, 1,5 mmol) y 3-fenilpropanal (161 mg, 1,2 mmol) en MeOH (10 mL) a TA se añadió AcOH (2 gotas) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C, se añadió NaCNBH₃ (113 mg, 1,8 mmol) y se continuó agitando a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del MeOH se eliminó *al vacío*, y el residuo se repartió entre agua (20 mL) y EA (15 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo además con EA (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH= de 100:1 a 50:1) para dar 98a (320 mg, 58%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 3,46 min; m/z calculado para C₂₉H₃₄N₂O₃ [M+H]⁺ 457,3, encontrado [M+H]⁺ 457,3.

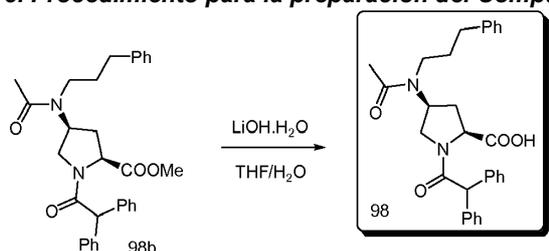
30

2. Procedimiento para la preparación de 98b



5 A una disolución de 98a (150 mg, 0,33 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C se añadió Et₃N (40 mg, 0,4 mmol) seguida de cloruro de acetilo (28 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó entonces a TA durante 15 min, la TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se lavó con salmuera (10 mL x 2) y la capa orgánica se concentró *al vacío*. La purificación mediante cromatografía en columna (PE:EA = de 4:1 a 1:1) dio 98b (130 mg, 79%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 3,89 min; m/z calculado para C₃₁H₃₄N₂O₄ [M+Na]⁺ 521,25, encontrado [M+Na]⁺ 521,3.

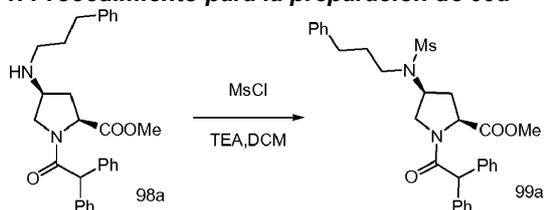
3. Procedimiento para la preparación del Compuesto 98



10 La hidrólisis de 98b (130 mg, 0,26 mmol) se realizó como se describe en el Ejemplo 5, 3. utilizando 3 equivalentes de LiOH.H₂O (32 mg, 0,78 mmol) para dar 98 (100 mg, 80%) como un sólido amarillo claro. LC-MS (Agilent): Tr 3,85 min; m/z calculado para C₃₀H₃₂N₂O₄ [M+H]⁺ 485,25, encontrado [M+H]⁺ 485,3. HPLC (214 y 254 nm): Tr 9,19 min.

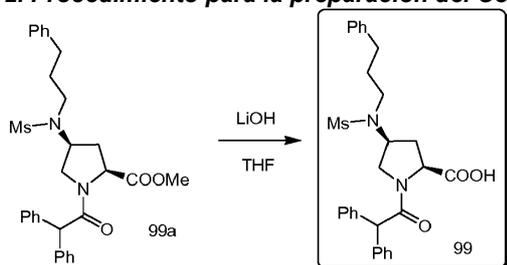
Ejemplo de referencia 38: Compuesto 99 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(N-(3-fenilpropil)metilsulfonamido)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 99a



20 A una mezcla enfriada de 98a (150 mg, 0,33 mmol) en DCM (5 mL) y TEA (40 mg, 0,4 mmol) a 0 °C, se añadió MsCl (41 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 min. La TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que 99a había desaparecido y la mezcla se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó *al vacío*. La mezcla resultante se purificó mediante columna de sílice (PE:EA= de 4:1 a 2:1) para dar 99a (140 mg, 79%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,86 min; m/z calculado para C₃₀H₃₄N₂O₅S [M+H]⁺ 535,24, encontrado [M+H]⁺ 535,3.

2. Procedimiento para la preparación del Compuesto 99



25 La hidrólisis de 99a (140 mg, 0,26 mmol) se realizó como se describe en el Ejemplo 25, 3. con aproximadamente 3 equivalentes de LiOH.H₂O (33 mg, 0,79 mmol). El precipitado se recogió mediante un filtro, se lavó con agua (5 mL x 2), se secó a 50°C hasta el día siguiente para dar 99 (120 mg, 88%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,87 min; m/z calculado para C₂₉H₃₂N₂O₅S [M+H]⁺ 521,2, [M+Na]⁺ 543,2, encontrado [M+H]⁺ 521,3, [M+Na]⁺ 543,2. HPLC (214 y 254 nm): Tr 9,15 min.

Ejemplo 39: Compuesto 100 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(5-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-2-carboxílico

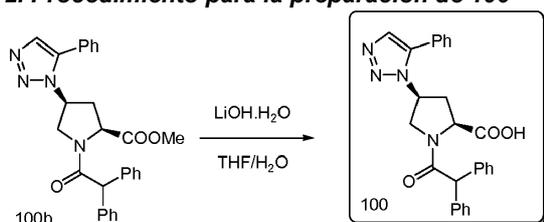
1. Procedimiento para la preparación de 100b



5

Una mezcla de 100a (100 mg, 0,27 mmol), fenilacetileno (42 mg, 0,41 mmol) y $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{COD})\text{Cl}$ (10 mg, 0,027 mmol) en tolueno (5 mL) se calentó a 80°C en una atmósfera de N_2 hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió hasta TA, se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA= de 1:0 a 1:1) para dar 100b (130 mg, 100%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,80 min; m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 489,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 489,2.

2. Procedimiento para la preparación de 100



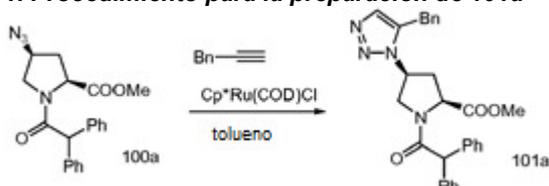
10

A una mezcla de 100b (130 mg, 0,28 mmol) en THF/agua (10 mL/1,5 mL) se añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (35 mg, 0,84 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM: MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío* y el residuo se disolvió en agua (15 mL). La mezcla acuosa se acidificó a pH=5-6 con una disolución acuosa 3 M de HCl y se extrajo con DCM (20 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 100 (120 mg, 95%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,87 min; m/z calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 475,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 475,2. HPLC (214 y 254 nm): Tr 8,98 min.

15

Ejemplo 40: Compuesto 101 ácido (2S,4S)-4-(5-bencil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 101a

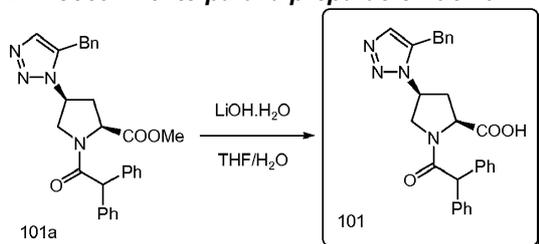


20

Una mezcla de 100a (100 mg, 0,27 mmol), 1-(prop-2-ynil)benceno (48 mg, 0,41 mmol) y $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{COD})\text{Cl}$ (10 mg, 0,027 mmol) en tolueno (5 mL) se calentó a 80°C en una atmósfera de N_2 hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La reacción se enfrió hasta TA y se concentró *al vacío* para dar 140 mg de producto bruto. La reacción se repitió, y los dos lotes de producto bruto se combinaron y se purificaron mediante cromatografía en columna (PE:EA= de 1:0 a 1:1) para dar 101a (230 mg, 88%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,89 min; m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 481,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 503,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 481,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 503,2.

25

2. Procedimiento para la preparación de 101



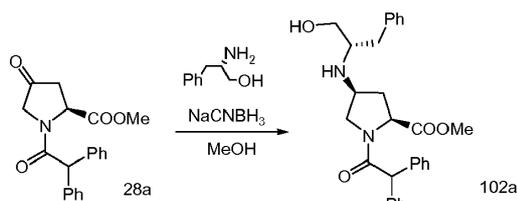
30

La hidrólisis de 101a (230 mg, 0,48 mmol) se realizó como se describe en el Ejemplo 39, 2. utilizando aproximadamente 3 equivalentes de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (64 mg, 1,53 mmol) para dar 101 (190 mg, 97%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,82 min; m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 489,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 489,2. HPLC (214 y 254 nm): Tr 9,00 min.

35

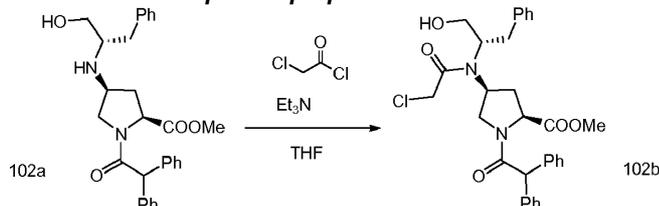
Ejemplo 41: Compuesto 102 ácido (2S,4S)-4-((S)-3-bencil-5-oxomorfolino)-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 102a.



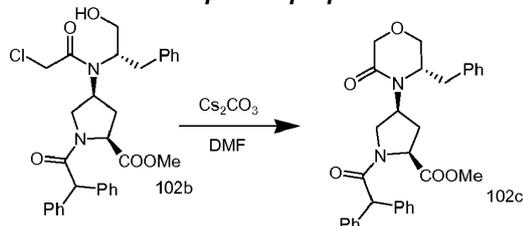
A una disolución de 28a (980 mg, 2,90 mmol) y L-fenilglicinol (483 mg, 3,20 mmol) en MeOH (20 mL) a TA en N₂ se añadió AcOH (una gota) y la mezcla se agitó durante 1 h después se enfrió hasta 0°C. Se añadió NaCNBH₃ (219 mg, 3,49 mmol), y la mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, y el residuo se disolvió en agua (20 mL) y se extrajo con DCM (25 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 mL x 2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:EA= de 3:1 a 1:1) para dar 102a (395 mg, 29%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,47 min; m/z calculado para C₂₉H₃₂N₂O₄ [M+H]⁺ 473,3, encontrado [M+H]⁺ 473,3.

2. Procedimiento para la preparación de 102b.



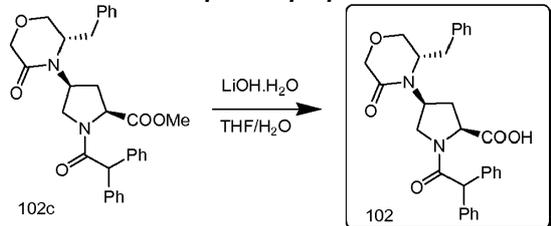
A una disolución agitada de 102a (385 mg, 0,83 mmol) y Et₃N (101 mg, 1,00 mmol) en THF (15 mL) a 0°C se añadió cloruro de cloroacetilo (95 mg, 0,83 mmol), y la mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío* y el residuo se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EA (15 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA= de 10:1 a 3:2) para dar 102b (190 mg, 43%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,83 min; m/z calculado para C₃₁H₃₃N₂O₅ [M+H]⁺ 549,2, [M+Na]⁺ 571,2, encontrado [M+H]⁺ 549,2, [M+Na]⁺ 571,2.

3. Procedimiento para la preparación de 102c

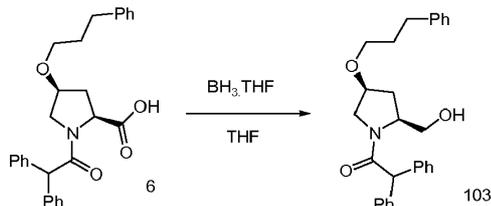


Una mezcla agitada de 102b (160 mg, 0,30 mmol) y Cs₂CO₃ (151 mg, 0,46 mmol) en DMF (15 mL) se calentó hasta 90 °C en una atmósfera de N₂ durante 4 h, la TLC (PE:EA=1:2) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió hasta TA, se vertió en hielo-agua (100 mL) y se extrajo con EA (20 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 102c (100 mg, 67%) como un sólido amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 3,94 min; m/z calculado para C₃₁H₃₂N₂O₅ [M+H]⁺ 512,2, [M+Na]⁺ 535,2, encontrado [M+H]⁺ 512,2, [M+Na]⁺ 535,2.

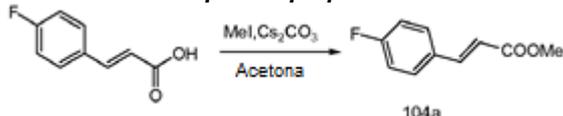
4. Procedimiento para la preparación de 102



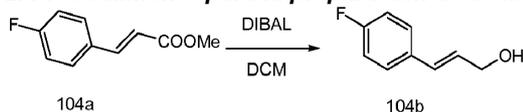
A una disolución de 102c (100 mg, 0,20 mmol) en THF/agua (10 mL/2 mL) se añadió LiOH·H₂O (25 mg, 0,59 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM: MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío*, y el residuo se disolvió en agua (10 mL) y se lavó con Et₂O. La capa acuosa se acidificó a pH 4~5 con una disolución acuosa 3 M de HCl y se extrajo con DCM (15 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 mL x 2), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 102 (28 mg, 29%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 4,03 min; m/z calculado para C₂₉H₂₈N₄O₃ [M+H]⁺ 499,2, encontrado [M+H]⁺ 499,2. HPLC (214 y 254 nm): Tr 9,14 min.

Ejemplo de referencia 42: Compuesto 103 1-((2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-(3-fenilpropoxi)pirrolidin-1-il)-difenilacetato

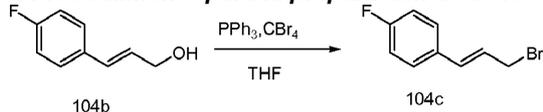
5 A una disolución del Compuesto 6 (400 mg, 0,9 mmol) en THF (10 mL) a -10°C en N_2 se añadió $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (disolución 1,0 M en THF, 1,0 mL, 1,0 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a -10°C durante 1 h, la TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que no había reacción. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 30 min, la TLC mostró que la mayor parte del material de partida seguía presente. Se añadió más $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (disolución 1,0 M en THF, 0,9 mL, 0,9 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió hasta 0°C , se desactivó con MeOH, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (20 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , una disolución acuosa 1 M de HCl, salmuera y se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA= de 10:1 a 5:1) seguida de HPLC preparativa para dar 103 (30 mg, 7%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 4,02 min; m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430,3, $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ 881,5, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430,3, $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ 881,5. HPLC (214 y 254 nm): Tr 9,42 min.

Ejemplo 43: Compuesto 104 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(3-(4-fluorofenil)propoxi)pirrolidin-2-carboxílico**1. Procedimiento para la preparación de 104a**

20 A una disolución de ácido 4-fluorocinnámico (2,0 g, 12 mmol) en acetona (30 mL) se añadió Cs_2CO_3 (4,7 g, 14,4 mmol) y yodometano (2,5 g, 18 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 3 h, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, y el residuo se repartió entre agua (30 mL) y DCM (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró *al vacío* para dar 104a (1,9 g, 90%) como un sólido amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 3,85 min; m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 180,1, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 180,1.

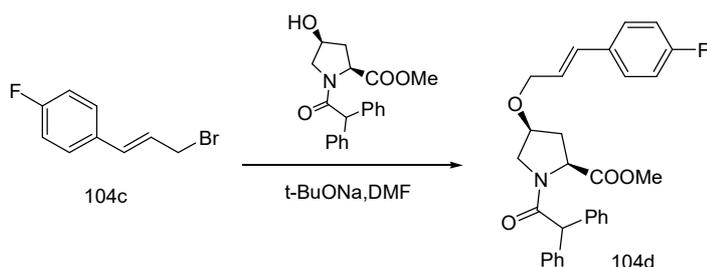
2. Procedimiento para la preparación de 104b

30 A una disolución de 104a (1,9 g, 10,0 mmol) en DCM (20 mL) a -65°C en N_2 se añadió DIBAL-H (disolución 1,2 M en tolueno, 10,0 mL, 12,0 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a -65°C durante 1 h, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que la reacción era incompleta. Se añadió más DIBAL-H (disolución 1,2 M en tolueno, 8,3 mL, 10,0 mmol) y se continuó agitando durante 30 min, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que algo del material de partida seguía estando presente. Se añadió más DIBAL-H (disolución 1,2 M en tolueno, 2,5 mL, 3,0 mmol) y se continuó agitando durante 30 min, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se dejó calentar hasta -10°C y se desactivó con una disolución acuosa 2,5 M de NaOH (2,5 eq) a continuación agua (50 mL). Se añadió DCM (30 mL) y el precipitado resultante se eliminó por filtración. El filtrado se recogió y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (30 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 104b (1,4 g, 93%) como un sólido blanquecino.

3. Procedimiento para la preparación de 104c

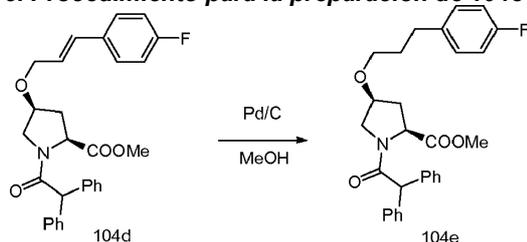
40 A una suspensión agitada de 104b (0,7 g, 4,6 mmol) en THF (10 mL) se añadieron PPh_3 (1,4 g, 5,5 mmol) y CBr_4 (2,3 g, 6,9 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 1 h, la TLC (PE: EA=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (100% de PE) para dar 104c (0,9 g, 90%) como un aceite amarillo.

4. Procedimiento para la preparación de 104d



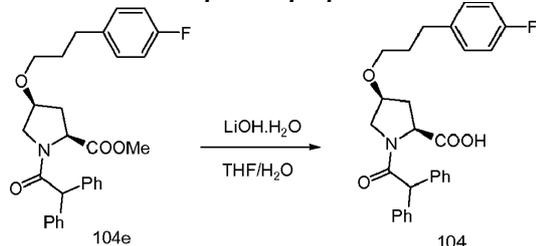
A una disolución agitada de 104c (353 mg, 1,6 mmol) y 2e (380 mg, 1,1 mmol) en DMF (10 mL) -45°C se añadió *t*-BuONa (108 mg, 1,1 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a -40°C durante 1,5 h, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La reacción se desactivó con AcOH y después se dejó calentar hasta -10°C . Se añadió agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con EA (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 10:1 a 5:1) para dar 104d (110 mg, 21%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 4,05 min; m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474,2.

5. Procedimiento para la preparación de 104e



A una disolución agitada de 104d (110 mg, 0,23 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió Pd/C al 10% (11 mg) y la mezcla se agitó a TA en una atmósfera de H_2 (1 atm) hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para dar 104e (100 mg, 90%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent): Tr 4,08 min; m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{FNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476,2.

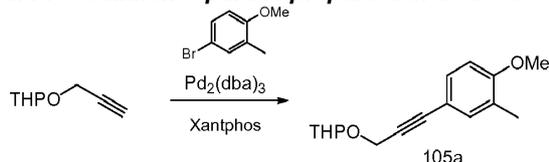
6. Procedimiento para la preparación de 104



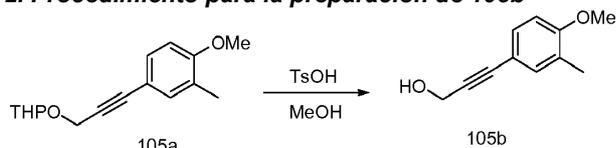
A una mezcla de 104e (100 mg, 0,2 mmol) en THF/agua (8 mL/3 mL) se añadió LiOH.H₂O (26 mg, 0,6 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA= 2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío*, y el residuo se disolvió en agua (15 mL) y se lavó con Et₂O (15 mL). Se añadió DCM (15 mL) y la capa acuosa se acidificó a pH 2-3 con una disolución acuosa 1 M de HCl. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además con DCM (15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 104 (60 mg, 65%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,96 min; m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{FNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462,2. HPLC (214 y 254 nm): Tr 9,34 min.

Ejemplo 44: Compuesto 105 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-((3-(4-metoxi-3-metilfenil)prop-2-in-1-il)(metil)amino)pirrolidin-2-carboxílico

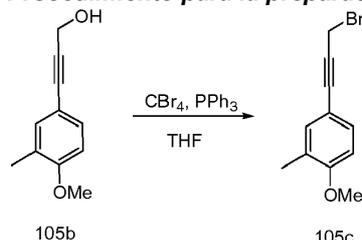
1. Procedimiento para la preparación de 105a



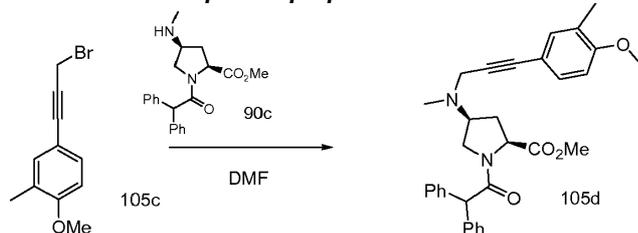
Una mezcla de 2-(prop-2-inilo)tetrahidro-2H-pirano (1,4 g, 10,0 mmol), Cs_2CO_3 (4,8 g, 15,0 mmol), 4-bromo-1-metoxi-2-metilbenceno (2,0 g, 10,0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (180 mg, 0,2 mmol) y Xantphos (100 mg, 0,17 mmol) en MeCN (30 mL) se agitó a 80°C en una atmósfera de N_2 hasta el día siguiente. La TLC (PE:EA=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió hasta TA, se añadió agua (50 mL) y se extrajo con EA (30 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA= de 1:0 a 50:1) para dar 105a (450 mg, 17%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 4,49 min; m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 261,1, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 283,1, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 261,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 283,1.

2. Procedimiento para la preparación de 105b

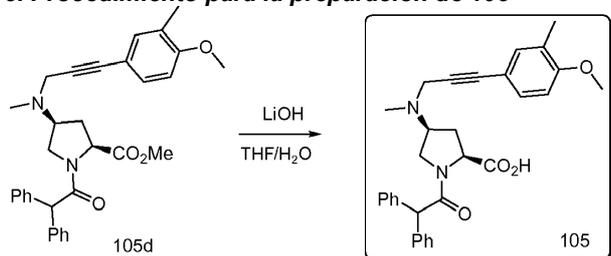
A una disolución agitada de 105a (450 mg, 1,7 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió TsOH.H₂O (5 mg, 0,03 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que algo de material de partida seguía estando presente. Se añadió más TsOH.H₂O (5 mg, 0,03 mmol) y se continuó agitando a TA durante 24 h, la TLC mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del MeOH se eliminó *al vacío*, y el residuo se repartió entre agua (30 mL) y EA (20 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además EA (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 105b (330 mg, >100%) como un aceite amarillo, que se utilizó directamente en el siguiente paso. LC-MS (Agilent): Tr 3,56 min; m/z calculado para C₁₁H₁₂O₃ [M+H]⁺ 177,1, [M+Na]⁺ 199,1, encontrado [M+H]⁺ 177,1, [M+Na]⁺ 199,1.

3. Procedimiento para la preparación de 105c

A una suspensión agitada de 105b (320 mg, 1,8 mmol) en THF (10 mL) se añadieron PPh₃ (518 mg, 1,9 mmol) y CBr₄ (782 mg, 2,4 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 4 h, la TLC (PE:EA=4:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (100% de PE) para dar 105c (400 mg, 93%) como un aceite amarillo.

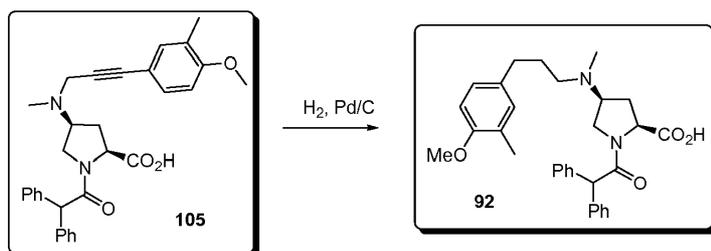
4. Procedimiento para la preparación de 105d

A una disolución de 105c (350 mg, 1,0 mmol) y 105c (353 mg, 1,48 mmol) en DMF (10 mL) se añadió Cs₂CO₃ (480 mg, 1,48 mmol), y la mezcla se calentó a 60°C durante 4 h, la TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que la mayor parte de 90c se había consumido. La mezcla se enfrió hasta TA, se vertió en hielo-agua (100 mL) y se extrajo con EA (30 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA= de 5:1 a 2:1) para dar 105d (250 mg, 49%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 4,07 min; m/z calculado para C₃₂H₃₄N₂O₄ [M+H]⁺ 511,3, encontrado [M+H]⁺ 511,3.

5. Procedimiento para la preparación de 105

La hidrólisis de 105d (250 mg, 0,49 mmol) se realizó como se describe en el Ejemplo 9, 3. con 3 equivalentes de LiOH.H₂O (62 mg, 1,47 mmol). Tras la acidificación, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además con DCM (20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 105 (200 mg, 82%) como un sólido amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 3,89 min; m/z calculado para C₃₁H₃₂N₂O₄ [M+H]⁺ 497,2, encontrado [M+H]⁺ 497,3. HPLC (214 y 254 nm): Tr 9,09 min.

Ejemplo 45: Compuesto 92 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-((3-(4-metoxi-3-metilfenil)propil)(metil)amino)pirrolidin-2-carboxílico

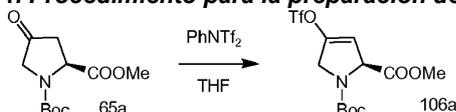


5

Una mezcla del Compuesto 105 (140 mg, 0,28 mmol) y Pd/C al 10% (14 mg) en EA (10 mL) se agitó a 30°C en una atmósfera de H₂ (1 atm) hasta el día siguiente, el análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 92 (30 mg, 21%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,84 min; m/z calculado para C₃₁H₃₆N₂O₄ [M+H]⁺ 501,3, encontrado [M+H]⁺ 501,3. HPLC (214 y 254 nm): Tr 8,99 min.

Ejemplo 46: Compuesto 106 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(4-fenilbutil)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 106a

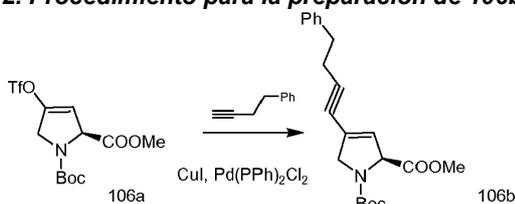


10

A una disolución de 65a (500 mg, 2,05 mmol) en THF (5 mL) a -65°C se añadió LiHMDS (disolución 1 M en THF, 2,26 mL, 2,26 mmol) y la mezcla se agitó a -65°C durante 0,5 h. A continuación se añadió una disolución de PhNTf₂ (807 mg, 2,26 mmol) en THF (1 mL) lentamente, y se continuó agitando a -65°C durante 3 h antes de dejar calentar hasta -30°C y se agitó durante 2 h más. La mezcla se dejó calentar entonces hasta TA y se agitó hasta el día siguiente, la TLC (PE: EA=1:1) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La reacción se desactivó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, y después se repartió entre EA y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 4:1) para dar 106a (400 mg, 52%) como un aceite incoloro espeso.

15

2. Procedimiento para la preparación de 106b

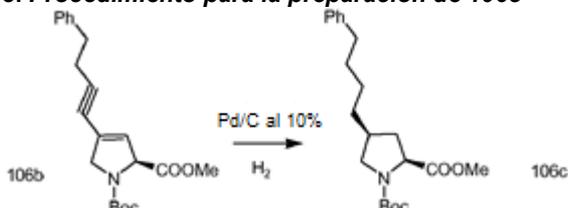


20

A una disolución de 106a (250 mg, 0,66 mmol) en THF (5 mL) a TA en N₂ se añadieron 1-(but-3-inil)benzene (104 mg, 0,80 mmol), DIPEA (425 mg, 3,30 mmol), CuI (13 mg, 0,068 mmol) y Pd(PPh)₂Cl₂ (21 mg, 0,033 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 3 h, la TLC (PE:EA=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se repartió entre salmuera (20 mL) y EA (20 mL), y la capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 20:1) para dar 106b (120 mg, 51%) como un aceite amarillo y una fracción impura de 106b (40 mg). LC-MS (Agilent): Tr 4,42 min; m/z calculado para C₂₁H₂₅NO₄[M+Na]⁺ 378,2, [M-*t*-Bu]⁺ 300,1, encontrado [M+Na]⁺ 378,2, [M-*t*-Bu]⁺ 300,1.

25

3. Procedimiento para la preparación de 106c

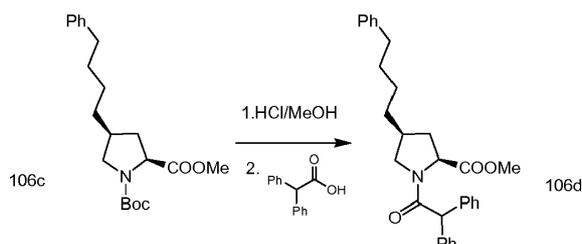


30

A una disolución de 106b (170 mg, 0,48 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió Pd/C al 10% (20 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ (1 atm) a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE: EA=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para dar 106c (160 mg, 94%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent): Tr 4,48 min; m/z calculado para C₂₁H₃₁NO₄ [M+Na]⁺ 384,2, [M-*t*-Bu]⁺ 306,2, [M-boc]⁺ 262,2, encontrado [M+Na]⁺ 384,2, [M-*t*-Bu]⁺ 306,2, [M-boc]⁺ 262,2.

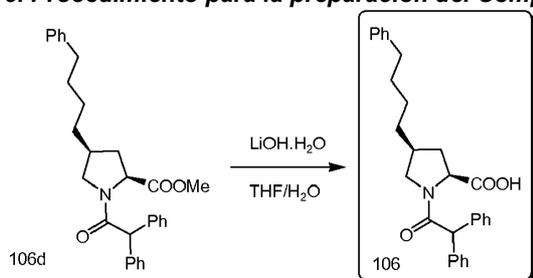
35

4. Procedimiento para la preparación de 106d



Una disolución de 106c (160 mg, 0,44 mmol) en una disolución 4 M de HCl/MeOH (5 mL) se agitó a TA durante 3 h, la TLC (PE:EA=4:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en agua (15 mL), se basificó a pH 7-8 con K_2CO_3 y se extrajo con DCM (15 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar el producto (90 mg) como un aceite amarillo. El análisis por RMN reveló que la relación *cis/trans* era de ~6,1:1. A una disolución de la amina desprotegida (90 mg) en DCM (10 mL) se añadieron ácido difenilacético (90 mg, 0,44 mmol) y EDCI.HCl (95 mg, 0,49 mmol), y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 4:1) para dar 106d (120 mg, 59%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent): Tr 4,54 min; m/z calculado para $C_{30}H_{33}NO_3$ $[M+H]^+$ 455,2, encontrado $[M+H]^+$ 455,2.

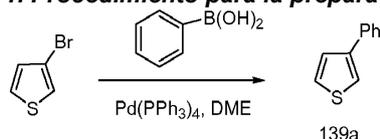
5. Procedimiento para la preparación del Compuesto 106



La hidrólisis de 106d (120 mg, 0,26 mmol) se realizó como se describe en el Ejemplo de referencia 53, 2. con aproximadamente 3 equivalentes de $LiOH.H_2O$ (33 mg, 0,79 mmol). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL x 2), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 106 (110 mg, 94%) como una goma incolora. LC-MS (Agilent): Tr 4,55 min; m/z calculado para $C_{29}H_{31}NO_3$ $[M+H]^+$ 442,2, encontrado $[M+H]^+$ 442,2. HPLC (214 y 254 nm): Tr 9,62 min.

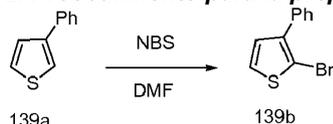
20 Ejemplo de referencia 47: Compuesto 139 ácido (S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(3-feniltiofen-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 139a



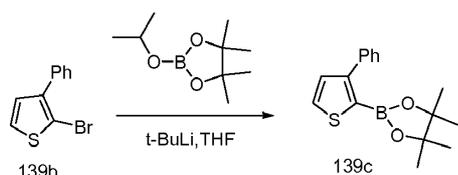
A una disolución de 3-bromotiofeno (15,0 g, 92 mmol) y ácido fenilborónico (16,8 g, 138 mmol) en DME (150 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_4$, (1,0 g, 0,87 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo hasta el día siguiente una atmósfera de N_2 , la TLC (PE) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió hasta TA, se lavó con salmuera (100 mL), se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE) para dar 139a (4,0 g, 27%) como un sólido amarillo claro, que se utilizó directamente en el siguiente paso.

30 2. Procedimiento para la preparación de 139b



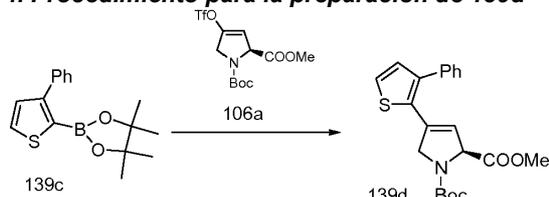
A una disolución agitada de 139a (2,0 g, 12,5 mmol) en DMF (40 mL) a 0°C en N_2 se añadió una disolución de NBS (2,43 g, 13,7 mmol) en DMF (20 mL) gota a gota y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, el análisis por TLC (hexano) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se vertió en agua (300 mL), se extrajo con EA (50 mL x 2) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (40 mL), salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 139b (3,0 g, 100%) como un aceite amarillo.

3. Procedimiento para la preparación de 139c



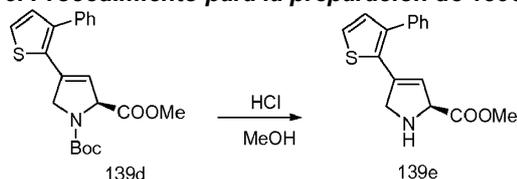
A una disolución agitada de 139b (1,0 g, 4,2 mmol) en THF (20 mL) a -70°C , en N_2 se añadió *t*-BuLi (disolución 1,3 M en hexano, 3,5 mL, 4,6 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a -70°C durante 2 h. Se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (950 mg, 5,1 mmol) gota a gota y se continuó agitando a -70°C durante 3 h más. La mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 1 h más, la TLC (PE) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió hasta 0°C , se añadió agua (30 mL) y se extrajo con EA (20 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA= de 1:0 a 50:1) para dar 139c (700 mg, 58%) como un sólido amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 4,64 min; m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287,1, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 309,1, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287,1, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 309,1.

4. Procedimiento para la preparación de 139d



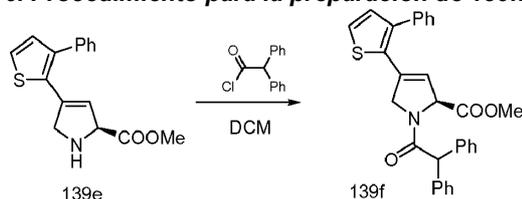
A una mezcla de 139c (515 mg, 1,8 mmol) y 106a (675 mg, 1,8 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió una disolución acuosa 2 M de Na_2CO_3 (2,7 mL, 5,4 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (104 mg, 0,09 mmol, 5% mol), y la mezcla se calentó a 105°C hasta el día siguiente en una atmósfera de N_2 , la TLC (PE:EA=10:1) mostró que la mayor parte de los materiales de partida se habían consumido. La mezcla se enfrió hasta TA, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (15 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se concentraron *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (de PE a PE:EA=40:1) para dar 139d (600 mg, 86%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 4,60 min; m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}-100]^+$ 286,1, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 408,1, $[\text{M}-56]^+$ 330,1, encontrado $[\text{M}-100]^+$ 286,1, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 408,1, $[\text{M}-56]^+$ 330,1

5. Procedimiento para la preparación de 139e



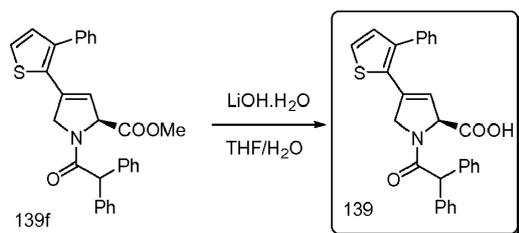
Se disolvió 139d (600 mg, 1,56 mmol) en una disolución 4 M de HCl/MeOH (15 mL) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del MeOH se eliminó *al vacío*, y el residuo se diluyó con agua (20 mL) y se lavó con Et_2O (15 mL x 2). La capa acuosa se basificó a pH 8 con una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM (15 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA= de 15:1 a 5:1) para dar 139e (170 mg, 38%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 3,51 min; m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 286,1, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 286,1.

6. Procedimiento para la preparación de 139f.



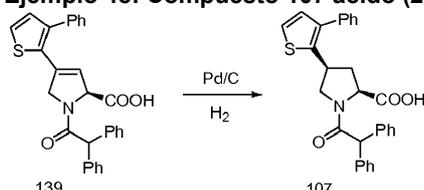
A una disolución de 139e (160 mg, 0,56 mmol) y Et_3N (85 mg, 0,84 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C se añadió una disolución de cloruro de difenilacetilo (155 mg, 0,67 mmol) en DCM (2 mL) y la mezcla se agitó a TA durante 15 min, la TLC (PE:EA=4:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA= de 15:1 a 8:1) para dar 139f (130 mg, 48%) como un sólido amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 4,37 min; m/z calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480,2.

7. Procedimiento para la preparación de 139



A una mezcla de 139f (130 mg, 0,27 mmol) en THF/agua (6 mL/2 mL) se añadió LiOH.H₂O (23 mg, 0,54 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE: EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío* y el residuo se repartió entre agua (15 mL) y DCM (15 mL), y la fase acuosa se acidificó a pH 2-3 con una disolución acuosa 1 M de HCl. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 139 (100 mg, 80%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 4,43 min; m/z calculado para C₂₉H₂₃NO₃S [M+H]⁺ 466,1 encontrado [M+H]⁺ 466,1. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 9,46 min.

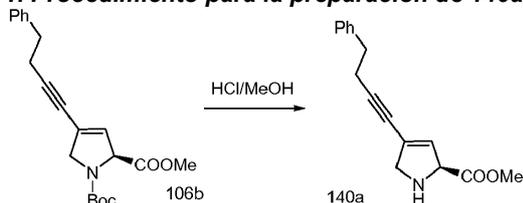
10 **Ejemplo 48: Compuesto 107 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(3-feniltiofen-2-il)-pirrolidin-2-carboxílico**



Una mezcla de 139 (60 mg, 0,13 mmol) y Pd/C al 10% (6 mg) en MeOH (10 mL) se agitó a TA en una atmósfera de H₂ (1 atm) hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 107 (15 mg, 25%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 4,51 min; m/z calculado para C₂₉H₂₅NO₃S [M+H]⁺ 468,1 encontrado [M+H]⁺ 468,1. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 9,44 min.

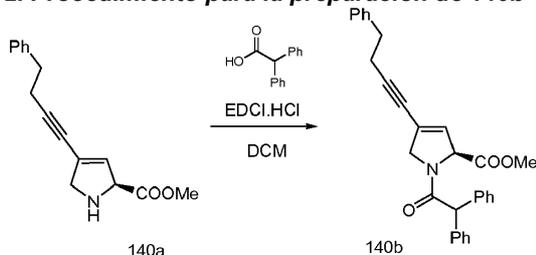
20 **Ejemplo de referencia 49: Compuesto 140 ácido (S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(4-fenilbut-1-in-1-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxílico**

1. Procedimiento para la preparación de 140a



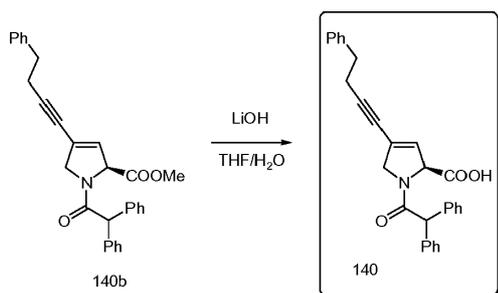
Se disolvió 106b (40 mg, 0,089 mmol) en una disolución 4 M de HCl/MeOH (5 mL) a TA y la mezcla se agitó durante 4 h, la TLC (PE:EA=4:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, y el residuo se disolvió en agua (20 mL) y se lavó con éter (15 mL). Se añadió DCM (15 mL) y la capa acuosa se basificó a pH 8 con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 140a (30 mg, 98%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 3,55 min; m/z calculado para C₁₆H₁₇NO₂ [M+H]⁺ 256,04, encontrado [M+H]⁺ 256,1.

2. Procedimiento para la preparación de 140b



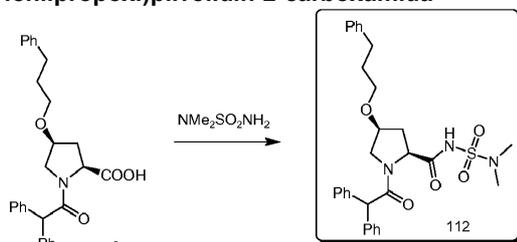
A una disolución de 140a (30 mg, 0,11 mmol) y ácido difenilacético (25 mg, 0,11 mmol) en DCM (5 mL) a TA se añadió EDCI.HCl (32 mg, 0,16 mmol), y la mezcla se agitó hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La mezcla se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 4:1) para dar 140b (40 mg, 81%) como un sólido amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 4,52 min; m/z calculado para C₃₀H₂₇NO₃ [M+H]⁺ 450,2, encontrado [M+H]⁺ 450,2.

3. Procedimiento para la preparación de 140



La hidrólisis de 140b (40 mg, 0,089 mmol) se realizó como se describe en el Ejemplo 9, 3. con aproximadamente 2 equivalentes de LiOH.H₂O (7 mg, 0,18 mmol). Tras la acidificación, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 140 (10 mg, 26%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,95 min; m/z calculado para C₂₉H₂₅NO₃ [M+H]⁺ 436,2, encontrado [M+H]⁺ 436,2. HPLC (214 y 254 nm): Tr 9,49 min.

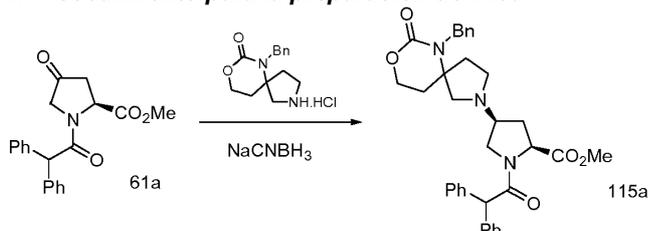
Ejemplo de referencia 50: Compuesto 112 (2S,4S)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(3-fenilpropoxi)pirrolidin-2-carboxamida



A una disolución del Compuesto 6 (50 mg, 0,11 mmol) y N,N-dimetilsulfamida (15 mg, 0,12 mmol) en DCM (1 mL) se añadió DCC (27 mg, 0,13 mmol) y la mezcla se agitó en un matraz sellado a TA hasta el día siguiente, el análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido. Se añadieron DCM (5 mL) y PE (3 mL) a la mezcla, y el sólido blanco se eliminó por filtración. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 112 (15 mg, 25%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,25 min; m/z calculado para C₃₀H₃₅N₃O₅S [M+H]⁺ 550,2, encontrado [M+H]⁺ 550,3. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 9,27 min.

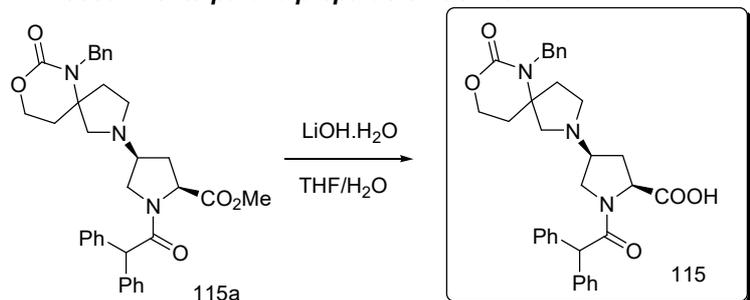
Ejemplo de referencia 51: Compuesto 115 ácido (2S,4S)-4-(6-bencil-7-oxa-2,6-diazaespiro[4,5]decan-2-il)-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 115a



A una disolución de 61a (142 mg, 0,42 mmol) y clorhidrato de 6-bencil-8-oxa-2,6-diazaespiro[4.5]decan-7-ona (100 mg, 0,42 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió Et₃N (43 mg, 0,42 mmol) seguida de 2 gotas de AcOH y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió NaCNBH₃ (40 mg, 0,63 mmol) y se continuó agitando a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM: MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH= de 100:1 a 50:1) para dar 115a (100 mg, 42%) como un sólido amarillo claro. LC-MS (Agilent): Tr 3,96 min; m/z calculado para C₃₄H₃₇N₃O₅ [M+H]⁺ 568,3, encontrado [M+H]⁺ 568,3.

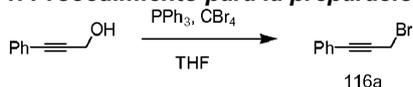
2. Procedimiento para la preparación de 115



La hidrólisis de 115a (20 mg, 0,035 mmol) se realizó como se describe en el Ejemplo 9, 3. con 2 equivalentes de LiOH.H₂O (3 mg, 0,07 mmol). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 115 (10 mg, 50%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,94 min; m/z calculado para C₃₃H₃₅N₃O₅ [M+H]⁺ 554,3 encontrado [M+H]⁺ 554,3. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,77 min.

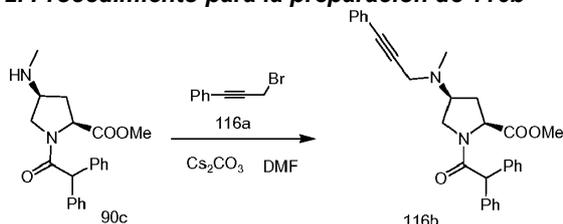
Ejemplo de referencia 52: Compuesto 116 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(metil(3-fenilprop-2-in-1-il)amino)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 116a



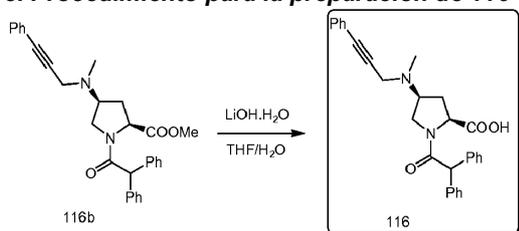
A una disolución de 3-fenilprop-2-in-1-ol (930 mg, 7,04 mmol) y PPh₃ (1,85 g, 7,04 mmol) en THF (20 mL) se añadió CBr₄ (2,10 g, 6,33 mmol) en porciones, y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (100% de PE) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. Se añadió PE (15 mL) y el precipitado resultante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía (100% de PE) para dar 116a (1,10 g, 81%) como un aceite incoloro.

2. Procedimiento para la preparación de 116b



Una mezcla de 90c (80 mg, 0,23 mmol), 116a (53 mg, 0,27 mmol) y Cs₂CO₃ (89 mg, 0,27 mmol) en DMF (8 mL) se calentó a 60°C hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La mezcla se vertió en hielo-agua (40 mL), se extrajo con EA (20 mL x 2) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 2:1) para dar 116b (60 mg, 57%) como un aceite incoloro espeso. LC-MS (Agilent): Tr 4,24 min; m/z calculado para C₃₀H₃₀N₂O₃ [M+H]⁺ 467,2, encontrado [M+H]⁺ 467,2.

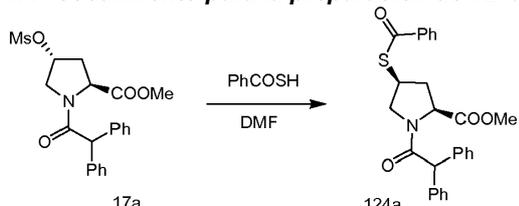
3. Procedimiento para la preparación de 116



Una mezcla de 116b (60 mg, 0,13 mmol) y LiOH.H₂O (16 mg, 0,39 mmol) en THF/agua (8 mL/2 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA= 1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío*, el residuo se disolvió en agua (8 mL) y se lavó con MTBE (6 mL x 2). La capa acuosa se acidificó entonces a pH 4~5 con una disolución acuosa 4 M de HCl. El precipitado resultante se recogió por filtración y se purificó mediante HPLC preparativa para dar 116 (32 mg, 55%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,81 min; m/z calculado para C₂₉H₂₈N₂O₃ [M+H]⁺ 453,2, encontrado [M+H]⁺ 453,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,91 min.

Ejemplo de referencia 53: Compuesto 124 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-((3-fenilpropil)tio)pirrolidin-2-carboxílico

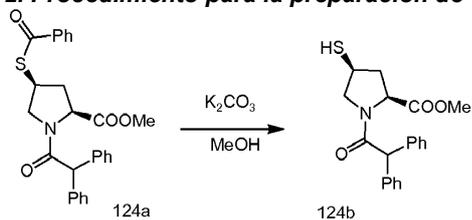
1. Procedimiento para la preparación de 124a



A una disolución de PhCOSH (1,42 g, 9,60 mmol) en DMF (70 mL) a 0°C en N₂ se añadió NaH (0,39 g, 9,60 mmol) lentamente y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. A continuación se añadió 17a (2,00 g, 4,8 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con EA y el extracto orgánico se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA=

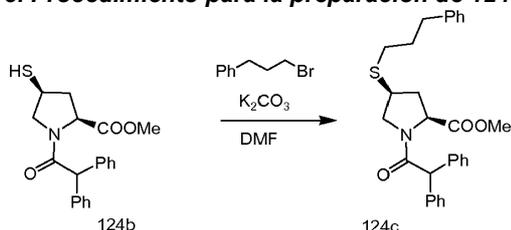
de 1:0 a 5:1) para dar 124a (1,61 g, 73%) como un sólido amarillo. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 3,14 min; m/z calculado para $C_{24}H_{25}NO_4S$ $[M+H]^+$ 460,1, $[M+Na]^+$ 482,1, encontrado $[M+H]^+$ 460,1, $[M+Na]^+$ 482,1.

2. Procedimiento para la preparación de 124b



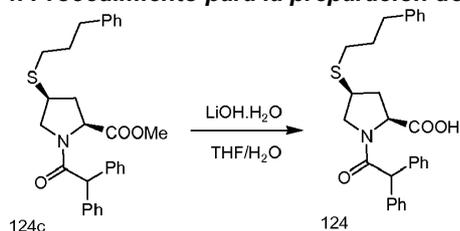
5 Una mezcla de 124a (1,61 g, 3,50 mmol) y K_2CO_3 (968 mg, 7,01 mmol) en MeOH (20 mL) se agitó a TA durante 20 min, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del MeOH se eliminó *al vacío* y el residuo se diluyó con salmuera (30 mL) y se extrajo con EA (30 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 124b bruto (1,58 g) como un aceite amarillo espeso, que se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,93 min; m/z calculado para $C_{20}H_{21}NO_3S$ $[M+H]^+$ 356,1, $[M+Na]^+$ 378,1, encontrado $[M+H]^+$ 356,1, $[M+Na]^+$ 378,1.

3. Procedimiento para la preparación de 124c



15 A una mezcla agitada de 124b (600 mg, 1,69 mmol) y K_2CO_3 (257 mg, 1,86 mmol) en DMF (20 mL) se añadió 1-bromo-3-fenilpropano (370 mg, 1,86 mmol), y la mezcla se calentó a 80°C hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se vertió en hielo-agua (100 mL) y EA (40 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (30 mL x 2), se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 4:1) para dar 124c (448 mg, 71%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 3,26 min; m/z calculado para $C_{29}H_{31}NO_3S$ $[M+H]^+$ 472,2, $[M+Na]^+$ 496,2, encontrado $[M+H]^+$ 472,2, $[M+Na]^+$ 496,2.

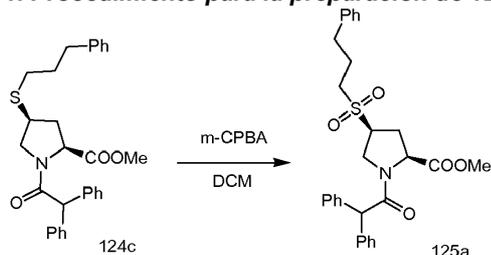
4. Procedimiento para la preparación de 124



20 Una mezcla de 124c (146 mg, 0,31 mmol) y $LiOH.H_2O$ (39 mg, 0,93 mmol) en THF/agua (8 mL/2 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA= 2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío*, el residuo se disolvió en agua (10 mL), se acidificó a pH 4~5 con una disolución acuosa 4 M de HCl y se extrajo con DCM (15 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL x 2), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 4:0 a 2:1) para dar 124 (97 mg, 68%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,87 min; m/z calculado para $C_{28}H_{29}NO_3S$ $[M+H]^+$ 460,2, $[M+Na]^+$ 482,2, encontrado $[M+H]^+$ 460,2, $[M+Na]^+$ 482,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 9,41 min

Ejemplo de referencia 54: Compuesto 125 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-((3-fenilpropil)sulfonyl)pirrolidin-2-carboxílico

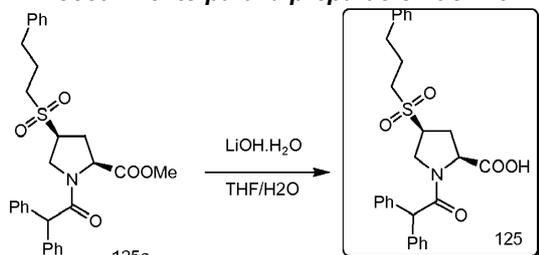
1. Procedimiento para la preparación de 125a.



35 A una disolución de 124c (260 mg, 0,55 mmol) en DCM (15 mL) se añadió *m*-CPBA al 80% (296 mg, 1,37 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se lavó con una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 (15 mL), salmuera (15 mL x 2), se secó con Na_2SO_4 ,

se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 8:1 a 2:1) para dar 125a (245 mg, 88%) como un aceite incoloro espeso. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 3,03 min; m/z calculado para C₂₉H₃₁NO₅S [M+H]⁺ 506,2, [M+Na]⁺ 528,2, encontrado [M+H]⁺ 506,2, [M+Na]⁺ 528,2.

2. Procedimiento para la preparación de 125



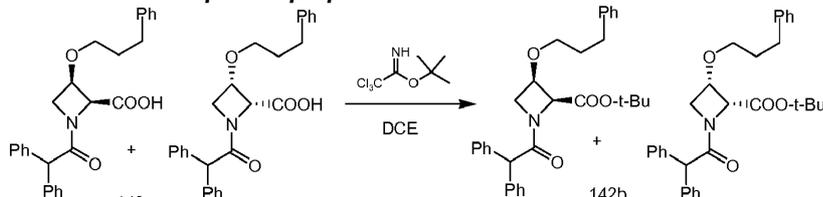
5

La hidrólisis de 125a (245 mg, 0,48 mmol) se realizó como se describe en el Ejemplo de referencia 53, 2. con aproximadamente 3 equivalentes de LiOH.H₂O (61 mg, 1,45 mmol). El extracto orgánico se lavó con salmuera (15 mL x 2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío* para dar 125 (215 mg, 90%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,73 min; m/z calculado para C₂₈H₂₉NO₅S [M+H]⁺ 492,2, [M+Na]⁺ 514,2, encontrado [M+H]⁺ 492,2, [M+Na]⁺ 514,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,95 min.

10

Ejemplo 55: Compuesto 142 ácido (2S,3S)-1-(2,2-difenilacetil)-3-(3-fenilpropoxi)azetidín-2-carboxílico y ácido (2R,3R)-1-(2,2-difenilacetil)-3-(3-fenilpropoxi)azetidín-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 142b

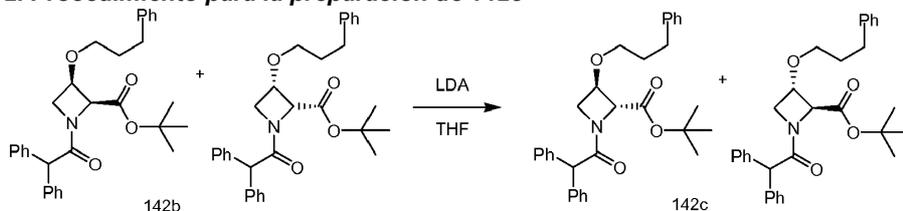


15

A una mezcla de 142a (300 mg, 0,69 mmol) en DCE (10 mL) se añadió 2,2,2-tricloroacetimidato de *tert*-butilo (168 mg, 0,77 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 4:1) para dar 142b (270 mg, 81%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 4,81 min; m/z calculado para C₃₁H₃₅NO₄ [M+H]⁺ 486,3, [M-*t*-Bu]⁺ 430,2, encontrado [M+H]⁺ 486,3, [M-*t*-Bu]⁺ 430,2.

20

2. Procedimiento para la preparación de 142c

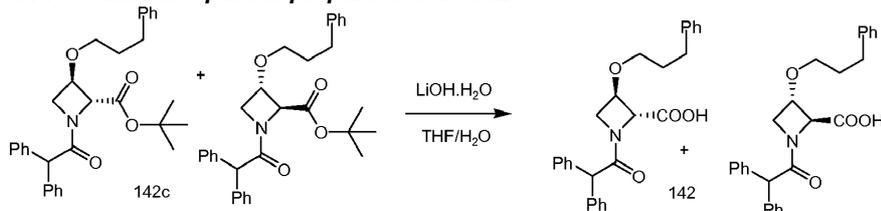


25

A una disolución agitada de 142b (170 mg, 0,35 mmol) en THF (10 mL) a -65°C en N₂ se añadió LDA (1 M en THF, 0,7 mL, 0,70 mmol), y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta TA y se agitó hasta el día siguiente. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y la reacción se desactivó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se repartió entre EA (20 mL) y salmuera (30 mL), la capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 10:1) para dar el producto *trans* (70 mg, 41%) como un aceite incoloro y el material de partida *cis* (50 mg, 29%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 4,47 min; m/z calculado para C₃₁H₃₅NO₄ [M+H]⁺ 486,3, [M-*t*-Bu]⁺ 430,2, encontrado [M+H]⁺ 486,3, [M-*t*-Bu]⁺ 430,2.

30

3. Procedimiento para la preparación de 142

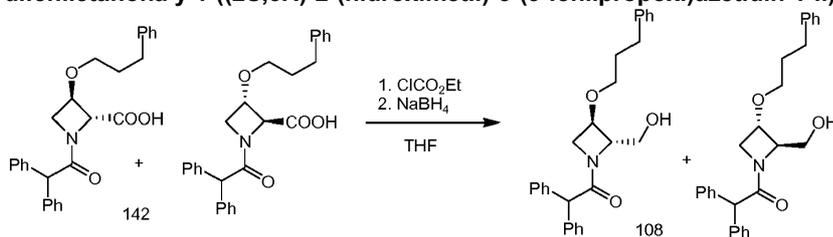


35

A una mezcla agitada de 142c (70 mg, 0,14 mmol) en THF/agua (3 mL/1 mL) se añadió LiOH.H₂O (18 mg, 0,43 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=4:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío*, el residuo se disolvió en agua (15 mL) y se acidificó a pH 3-4 con una disolución acuosa 3 M de HCl. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (15 mL x 2) y los extractos orgánicos combinados

se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 142 (60 mg, 92%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 4,36 min; m/z calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 9,33 min.

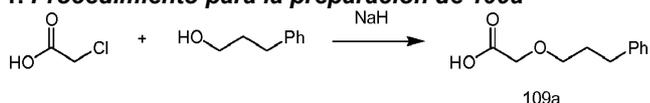
5 **Ejemplo de referencia 56: Compuesto 108 1-((2R,3S)-2-(hidroximetil)-3-(3-fenilpropoxi)azetidín-1-il)-2,2-difeniletanona y 1-((2S,3R)-2-(hidroximetil)-3-(3-fenilpropoxi)azetidín-1-il)-2,2-difeniletanona**



A una disolución de 142 (30 mg, 0,07 mmol) en THF seco (10 mL) a 0°C en N_2 se añadió Et_3N (7 mg, 0,07 mmol) seguida de EtO_2CCl (7,6 mg, 0,07 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió NaBH_4 (8 mg, 0,21 mmol) y se continuó agitando a 0°C durante 1 h antes de dejar calentar lentamente hasta TA y se agitó hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La reacción se desactivó con agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con EA (15 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 108 (15 mg, 51%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent): Tr 4,34 min; m/z calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 9,32 min.

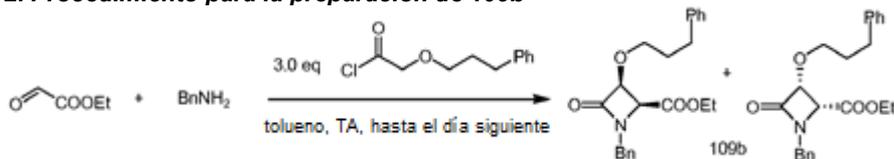
Ejemplo de referencia 57: Compuesto 109 1-((2R,3R)-2-(hidroximetil)-3-(3-fenilpropoxi)azetidín-1-il)-2,2-difeniletanona y 1-((2S,3S)-2-(hidroximetil)-3-(3-fenilpropoxi)azetidín-1-il)-2,2-difeniletanona

1. Procedimiento para la preparación de 109a



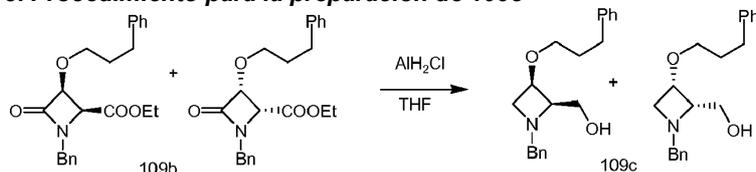
A una disolución de 3-fenilpropan-1-ol (54,0 g, 0,40 mol) en DMF (250 mL) a TA se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite, 15,6 g, 0,40 mol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h, a continuación se calentó a 61°C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta 5°C y se añadió ácido 2-cloroacético (15,0 g, 0,16 mol). La mezcla se agitó a TA durante 0,5 h, después se calentó a 60°C durante 3 h, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que se había formado un producto nuevo. La mezcla se dejó enfriar hasta TA, se agitó hasta el día siguiente, después se vertió en hielo-agua (1,5 L) y se lavó con EA (300 mL x 4). La capa acuosa se acidificó a pH 5 con una disolución acuosa 3 M de HCl y se extrajo con EA (500 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 mL x 2), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 109a (25 g, 81%) como un sólido amarillo pálido. LC-MS (Agilent): Tr 3,74 min; m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 217,1, encontrado $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 217,1.

2. Procedimiento para la preparación de 109b



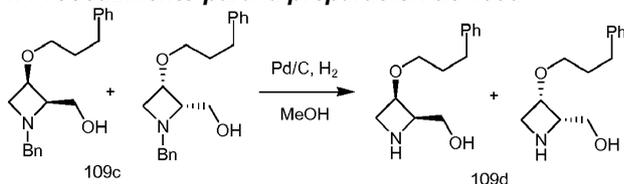
A una disolución de 109a (17,1 g, 87,9 mmol) en DCM (150 mL) se añadió SOCl_2 (11,0 g, 92,3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 h, a continuación se enfrió hasta TA y se concentró *al vacío* para dar el cloruro de acilo que se utilizó directamente en el siguiente paso. A una disolución de glioxilato de etilo (6,00 g, disolución al 50% en tolueno, 29,3 mmol) en tolueno (60 mL) se añadió bencilamina (3,15 g, 29,3 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió trietilamina (10,4 g, 103 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua. A continuación se añadió una disolución del cloruro de acilo preparada anteriormente en tolueno (45 mL) gota a gota y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=4:1) mostró que el producto se había formado. La mezcla se repartió entre EA (60 mL) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (100 mL), se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 10:1) para dar 109b (1,2 g, 11%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent): Tr 4,15 min; m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 390,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 390,2.

3. Procedimiento para la preparación de 109c



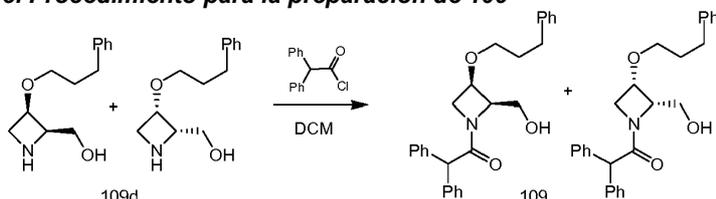
5 A una mezcla de AlCl_3 (333 mg, 2,49 mmol) en THF seco (5 mL) a 0°C en N_2 se añadió LiAlH_4 (95 mg, 2,49 mmol) y la mezcla se calentó a 35°C durante 0,5 h, después se volvió a enfriar hasta 0°C . A continuación se añadió una disolución de 109b (200 mg, 0,54 mmol) en THF (2 mL) y la mezcla se calentó a 35°C durante 3 h, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió hasta 0°C , la reacción se desactivó agua (1 mL), y después se repartió entre EA y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío* para dar 109c (160 mg, 95%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 3,37 min; m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312,2.

4. Procedimiento para la preparación de 109d



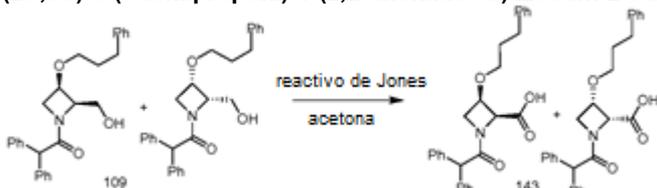
10 Una mezcla de 109c (160 mg, 0,51 mmol) y Pd/C al 10% (20 mg) en MeOH (5 mL) se agitó a TA en una atmósfera de H_2 (1 atm) a 35°C hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para dar 109d (100 mg, 87%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent): Tr 3,53 min; m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 222,1, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 222,1.

5. Procedimiento para la preparación de 109



15 A una disolución de 109d (100 mg, 0,45 mmol) y Et_3N (50 mg, 0,49 mmol) en DCM (10 mL) a 0°C se añadió una disolución de cloruro de difenilacetilo (104 mg, 0,45 mmol) en DCM (1 mL) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 4:1) para dar 109 (80 mg, 43%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent): Tr 3,80 min; m/z calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416,2. HPLC (214 y 254 nm): Tr 9,36 min.

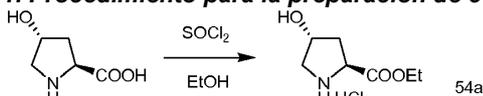
Ejemplo 58: Compuesto 143 ácido (2R,3R)-3-(3-fenilpropoxi)-1-(2,2-difenilacetil)azetidín-2-carboxílico y ácido (2S,3S)-3-(3-fenilpropoxi)-1-(2,2-difenilacetil)azetidín-2-carboxílico



25 A una disolución agitada de 109 (250 mg, 0,60 mmol) en acetona (5 mL) a 0°C se añadió reactivo de Jones (0,92 mL, 2,40 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, la TLC (PE: EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La reacción se desactivó con isopropanol (1 mL), después se diluyó con EA (20 mL) y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se disolvió en EA (20 mL), se lavó con agua (15 mL x 2), disolución acuosa saturada de EDTA (10 mL x 2), salmuera (15 mL x 2), después se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío* para dar 143t bruto (240 mg) como un aceite marrón. Una porción (40 mg) del producto bruto se purificó mediante TLC preparativa (DCM: MeOH= 10:1) para dar 143 bruto (20 mg) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 4,27 min; m/z calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430,2. HPLC (214 y 254 nm): Tr 9,24 min.

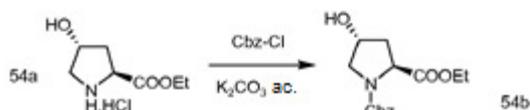
Ejemplo 59: Compuesto 54 ácido (2S,4S)-4-((benciloximetil)-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidín-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 54a



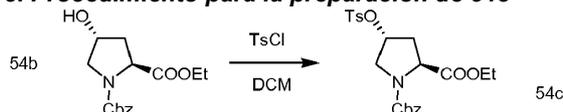
40 A una disolución agitada de *trans*-4-hidroxi-L-prolina (100 g, 0,76 mol) en EtOH (1 L) se añadió SOCl_2 (95,2 g, 0,8 mol) gota a gota y la mezcla se calentó a reflujo hasta el día siguiente. La mezcla se enfrió hasta TA y se concentró *al vacío* para dar 54a (140 g, 94%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 0,56 min; m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 160,1, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 160,1.

2. Procedimiento para la preparación de 54b



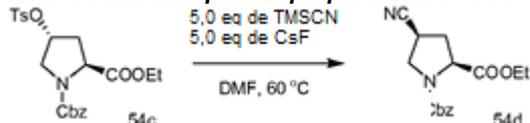
A una mezcla agitada 54a (60,0 g, 0,30 mol) en éter dietílico/H₂O (100 mL/600 mL) a 0°C se añadieron K₂CO₃ (104 g, 0,75 mol) y CbzCl (48,0 g, 0,28 mol) gota a gota, y la mezcla se agitó a TA durante 2 h, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que se había formado un producto nuevo mayoritario. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EA (100 mL x 2), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 54b (75,0 g, 83%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,86 min; m/z calculado para C₁₅H₁₉NO₅ [M+H]⁺ 294,1, [M+Na]⁺ 316,1, encontrado [M+H]⁺ 294,1, [M+Na]⁺ 316,1.

3. Procedimiento para la preparación de 54c



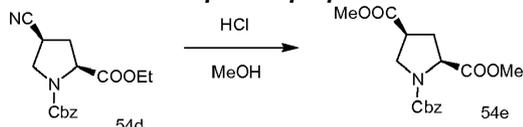
A una disolución agitada de 54b (145 g, 0,49 mol) y Et₃N (60,05 g, 0,59 mol) en DCM (1 L) a TA se añadió TsCl (104 g, 0,54 mol) en porciones a lo largo de 20 min y la mezcla se calentó a 40°C hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió hasta TA, se lavó con agua (200 mL x 2), salmuera (200 mL x 2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 20:1 a 1:1) para dar 54c (128 g, 58%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 3,025 min; m/z calculado para C₂₂H₂₅NO₇S [M+H]⁺ 448,1, [M+Na]⁺ 470,1, encontrado [M+H]⁺ 448,2, [M+Na]⁺ 470,1.

4. Procedimiento para la preparación de 54d



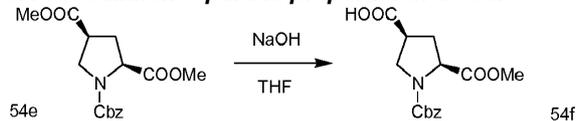
Una mezcla de 54c (34,4 g, 76,8 mmol), CsF (58,4 g, 384 mmol) y TMSCN (38,1 g, 384 mmol) en DMF (300 mL) se calentó a 60°C durante 40 h, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que la mitad del material de partida seguía presente. La mezcla se enfrió hasta TA y se vertió en EA/H₂O (2 L/800 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (400 mL x 2), salmuera (500 mL x 2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 10:0 a 1:1) para dar 54d (8,00 g, 34%) como un aceite amarillo y se recuperó material de partida (7,0 g, 20%). LC-MS (Waters): Tr 5,73 min; m/z calculado para C₁₆H₁₈N₂O₄ [M+H]⁺ 303,1, [M+Na]⁺ 325,1, encontrado [M+H]⁺ 303,1, [M+Na]⁺ 325,1.

5. Procedimiento para la preparación de 54e



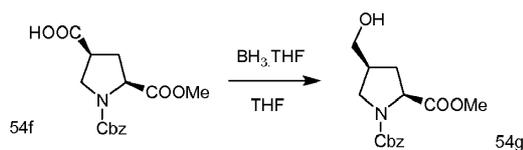
Se añadió cloruro de acetilo (20,8 g, 0,264 mol) a MeOH (40 mL) gota a gota a 0°C y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Entonces se añadió 54d (8,00 g, 26,4 mmol) y se continuó agitando a TA durante 2 días, la TLC (PE:EA=4:1) mostró que el material de partida se había consumido. La reacción se neutralizó con NaHCO₃ sólido hasta pH ~7 y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró *al vacío*, y el residuo se repartió entre agua (30 mL) y EA (30 mL). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (30 mL x 2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 10:1 a 3:1) para dar 54e (7,5 g, 88%) como un aceite marrón. LC-MS (Waters): Tr 5,81 min; m/z calculado para C₁₆H₁₉NO₆ [M+H]⁺ 322,1, [M+Na]⁺ 344,1, encontrado [M+H]⁺ 322,2, [M+Na]⁺ 344,1.

6. Procedimiento para la preparación de 54f



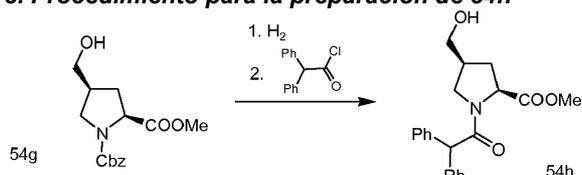
El siguiente procedimiento se llevó a cabo en cinco reacciones paralelas utilizando 54e (total de 7,5 g, 23,3 mmol): A una disolución de 54e (1,5 g, 4,67 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C se añadió una disolución acuosa 1 M de NaOH (4,7 mL, 4,7 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, a continuación se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 1 h más, la LCMS mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. Las cinco mezclas de reacción se combinaron y se concentraron *al vacío* para eliminar la mayor parte del THF y el residuo se disolvió en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se lavó con éter. La capa acuosa se acidificó a pH 3-4 con una disolución acuosa 3 M de HCl y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío* para dar 54f (6,3 g, 86%) como un aceite amarillo. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 3,71 min; m/z calculado para C₁₅H₁₇NO₆ [M+Na]⁺ 330,1, encontrado [M+Na]⁺ 330,1.

7. Procedimiento para la preparación de 54g



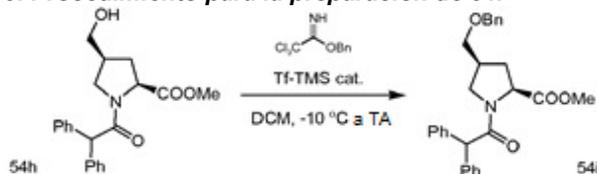
A una disolución agitada 54f (3,80 g, 12,4 mmol) en THF (30 mL) a 0°C en una atmósfera de N₂ se añadió BH₃.THF (disolución 1 M en THF, 37 mL, 37 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La reacción se desactivó con MeOH seguido de una disolución acuosa 3 M de HCl y la mezcla se concentró *al vacío* para eliminar la mayor parte del THF. El residuo se repartió entre EA y salmuera, la capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío* para dar 54g (3,2 g, 88%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,82 min; m/z calculado para C₁₅H₁₉NO₅ [M+H]⁺ 294,1, encontrado [M+H]⁺ 294,1.

8. Procedimiento para la preparación de 54h



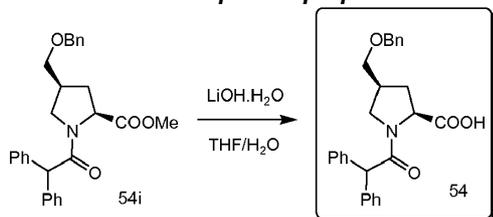
Una mezcla de 54g (3,20 g, 11 mmol) y Pd(OH)₂/C al 10% (300 mg) en MeOH (30 mL) se agitó a TA en una atmósfera de H₂ (1 atm) hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EA/H₂O (20 mL/20 mL) después se enfrió hasta 0°C. Se añadió KHCO₃ (2,75 g, 2,75 mmol) seguido de cloruro de difenilacetilo (3,0 g, 13,2 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 1:1) para dar 54h (2,1 g, 55% total) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,88 min; m/z calculado para C₂₁H₂₃NO₄ [M+H]⁺ 354,2, [M+Na]⁺ 376,2, encontrado [M+H]⁺ 354,1, [M+Na]⁺ 376,2.

9. Procedimiento para la preparación de 54i



A una disolución de 54h (100 mg, 0,28 mmol) y tricloroacetimidato de bencilo (143 mg, 0,56 mmol) en DCM (15 mL) a -10°C en una atmósfera de N₂ se añadió triflato de TMS (18 mg, 0,08 mmol), y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta TA y se agitó hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 2:1) para dar 54i (90 mg, 72%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,98 min; m/z calculado para C₂₈H₂₉NO₄ [M+H]⁺ 444,2, [M+Na]⁺ 466,2, encontrado [M+H]⁺ 444,2, [M+Na]⁺ 466,2.

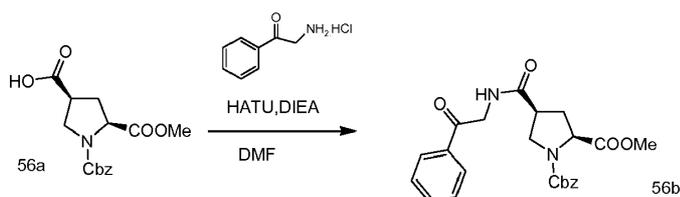
10. Procedimiento para la preparación de 54



Una mezcla de 54i (90 mg, 0,20 mmol) y LiOH.H₂O (25 mg, 0,60 mmol) en THF/agua (3 mL/1 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA= 1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en agua (10 mL), se acidificó a pH 3-4 con una disolución acuosa 3 M de HCl y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 54 (57 mg, 68%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 3,09 min; m/z calculado para C₂₇H₂₇NO₄ [M+H]⁺ 430,2, encontrado [M+H]⁺ 430,3. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 9,14 min. HPLC (ZSJ-2) (214 y 254 nm): Tr 20,56 min.

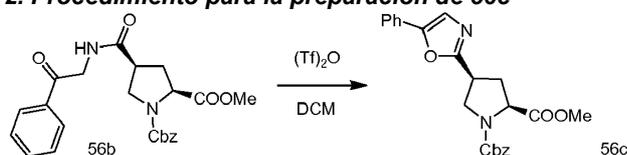
Ejemplo 60: Compuesto 56 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-5-feniloxazol-2-il)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 56b



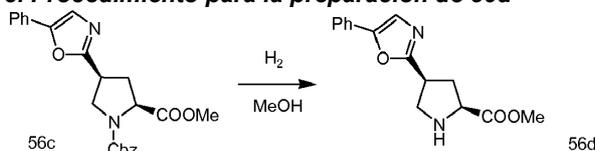
A una disolución agitada de 56a (0,5 g, 1,63 mmol) en DMF (20 mL) se añadieron DIPEA (0,63 mL, 4,89 mmol) y HATU (0,74 g, 1,96 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. A continuación se añadió clorhidrato de 2-amino-1-feniletanona (0,36 g, 2,12 mmol) y se continuó agitando a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se vertió en hielo-agua (40 mL), se extrajo con EA (40 mL x 2) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 1:1) para dar 56b (260 mg, 37%) como un aceite espeso. LC-MS (Waters): Tr 5,99 min; m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 447,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 447,2.

2. Procedimiento para la preparación de 56c



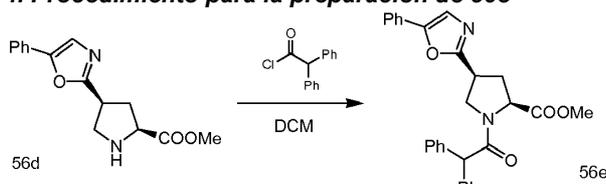
A una disolución de 56b (250 mg, 0,59 mmol) en DCM (15 mL) a 0°C se añadió piridina (71 mg, 0,89 mmol) a continuación TFAA (0,2 g, 0,71 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 min a continuación a TA durante 3 horas, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La reacción se desactivó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (30 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 100:0 a 3:1) para dar 56c (100 mg, 41%) como un aceite marrón. LC-MS (Waters): Tr 6,93 min; m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 429,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 429,2.

3. Procedimiento para la preparación de 56d



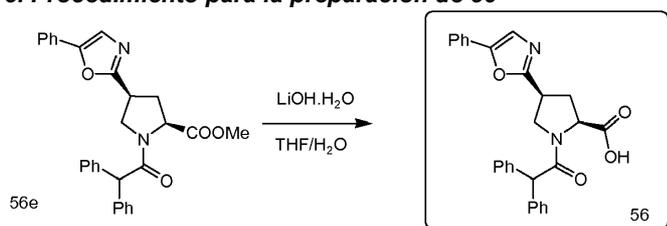
Una mezcla de 56c (120 mg, 0,3 mmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ al 10% (20 mg) en metanol (20 mL) se agitó a TA en una atmósfera de H_2 (1 atm) durante 2 h, el análisis por LC-MS mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para dar 56d (60 mg, 75%) como un sólido blanco. LC-MS (Waters): Tr 4,97 min; m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 273,1, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 273,2.

4. Procedimiento para la preparación de 56e



A una disolución de 56d (60 mg, 0,22 mmol) en DCM (20 mL) a 0°C se añadió DIPEA (85 mg, 0,66 mmol) a continuación cloruro de 2,2-difenilacetilo (76 mg, 0,33 mmol), y la mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 30 min, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM (30 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL x 2), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 10:1 a 3:1) para dar 56e (56 mg, 55%) como un aceite amarillo. LC-MS (Waters): Tr 7,02 min; m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467,2.

5. Procedimiento para la preparación de 56



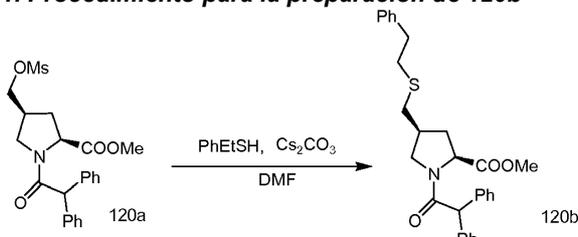
Una mezcla de 56e (56 mg, 0,12 mmol) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (16 mg, 0,38 mmol) en THF/ H_2O (2,5 mL/0,5 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua, se acidificó a pH 4~5 con una disolución acuosa 3

M de HCl y se extrajo con DCM (30 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 56 (30 mg, 55%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 3,00 min; m/z calculado para C₂₈H₂₄N₂O₄ [M+H]⁺ 453,2, encontrado [M+H]⁺ 453,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 9,12 min. HPLC (ZSJ-2) (214 y 254 nm): Tr 20,50 min.

5

Ejemplo de referencia 61: Compuesto 120 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-((fenetiltio)metil)pirrolidin-2-carboxílico

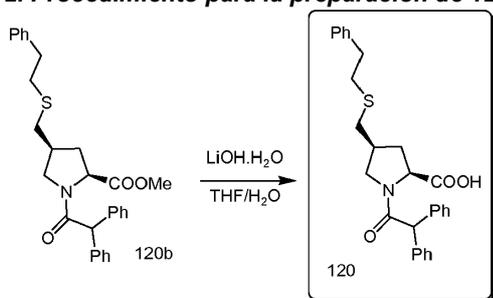
1. Procedimiento para la preparación de 120b



Una mezcla de 120a (600 mg, 1,39 mmol), 2-feniletanotiol (385 mg, 2,78 mmol) y Cs₂CO₃ (906 mg, 2,78 mmol) en DMF (10 mL) se calentó a 80°C hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se vertió en hielo-agua (50 mL) y se extrajo con EA (20 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 mL x 2), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 10:1 a 3:1) para dar 120b (197 mg, 30%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 3,30 min; m/z calculado para C₂₉H₃₁NO₃S [M+H]⁺ 474,2, encontrado [M+H]⁺ 474,2.

15

2. Procedimiento para la preparación de 120



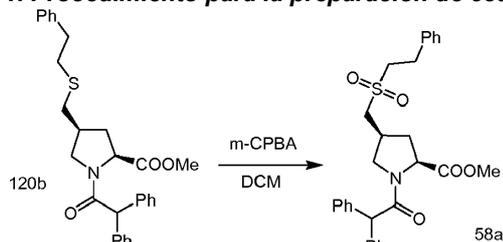
20

La hidrólisis de 120b (70 mg, 0,15 mmol) se realizó como se describe en el Ejemplo 60, 5. con aproximadamente 3 equivalentes de LiOH.H₂O (18 mg, 0,44 mmol) para dar 120 (60 mg, 88%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 3,21 min; m/z calculado para C₂₈H₂₉NO₃S [M+H]⁺ 460,2, encontrado [M+H]⁺ 460,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 9,35 min. HPLC (ZSJ-2) (214 y 254 nm): Tr 22,86min.

Ejemplo de referencia 62: Compuesto 58 ácido (2S,S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-((fenetilsulfonil)metil)pirrolidin-2-carboxílico

25

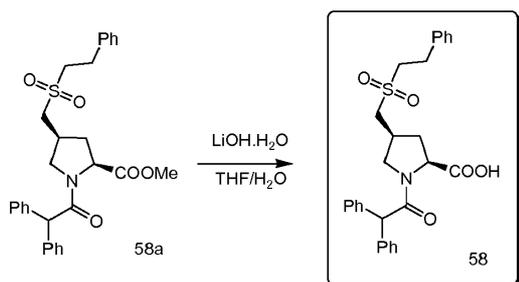
1. Procedimiento para la preparación de 58a



30

A una disolución de 120b (120 mg, 0,25 mmol) en DCM (6 mL) se añadió m-CPBA al 80% (137 mg, 0,63 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se lavó con una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃, salmuera (10 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 8:1 a 1,5:1) para dar 58a (102 mg, 82%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,98 min; m/z calculado para C₂₉H₃₁NO₅S [M+H]⁺ 506,2, [M+Na]⁺ 528,2, encontrado [M+H]⁺ 506,2, [M+Na]⁺ 528,2.

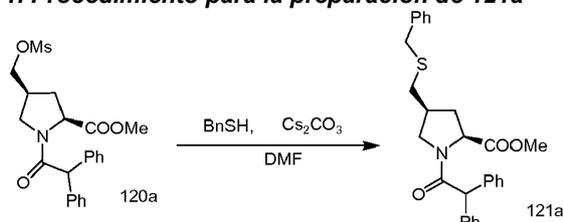
2. Procedimiento para la preparación de 58



Una mezcla de 58a (102 mg, 0,20 mmol) y LiOH.H₂O (25 mg, 0,60 mmol) en THF/H₂O (4 mL/1 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA= 1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en agua (4 mL), se acidificó a pH 4~5 con una disolución acuosa 3 M de HCl, y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a 60°C para dar 58 (77 mg, 77%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,77 min; m/z calculado para C₂₈H₂₉NO₅S [M+H]⁺ 492,2, [M+Na]⁺ 514,2, encontrado [M+H]⁺ 492,2, [M+Na]⁺ 514,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,89 min. HPLC (ZSJ-2) (214 y 254 nm): Tr 18,32 min.

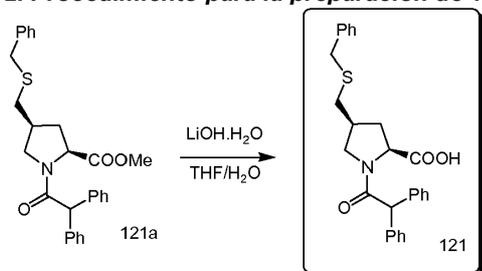
Ejemplo de referencia 63: Compuesto 121 ácido (2S,4S)-4-((benciltio)metil)-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 121a



Una mezcla de 120a (600 mg, 1,39 mmol), BnSH (345 mg, 2,78 mmol) y Cs₂CO₃ (906 mg, 2,78 mmol) en DMF (10 mL) se calentó a 80°C hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA= 1:1) mostró que el 120a se había consumido. La mezcla se vertió en hielo-agua (50 mL) y se extrajo con EA (20 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 mL x 2), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 10:1 a 4:1) para dar 121a (140 mg, 21%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 3,10 min; m/z calculado para C₂₈H₂₉NO₃S [M+H]⁺ 460,2, encontrado [M+H]⁺ 460,2.

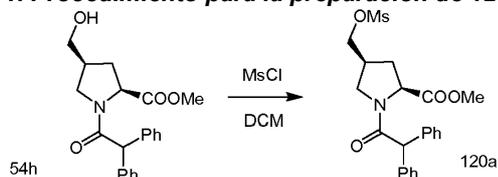
2. Procedimiento para la preparación de 121



Una mezcla de 121a (56 mg, 0,12 mmol) y LiOH.H₂O (15 mg, 0,37 mmol) en THF/H₂O (3 mL/1 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA= 2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en agua (10 mL), se acidificó a pH 4~5 con una disolución acuosa 3 M de HCl y se extrajo con DCM (10 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 121 (50 mg, 92%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 3,16 min; m/z calculado para C₂₇H₂₇NO₃S [M+H]⁺ 446,2, encontrado [M+H]⁺ 446,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 9,26 min. HPLC (ZSJ-2) (214 y 254 nm): Tr 21,92 min.

Ejemplo de referencia 64: Compuesto 122 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-((feniltio)metil)pirrolidin-2-carboxílico

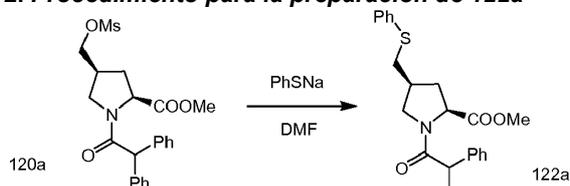
1. Procedimiento para la preparación de 120a



A una disolución de 54h (1,90 g, 5,37 mmol) y Et₃N (0,71 g, 6,98 mmol) en DCM (15 mL) a 0°C se añadió MsCl (0,67 g, 5,91 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había

consumido. La mezcla se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 1:1) para dar 120a (2,2 g, 95%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,85 min; m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 454,1, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 454,1.

2. Procedimiento para la preparación de 122a

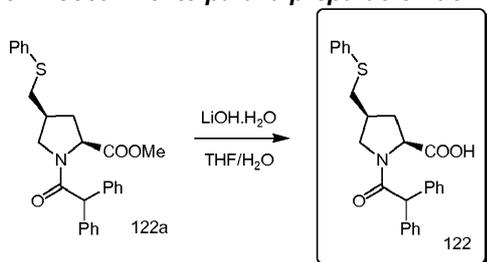


5

Una mezcla de 120a (500 mg, 1,39 mmol) y PhSNa (229 mg, 1,74 mmol) en DMF (10 mL) se calentó a 80°C hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió hasta TA, se vertió en hielo-agua (60 mL) y se extrajo con EA (20 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 2:1) para dar 122a (150 mg, 29%) como un aceite incoloro viscoso. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 3,30 min; m/z calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446,2.

10

3. Procedimiento para la preparación de 122



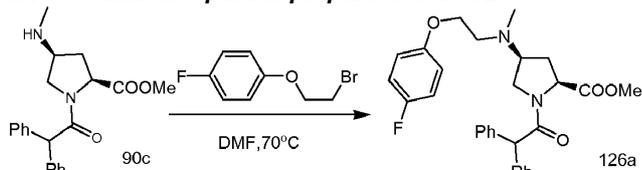
15

Una mezcla de 122a (50 mg, 0,11 mmol) y LiOH.H₂O (14 mg, 0,33 mmol) en THF/H₂O (3 mL/1 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA= 2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se disolvió en agua (10 mL), se lavó con éter después se acidificó a pH 3~4 con una disolución acuosa 3 M de HCl y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 122 (30 mg, 62%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 3,18 min; m/z calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 454,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432,2, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 454,1. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 9,24 min. HPLC (ZSJ-2) (214 y 254 nm): Tr 21,70 min.

20

Ejemplo de referencia 65: Compuesto 126 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-((2-fluorofenoxi)etil)(metil)amino)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 126a

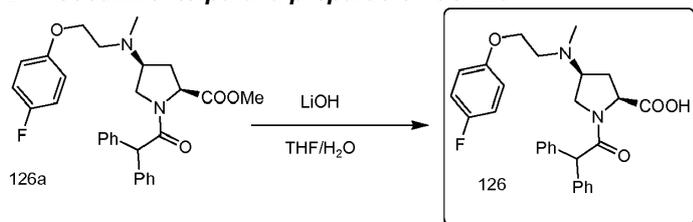


25

Una mezcla de 90c (50 mg, 0,14 mmol), Cs_2CO_3 (68 mg, 0,21 mmol) y 4-fluorofeniletilbromuro (37 mg, 0,17 mmol) en DMF (2 mL) se calentó a 70°C hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=20:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió hasta TA, se repartió entre EA (30 mL) y H₂O (30 mL), y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA = de 10: 1 a 1: 2) para dar 126a (40 mg, 58%) como un aceite amarillo. LC-MS (Waters): Tr 6,07 min; m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 491,1, encontrado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 491,1.

30

2. Procedimiento para la preparación de 126

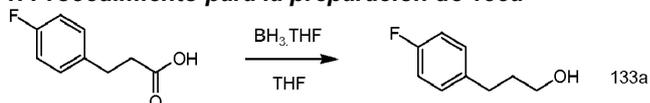


35

Una mezcla de 126a (127 mg, 0,26 mmol) y LiOH.H₂O (44 mg, 1,04 mmol) en THF/H₂O (3 mL/0,5 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH= 20:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en H₂O (3 mL), se acidificó a pH ~5 con una disolución acuosa 3 M de HCl y se extrajo con DCM (10 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío*. El

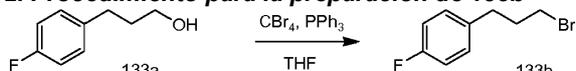
residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 126 (20 mg, 18%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,824 min; m/z calculado para $C_{28}H_{29}FN_2O_4$ $[M+H]^+$ 477,2, encontrado $[M+H]^+$ 477,2. HPLC (ZSJ-2) (214 y 254 nm)): Tr 16,13 min.

5 **Ejemplo 66: Compuesto 133 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-((3-(4-fluorofenil)propil)tio)pirrolidin-2-carboxílico**
1. Procedimiento para la preparación de 133a



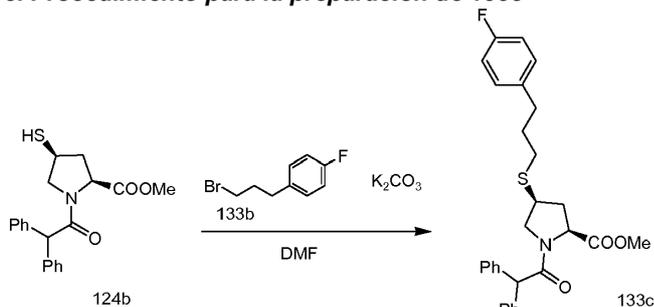
10 A una disolución de ácido 3-(4-fluorofenil) propanoico (6,0 g) in THF (30 mL) a 0°C en una atmósfera de N_2 se añadió $BH_3.THF$ (1 M en THF, 42,8 mL, 42,8 mmol) gota a gota, y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta TA y se agitó durante 3 h, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se volvió a enfriar hasta 0°C, se desactivó con MeOH (5 mL) después agua (10 mL) y se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) después salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío* para dar 133a (5,0 g, 90%) como un aceite incoloro.

15 **2. Procedimiento para la preparación de 133b**



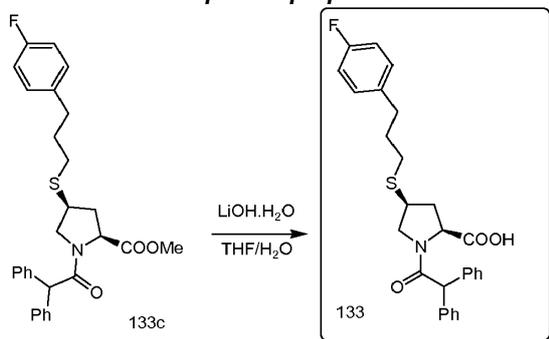
20 A una disolución de 133a (937 mg, 6,08 mmol) y PPh_3 (1,59 g, 6,08 mmol) en THF (20 mL) a 0°C se añadió CBr_4 (2,11 g, 6,38 mmol) en porciones, y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta TA y se agitó durante 3 h, la TLC (PE:EA=10:1) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (100% de PE) para dar 133b (724 mg, 54%) como un aceite incoloro.

25 **3. Procedimiento para la preparación de 133c**



30 A una disolución de 124b (202 mg, 0,57 mmol) en DMF (10 mL) se añadieron K_2CO_3 (87 mg, 0,63 mmol) y 133b (136 mg, 0,63 mmol), y la mezcla se calentó a 80°C hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se vertió en hielo-agua (30 mL) y se extrajo con EA (15 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE: EA= de 8:1 a 5:1) para dar 133c (232 mg, 83%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 3,26 min; m/z calculado para $C_{29}H_{30}FNO_3S$ $[M+H]^+$ 492,2, encontrado $[M+H]^+$ 492,2.

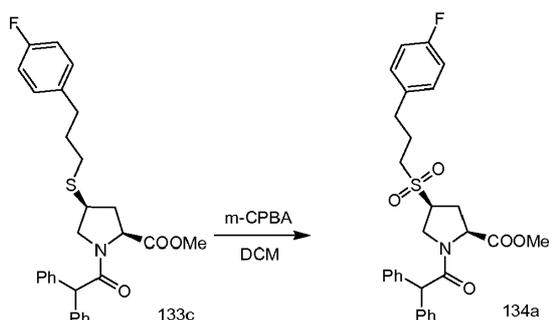
35 **4. Procedimiento para la preparación de 133**



Una mezcla de 133c (105 mg, 0,21 mmol) y $LiOH.H_2O$ (27 mg, 0,63 mmol) en THF/ H_2O (3 mL/1 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA= 1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en agua (10 mL), se acidificó a pH 4~5 con una disolución acuosa 3 M de HCl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío* para dar 133 (100 mg, 98%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 3,29 min; m/z calculado para $C_{28}H_{28}FNO_3S$ $[M+H]^+$ 478,2, encontrado $[M+H]^+$ 478,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 9,34 min.

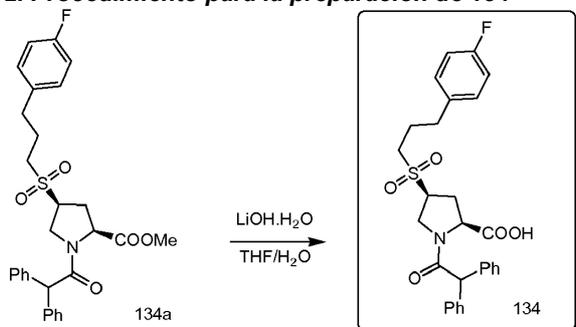
Ejemplo 67: Compuesto 134 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-((3-(4-fluorofenil)propil)sulfonyl)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 134a



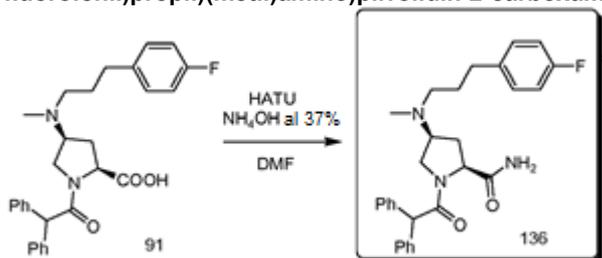
5 A una disolución de 133c (105 mg, 0,21 mmol) en DCM (5 mL) se añadió m-CPBA al 80% (115 mg, 0,53 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La reacción se desactivó con una disolución acuosa saturada de NaHSO₃ y la mezcla se lavó con una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ (5 mL), después salmuera (5 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 8:1 a 2:1) para dar 134a (100 mg, 90%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 3,04 min; m/z calculado para C₂₉H₃₀FNO₅S [M+H]⁺ 524,2, [M+Na]⁺546,2, encontrado [M+H]⁺524,2, [M+Na]⁺546,2.

2. Procedimiento para la preparación de 134



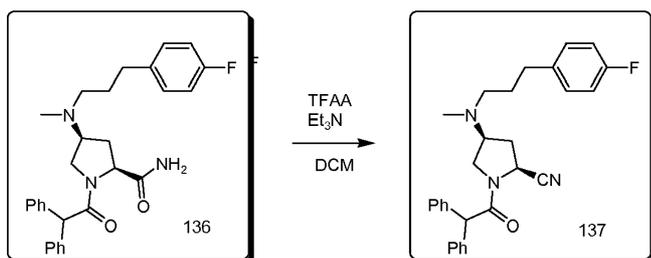
10 Una mezcla de 134a (100 mg, 0,19 mmol) y LiOH.H₂O (24 mg, 0,57 mmol) en THF/H₂O (3 mL/1 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA= 1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en agua (3 mL), se lavó con Et₂O a continuación se acidificó a pH 4~5 con una disolución acuosa 3 M de HCl. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a 55°C para dar 134 (60 mg, 61%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,94 min; m/z calculado para C₂₈H₂₈FNO₅S [M+H]⁺ 510,2, [M+Na]⁺532,2, encontrado [M+H]⁺ 510,2, [M+Na]⁺532,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,91 min.

Ejemplo de referencia 68: Compuesto 136 (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-((3-(4-fluorofenil)propil)(metil)amino)pirrolidin-2-carboxamida



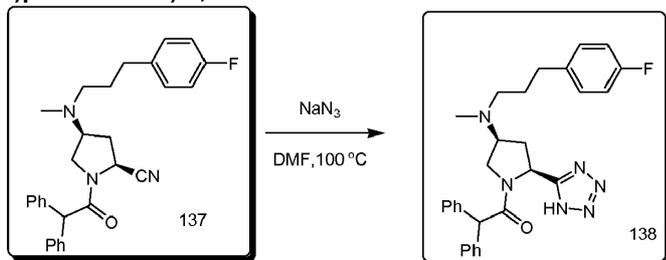
20 A una disolución de 91 (1,2 g, 2,53 mmol) en DMF (20 mL) se añadieron DIPEA (645 mg, 5,03 mmol) y HATU (1,54 g, 4,05 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. A continuación se añadió una disolución acuosa al 37% de NH₄OH (1 mL) y se continuó agitando a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. Se añadió agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con EA (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM:MeOH= de 1:0 a 20:1) para proporcionar 136 (500 mg, 40%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,825 min; m/z calculado para C₂₉H₃₂FN₃O₂ [M+H]⁺ 474,3, encontrado [M+H]⁺ 474,3. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 9,032 min.

Ejemplo de referencia 69: Compuesto 137 (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-((3-(4-fluorofenil)propil)(metil)amino)pirrolidin-2-carbonitrilo



5 A una disolución de 136 (430 mg, 0,91 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C se añadió TEA (139 mg, 1,37 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. A continuación se añadió TFAA (231 mg, 1,1 mmol) gota a gota a 0°C y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 30 min antes de dejar calentar lentamente hasta TA y se agitó hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:2) mostró que el material de partida se había consumido. La reacción se desactivó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (15 mL x 2). Las capas orgánicas combinados se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (PE:EA= de 10:1 a 1:1) para dar 137 (320 mg, 77%) como un aceite marrón. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,761 min; m/z calculado para C₂₉H₃₀FN₃O [M+H]⁺ 456,2, encontrado [M+H]⁺ 456,2.
10 HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,894 min.

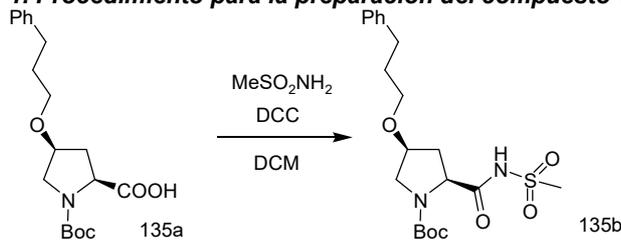
Ejemplo de referencia 70: Compuesto 138 1-(2S,4S)-4-((3-(4-fluorofenil)propil)(metil)amino)-2-(1H-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)-2,2-difeniletanoato



15 A una disolución de 137 (240 mg, 0,53 mmol) en DMF (3 mL) se añadieron NaN₃ (172 mg, 2,64 mmol) y NH₄Cl (192 mg, 3,55 mmol), y el matraz se selló y se calentó a 100°C hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=50:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se repartió entre EA (30 mL) y agua (30 mL), la capa orgánica se recogió y se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM:MeOH=20:1) para proporcionar 138 (165 mg, 65%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,879 min; m/z calculado para C₂₉H₃₁FN₆O [M+H]⁺ 499,3, encontrado [M+H]⁺ 499,3. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,871 min.
20

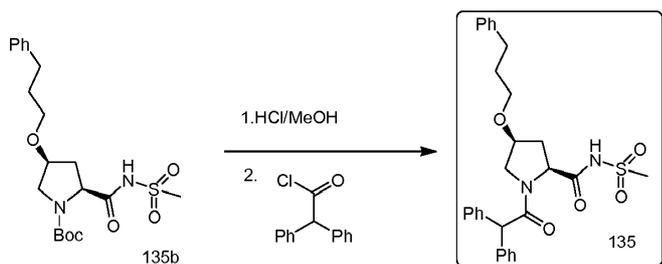
Ejemplo 71: Compuesto 135 (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-N-(metilsulfonil)-4-(fenilpropoxi)pirrolidin-2-carboxamida

1. Procedimiento para la preparación del compuesto 135b



25 A una disolución agitada de 135a (20 mg, 0,057 mmol) en DCM (0,2 mL) se añadieron MeSO₂NH₂ (6 mg, 0,062 mmol), DCC (14 mg, 0,068 mmol) y DMAP (2,0 mg, 0,017 mmol). El matraz se selló y la mezcla se agitó a TA durante 2 días, el análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío* para dar 135b (50 mg) como un sólido blanco, que se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,78 min; m/z calculado para C₂₀H₃₀N₂O₆S [M+Na]⁺ 449,2, encontrado [M+Na]⁺ 449,3.
30

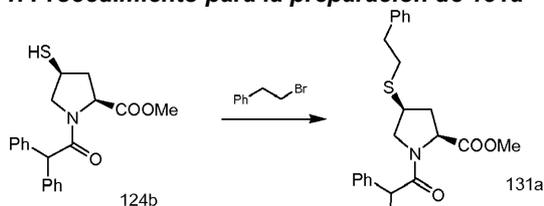
2. Procedimiento para la preparación de 135



Una mezcla de 135b (50 mg, 0,057 mmol supuestos) y una disolución 4 M de HCl/MeOH (5 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, el análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en agua, se basificó a pH 8 con K_2CO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó entonces con Na_2SO_4 y se filtró. Al filtrado se añadió Et_3N (9 mg, 0,085 mmol) a continuación cloruro de difenilacetilo (16 mg, 0,068 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que se había formado un producto nuevo mayoritario. La mezcla se lavó con una disolución acuosa al 20% de K_2CO_3 , salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 135 (11 mg, 38% en tres pasos) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,68 min; m/z calculado para $C_{29}H_{32}N_2O_5S$ $[M+H]^+$ 521,2, encontrado $[M+H]^+$ 521,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 9,17 min.

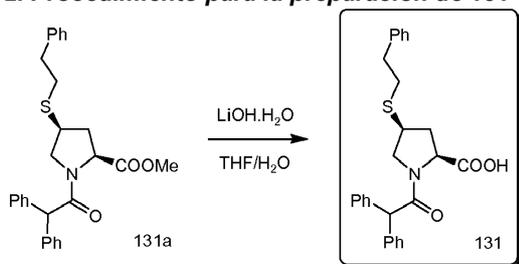
Ejemplo 72: Compuesto 131 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(feniltio)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 131a



Una mezcla de 124b (190 mg, 0,53 mmol), 1-(2-bromoetil)benzene (109 mg, 0,58 mmol) y K_2CO_3 (81 mg, 0,58 mmol) en DMF (10 mL) se calentó a $80^\circ C$ hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió hasta TA, se vertió en hielo-agua (60 mL) y se extrajo con éter (30 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 4:1) para dar 131a (200 mg, 83%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 3,15 min; m/z calculado para $C_{28}H_{29}NO_3S$ $[M+H]^+$ 460,2, encontrado $[M+H]^+$ 460,2.

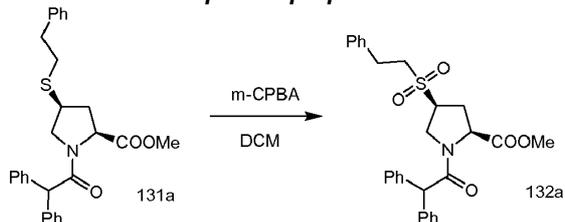
2. Procedimiento para la preparación de 131



Una mezcla de 131a (80 mg, 0,17 mmol) y $LiOH.H_2O$ (29 mg, 0,69 mmol) en THF/agua (3 mL/1 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA= 2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en agua (10 mL), se acidificó a pH=3-4 con una disolución acuosa 3 M de HCl y se extrajo con DCM (10 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 131 (70 mg, 93%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 3,20 min; m/z calculado para $C_{27}H_{27}NO_3S$ $[M+H]^+$ 446,2, encontrado $[M+H]^+$ 446,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 9,27 min.

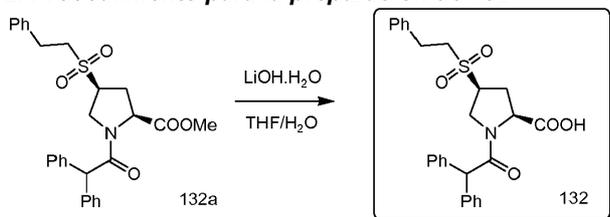
Ejemplo de referencia 73: Compuesto 132 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(fenilsulfonil)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 132a



A una disolución agitada de 131a (120 mg, 0,26 mmol) en DCM (10 mL) a 0°C se añadió m-CPBA al 80% (140 mg, 0,65 mmol) en tres porciones y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta TA y se agitó hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se lavó con una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ (5 mL x 2), salmuera (5 mL x 2), a continuación se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 3:1) para dar 132a (110 mg, 86%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 3,01 min; m/z calculado para C₂₈H₂₉NO₅S [M+H]⁺ 492,2, [M+Na]⁺ 514,2, encontrado [M+H]⁺ 492,2, [M+Na]⁺ 514,2.

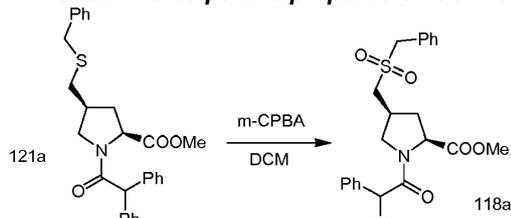
2. Procedimiento para la preparación de 132



Una mezcla de 132a (110 mg, 0,22 mmol) y LiOH.H₂O (37 mg, 0,88 mmol) en THF/agua (3 mL/1 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA= 1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en agua (10 mL) y se acidificó a pH 3-4 con una disolución acuosa 3 M de HCl. El precipitado resultante se recogió por filtración, a continuación se secó para dar 132 (80 mg, 77%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,84 min; m/z calculado para C₂₇H₂₇NO₅S [M+H]⁺ 478,2, encontrado [M+H]⁺ 478,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,84 min.

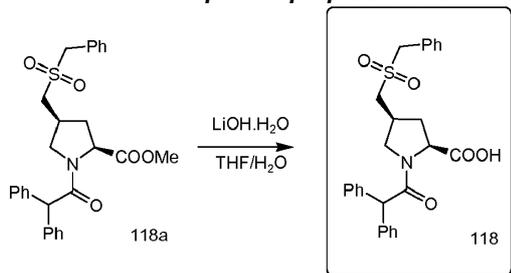
Ejemplo de referencia 74: Compuesto 118 ácido (2S,4S)-4-((bencilsulfonil)metil)-1-(difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 118a



A una disolución de 121a (80 mg, 0,17 mmol) en DCM (6 mL) se añadió m-CPBA al 80% (94 mg, 0,43 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=2:1) mostró que el 121a se había consumido. La mezcla se lavó con una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃, salmuera (10 mL x 2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 8:1 a 1,5:1) para dar 118a (77 mg, 90%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 3,12 min; m/z calculado para C₃₁H₃₂N₂O₃ [M+H]⁺ 492,2, [M+Na]⁺ 514,2, encontrado [M+H]⁺ 492,2, [M+Na]⁺ 514,2.

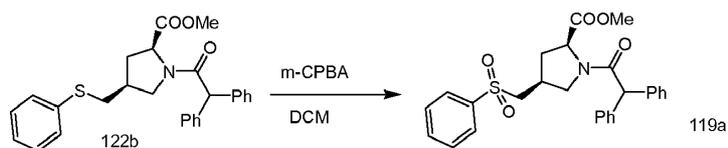
2. Procedimiento para la preparación de 118



Una mezcla de 118a (77 mg, 0,16 mmol) y LiOH.H₂O (20 mg, 0,47 mmol) en THF/H₂O (4 mL/1 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA= 1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en agua (5 mL), se acidificó a pH 4~5 con una disolución acuosa 3 M de HCl, y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a 60°C para dar 118 (40 mg, 54%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,88 min; m/z calculado para C₂₇H₂₇NO₅S [M+H]⁺ 478,2, [M+Na]⁺ 500,2, encontrado [M+H]⁺ 478,2, [M+Na]⁺ 500,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,75 min. HPLC (ZSJ-2) (214 y 254 nm): Tr 16,68 min.

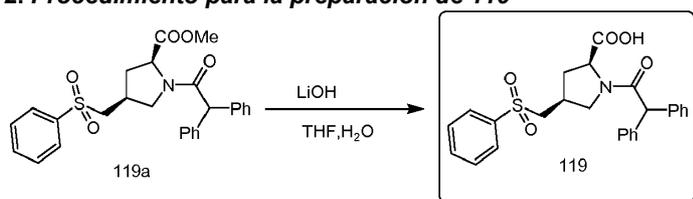
Ejemplo de referencia 75: Compuesto 119 ácido (2S,4S)-4-((fenilsulfonil)metil)-1-(difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 119a



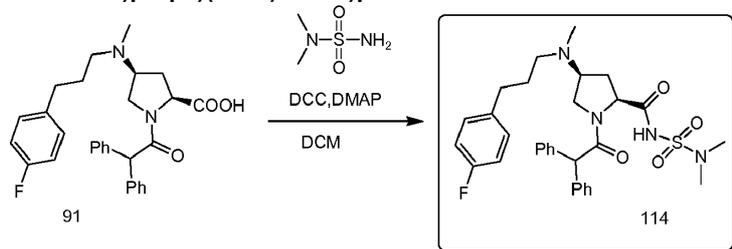
A una disolución de 122b (80 mg, 0,18 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C se añadió m-CPBA al 80% (97 mg, 0,45 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta TA y se agitó durante 3 h, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. Se añadió una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (20 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 1:0 a 1:1) para dar 119a (55 mg, 64%) como un sólido blanco. LC-MS (Waters): Tr 6,27 min; m/z calculado para C₂₇H₂₇NO₅S [M+H]⁺ 478,0, [M+Na]⁺ 500,1 encontrado [M+H]⁺ 478,0, [M+Na]⁺ 500,0.

2. Procedimiento para la preparación de 119



Una mezcla de 119a (55 mg, 0,12 mmol) y LiOH·H₂O (15 mg, 0,35 mmol) en THF/H₂O (2 mL/0,5 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA= 1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en agua, se acidificó a pH 3~4 con una disolución acuosa 3 M de HCl y el precipitado resultante se recogió por filtración, después se purificó mediante HPLC preparativa para dar 119 (30 mg, 50%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,917 min; m/z calculado para C₂₆H₂₅NO₅S [M+H]⁺ 464,2, encontrado [M+H]⁺ 464,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,73 min. HPLC (ZSJ-2) (214 y 254 nm): Tr 16,36 min.

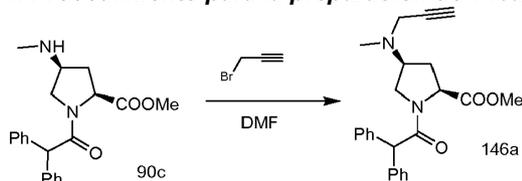
Ejemplo de referencia 76: Compuesto 114 ácido (2S,4S)-N-(N,N-dimetilsulfamiloil)-1-(2,2-difenilacetil)-4-((3-(4-fluorofenil)propil)(metil)amino)pirrolidin-2-carboxílico



A una disolución de 91 (100 mg, 0,21 mmol) en DCM (5 mL) se añadieron N,N-dimetilsulfamida (28,8 mg, 0,23 mmol), DMAP (6,3 mg, 0,063 mmol) y DCC (52 mg, 0,25 mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 72 h, la TLC (DCM:MeOH= 20:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 114 (56 mg, 46%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,86 min; m/z calculado para C₃₁H₃₇FN₄O₄S [M+H]⁺ 581,3, encontrado [M+H]⁺ 581,3. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,88 min.

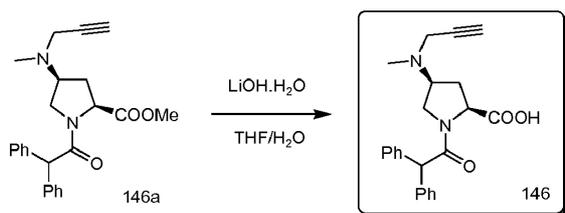
Ejemplo de referencia 77: Compuesto 146 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-metil(prop-2-in-1-il)amino)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 146a



A una disolución de 90c (200 mg, 0,57 mmol) en DMF (8 mL) se añadió Cs₂CO₃ (222 mg, 0,68 mmol) a continuación 3-bromoprop-1-ino (68 mg, 0,57 mmol). El matraz se selló y la mezcla se calentó a 40°C hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:2) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se vertió en hielo-agua (30 mL) y se extrajo con EA (15 mL x 4). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 10:1 a 3:1) para dar 146a (61 mg, 27%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,592 min; m/z calculado para C₂₄H₂₆N₂O₃ [M+H]⁺ 391,2, encontrado [M+H]⁺ 391,2.

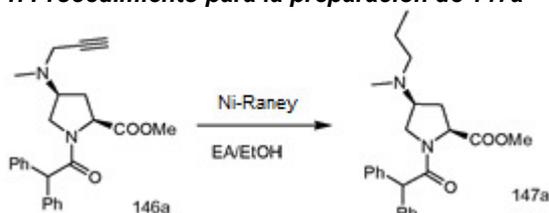
2. Procedimiento para la preparación de 146



Una mezcla de 146a (61 mg, 0,21 mmol) y LiOH·H₂O (20 mg, 0,47 mmol) en THF/H₂O (3 mL/1 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA= 1:2) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío* para eliminar THF, el residuo se disolvió en agua (5 mL), se acidificó a pH ~4 con una disolución acuosa 4 M de HCl y se extrajo con DCM (5 mL x 5). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 146 bruto (57 mg) y 27 mg de este material bruto se purificaron mediante HPLC preparativa para dar 146 puro (20 mg, ~53%) como un aceite incoloro viscoso. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,51 min; m/z calculado para C₂₃H₂₄N₂O₃ [M+H]⁺ 377,2, encontrado [M+H]⁺ 377,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,50 min.

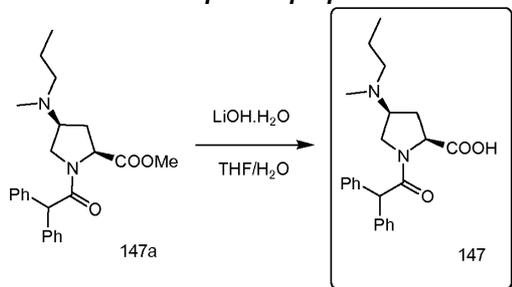
10 **Ejemplo de referencia 78: Compuesto 147 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(metil(propil)amino)pirrolidin-2-carboxílico**

1. Procedimiento para la preparación de 147a



15 Una mezcla de 146a (29 mg, 0,074 mmol) y Ni-Raney (50 mg) en EA/EtOH (10 mL/10 mL) se agitó en una atmósfera de H₂ (1 atm) a 30°C hasta el día siguiente, el análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para dar 147a (22 mg, 75%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,75 min; m/z calculado para C₂₄H₃₀N₂O₃ [M+H]⁺ 395,2, encontrado [M+H]⁺ 395,2.

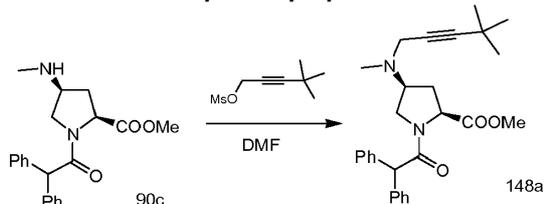
2. Procedimiento para la preparación de 147



20 Una mezcla de 147a (22 mg, 0,056 mmol) y LiOH·H₂O (7 mg, 0,168 mmol) en THF/H₂O (3 mL/1 mL) se agitó a TA durante 2 días, el análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío* para eliminar el THF, el residuo se disolvió en agua (5 mL), se acidificó a pH 4 con una disolución acuosa 4 M de HCl y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 147 (7 mg, 33%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,47 min; m/z calculado para C₂₃H₂₈N₂O₃ [M+H]⁺ 381,2, encontrado [M+H]⁺ 381,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,55 min.

30 **Ejemplo de referencia 79: Compuesto 148 ácido ((2S,4S)-4-((4,4-dimetilpent-2-in-1-il)(metil)amino)-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico**

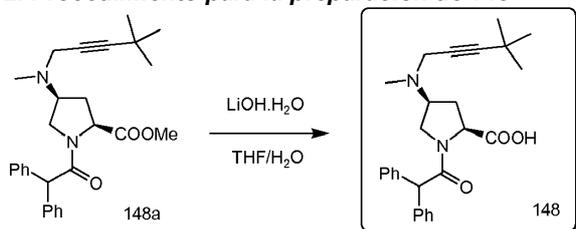
1. Procedimiento para la preparación de 148a



35 A una disolución de 90c (300 mg, 0,85 mmol) en DMF (8 mL) se añadió Cs₂CO₃ (333 mg, 1,02 mmol) a continuación metanosulfonato de 4,4-dimetilpent-2-inilo (194 mg, 1,02 mmol), y la mezcla se calentó a 40°C hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se vertió en hielo-agua (30 mL) y se extrajo con EA (15 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL x 2), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 10:1 a 4:1) para

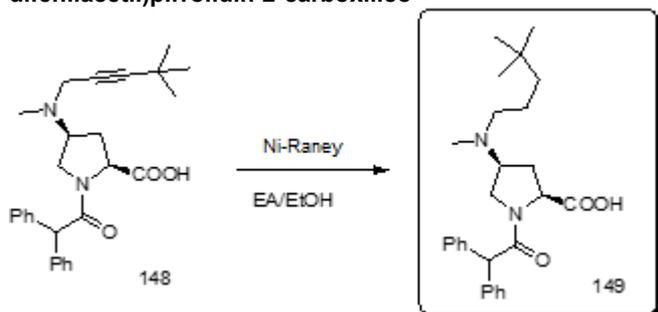
dar 148a (100 mg, 26%) como un aceite incoloro. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 3,60 min; m/z calculado para $C_{28}H_{34}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 447,3, encontrado $[M+H]^+$ 447,3.

2. Procedimiento para la preparación de 148



- 5 Una mezcla de 148a (100 mg, 0,22 mmol) y $LiOH \cdot H_2O$ (28 mg, 0,67 mmol) en THF/H_2O (5 mL/1 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EA= 1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró al vacío para eliminar THF, el residuo se disolvió en agua (5 mL), se acidificó a pH ~4 con una disolución acuosa 4 M de HCl y se extrajo con DCM (5 mL x 4). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL x 2), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para dar 148 bruto (95 mg) y 35 mg del material bruto se purificaron mediante HPLC preparativa para dar 148 puro (25 mg, 71%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 3,08 min; m/z calculado para $C_{27}H_{32}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 433,2, encontrado $[M+H]^+$ 433,2. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 9,08 min.

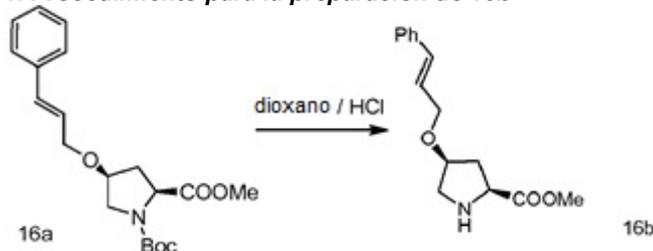
Ejemplo de referencia 80: Compuesto 149 ácido ((2S,4S)-4-((4,4-dimetilpentil)metil)amino)-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico



- 15 Una mezcla de 148 (30 mg, 0,069 mmol) y $Ni-Raney$ (50 mg) en $EA/EtOH$ (10 mL/10 mL) se agitó en una atmósfera de H_2 (1 atm) a $38^\circ C$ hasta el día siguiente, el análisis por LCMS mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 149 (12 mg, 40%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent, P-2): Tr 2,63 min; m/z calculado para $C_{27}H_{36}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 437,3, encontrado $[M+H]^+$ 437,3. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 9,15 min.

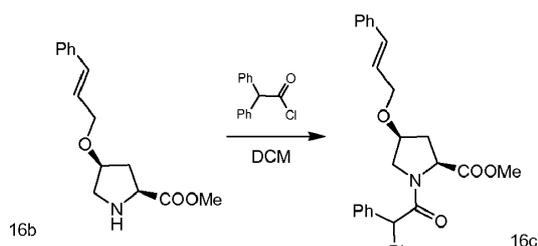
Ejemplo 81: Compuesto 16 ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(((1R,2R)-2-fenilciclopropil)metoxi)pirrolidin-2-carboxílico y ácido (2S,4S)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(((1S,2S)-2-fenilciclopropil)metoxi)pirrolidin-2-carboxílico

1. Procedimiento para la preparación de 16b



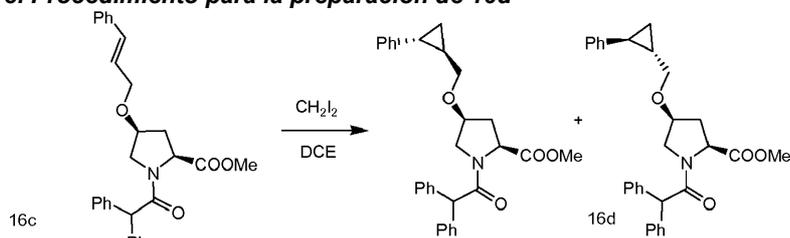
- 25 Una disolución de 16a (12,0 g, 48,8 mmol) en $HCl/diox$ 4 M (60 mL) se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC ($MeOH:DCM=1:10$) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío*, el residuo se disolvió en agua (50 mL) y se extrajo con éter dietílico (100 mL x 2). La capa acuosa se basificó a pH=9~10 con una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con EA (100 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL x 2), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 16b como un aceite incoloro (5,0 g, 78%). LC-MS (Agilent): Tr 2,81 min; m/z calculado para $C_{19}H_{15}NO_3$ $[M+H]^+$ 262,1, $[M+Na]^+$ 284,1, encontrado $[M+H]^+$ 262,1, $[M+Na]^+$ 284,1.

2. Procedimiento para la preparación de 16c



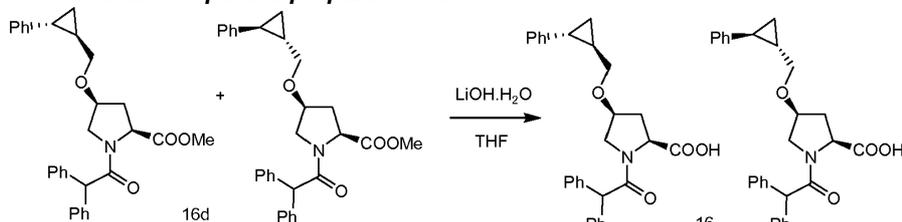
A una disolución de 16b (300 mg, 1,15 mmol) y Et₃N (175 mg, 1,72 mmol) en DCM (5 mL) se añadió cloruro de difenilacetilo (318 mg, 1,38 mmol) a 0°C en N₂ y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, la TLC (PE:EA=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se lavó con salmuera (3 mL x 2), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA= de 10:0 a 4:1) para dar 16c como un aceite espeso (300 mg, 57%). LC-MS (Agilent): Tr 3,38 min; m/z calculado para C₂₉H₂₉NO₄ [M+H]⁺ 456,2, [M+Na]⁺ 478,2, encontrado [M+H]⁺ 456,2, [M+Na]⁺ 478,2.

3. Procedimiento para la preparación de 16d



Una disolución agitada de 16c (150 mg, 0,33 mmol) en DCE seco (5 mL) se enfrió hasta 0°C en una atmósfera de N₂. Se añadió una disolución de ZnEt₂ (1 M en hexano, 0,66 mL, 0,66 mmol) seguida de CH₂I₂ (354 mg, 1,32 mmol), y la mezcla se calentó hasta TA lentamente y se agitó hasta el día siguiente. La mezcla se volvió a enfriar hasta 0°C, se desactivó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (10 mL) y se extrajo con DCM (20 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, después se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía (PE:EA=4:1) para dar 16d como un aceite espeso (120 mg, 78%). LC-MS (Agilent): Tr 3,38 min; m/z calculado para C₃₀H₃₁NO₄ [M+H]⁺ 470,2, [M+Na]⁺ 492,2, encontrado [M+H]⁺ 470,2, [M+Na]⁺ 492,2.

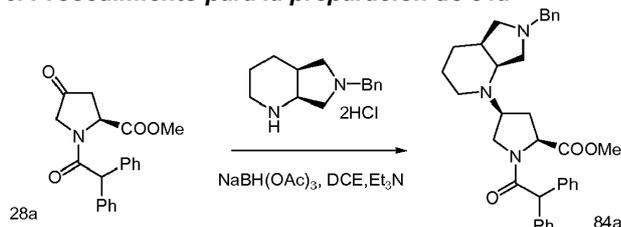
4. Procedimiento para la preparación de 16



A una disolución agitada de 16d (110 mg, 0,23 mmol) en THF (3 mL) se añadió una disolución de LiOH.H₂O (33 mg, 0,79 mmol) en agua (1 mL) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (PE:EtOAc=1:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mezcla se concentró *al vacío* para eliminar la mayor parte del THF, y el residuo se repartió entre DCM (15 mL) y agua (15 mL). La capa acuosa se acidificó con una disolución acuosa 1 M de HCl a pH=3~4, la capa de DCM se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL x 2), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (DCM: MeOH= de 50:1 a 20:1) para dar el producto como un sólido blanco (80 mg, 77%). LC-MS (Agilent): Tr 3,39 min; m/z calculado para C₂₉H₂₉NO₄ [M+H]⁺ 456,2, [M+Na]⁺ 478,2, encontrado [M+H]⁺ 456,2, [M+Na]⁺ 478,2. HPLC (214 y 254 nm): Tr 13,75 min.

Ejemplo 82: Compuesto 84 ácido (2S,4S)-4-((4aS,7aS)-6-benzooctahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico

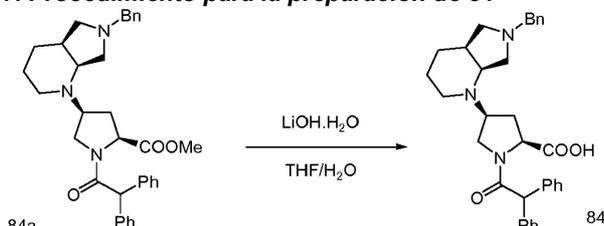
6. Procedimiento para la preparación de 84a



Una disolución de la amina (257 mg, 0,89 mmol) en DCE (10 mL) se enfrió hasta 0°C y se añadió Et₃N (181 mg, 1,78 mmol) seguida de una disolución de 28a (300 mg, 0,89 mmol) en DCE (5 mL). AcOH (0,5 mL) y la mezcla se agitaron a TA durante 30 min. Se añadió NaBH(OAc)₃ (282 mg, 1,34 mmol) y se continuó agitando a TA hasta el día siguiente, la

TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que parte del 28a seguía presente. Se añadió NaCNBH₃ (1,2 equiv) y la mezcla se calentó a 40°C hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que la mayor parte de la cetona se había consumido. La mezcla se lavó dos veces con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante columna de sílice (DCM: MeOH= de 100:1 a 50:1) para dar 84a (90 mg, 18%) como un sólido amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 3,28 min; m/z calculado para C₃₄H₃₉N₃O₃ [M+H]⁺ 538,4, encontrado [M+H]⁺ 538,4.

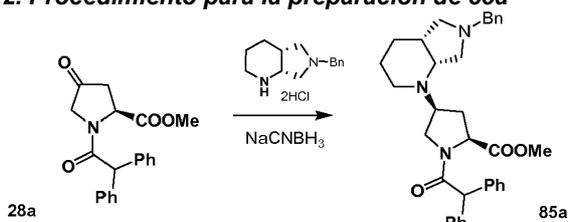
7. Procedimiento para la preparación de 84



A una mezcla de 84a (90 mg, 0,17 mmol) en THF/agua (6 mL/2 mL) se añadió LiOH.H₂O (21 mg, 0,51 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=20: 1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío*, el residuo se disolvió en agua (15 mL) y se lavó con Et₂O (10 mL x 2). La capa acuosa se acidificó entonces a pH=2-3 con una disolución acuosa 1 M de HCl y se extrajo con DCM (10 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*, y el residuo se purificó mediante prep-HPLC para dar 84 (25 mg, 28%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,29 min; m/z calculado para C₃₃H₃₇N₃O₃ [M+H]⁺ 524,28, encontrado [M+H]⁺ 524,3. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,67 min.

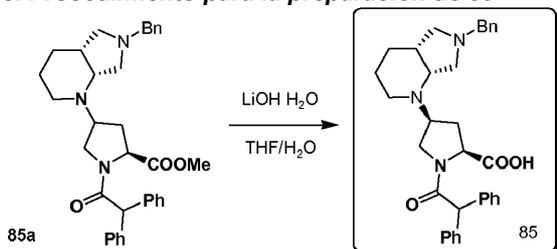
Ejemplo 83: Compuesto 85 ácido (2S,4S)-4-((4aR,7aR)-6-benzooctahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico

2. Procedimiento para la preparación de 85a



A una disolución de 28a (417 mg, 1,24 mmol), amina (300 mg, 1,00 mmol) y Et₃N (230 mg, 2,28 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió AcOH (1,0 mL), y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. A continuación se añadió NaCNBH₃ (80 mg, 1,24 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del MeOH se eliminó *al vacío*, y el residuo se disolvió en agua (10 mL) y se extrajo con DCM (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante columna de sílice (DCM:MeOH=80:1) para dar 85a (220 mg, 33%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,30 min; m/z calculado para C₃₄H₃₉N₃O₃ [M+H]⁺ 538,3, encontrado [M+H]⁺ 538,3.

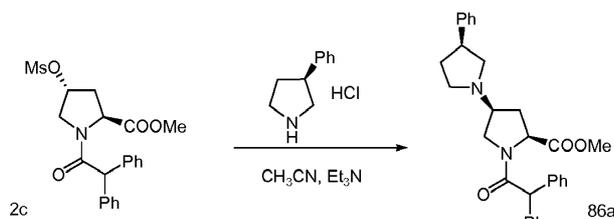
3. Procedimiento para la preparación de 85



A una mezcla de 85a (220 mg, 0,41 mmol) en THF/agua (10 mL/1,5 mL) se añadió LiOH.H₂O (52 mg, 1,23 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH= 10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío*, y el residuo se disolvió en agua (15 mL) y se acidificó a pH=3~4 con una disolución acuosa 3 M de HCl. El precipitado resultante se recogió por filtración, a continuación se purificó mediante prep-HPLC para dar 85 (66 mg, 30%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,28 min; m/z calculado para C₃₃H₃₇N₃O₃ [M+H]⁺ 524,3, encontrado [M+H]⁺ 524,3. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,75 min.

Ejemplo 84: Compuesto 86 ácido (3S,3'S,5'S)-1-(2,2-difenilacetil)-3-(fenil-[1,3'-bipirrolidin]-5'-carboxílico

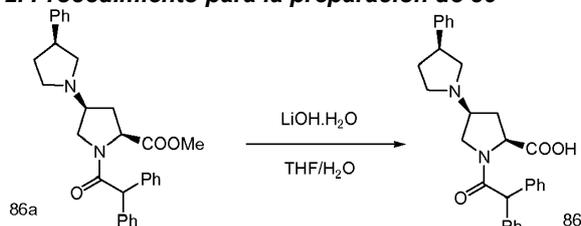
1. Procedimiento para la preparación de 86a



5

A una mezcla agitada de (S)-3-fenilpirrolidina.clorhidrato (528 mg, 2,8 mmol) en CH₃CN (10 mL) se añadió Et₃N (285 mg, 2,8 mmol) seguida de 2c (600 mg, 1,4 mmol) y la mezcla se calentó a 110°C en un tubo sellado hasta el día siguiente. El disolvente se eliminó *al vacío*, y el residuo se repartió entre agua (20 mL) y EA (15 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo además con EA (15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante columna de sílice (DCM:MeOH= de 100:1 a 50:1) para dar 86a (230 mg, 35%) como un sólido amarillo. LC-MS (Agilent): Tr 3,27 min; m/z calculado para C₃₀H₃₂N₂O₃ [M+H]⁺ 469,24, encontrado [M+H]⁺ 469,3.

2. Procedimiento para la preparación de 86



10

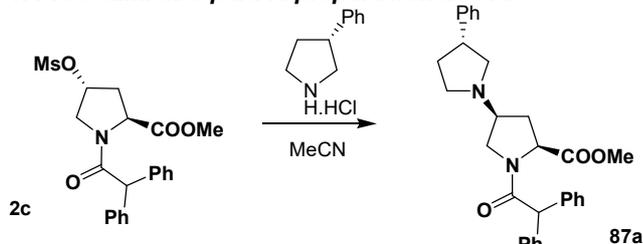
A una mezcla de 86a (220 mg, 0,47 mmol) en THF/agua (8 mL/3 mL) se añadió LiOH.H₂O (59 mg, 1,41 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH= 20:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío*, y el residuo se disolvió en agua (20 mL) y se lavó con Et₂O (15 mL x 2). La capa acuosa se acidificó entonces a pH=2-3 con una disolución acuosa 1 M de HCl y se extrajo con DCM (15 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante prep-HPLC para dar 86 (50 mg, 23%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,53 min; m/z calculado para C₂₉H₃₀N₂O₃ [M+H]⁺ 455,24, encontrado [M+H]⁺ 455,3. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,80 min.

15

20

Ejemplo 85: Compuesto 87 ácido (3R,3'S,5'S)-1-(2,2-difenilacetil)-3-(fenil-[1,3'-bipirrolidin]-5'-carboxílico

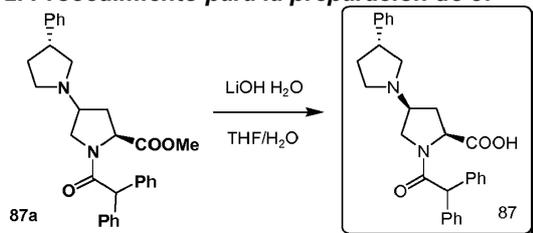
1. Procedimiento para la preparación de 87a



25

Una mezcla de 2c (500 mg, 1,19 mmol), clorhidrato de (R)-3-fenilpirrolidina (660 mg, 3,59 mmol) y Et₃N (363 mg, 3,59 mmol) en CH₃CN (10 mL) se calentó a 110°C en un tubo sellado hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH=10:1) mostró que la mayor parte del material de partida se había consumido. La mezcla se enfrió hasta TA, se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía (DCM:MeOH= de 1:0 a 50:1) para dar 87a (200 mg, 35%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,35 min; m/z calculado para C₃₀H₃₂N₂O₃ [M+H]⁺ 469,2, encontrado [M+H]⁺ 469,3.

2. Procedimiento para la preparación de 87



30

A una mezcla de 87a (200 mg, 0,43 mmol) en THF/agua (5 mL/1 mL) se añadió LiOH.H₂O (54 mg, 1,28 mmol) y la mezcla se agitó a TA hasta el día siguiente, la TLC (DCM:MeOH= 10:1) mostró que el material de partida se había consumido. La mayor parte del THF se eliminó *al vacío*, y el residuo se disolvió en agua (15 mL) y se lavó con éter (15 mL x 2). La capa acuosa se enfrió a continuación en un baño de hielo-agua y se acidificó a pH=3~4 con una disolución acuosa 1 M de HCl. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (5 mL x 3) y se secó a 45°C hasta el día siguiente para

dar 87 (70 mg, 36%) como un sólido blanco. LC-MS (Agilent): Tr 3,48 min; m/z calculado para C₂₉H₃₀N₂O₃ [M+H]⁺ 455,2, encontrado [M+H]⁺ 455,3. HPLC (JULY-L) (214 y 254 nm): Tr 8,77 min.

Ejemplo biológico 1: Unión al receptor AT₂

Medios y disoluciones

1. Tripsina-EDTA (para la preparación de 100 mL)

Tripsina 0,25 g
EDTA al 2% 2 mL
PBS 98 mL

Disolver tripsina en EDTA al 2% y PBS por completo; esterilizar la disolución haciéndola pasar a través de un filtro de membrana de 0,20 µM; almacenar a 4°C.

2. Medio DMEM (para la preparación de 1L)

El polvo se disolvió en 950 mL de agua destilada con agitación suave hasta que la disolución se volvió transparente.

Añadir 1,176 g de NaHCO₃ para el medio DMEM.

Ajustar el pH del medio a 0,2-0,3 por debajo del pH de trabajo final utilizando NaOH 1 M o HCl 1 M. Añadir lentamente con agitación.

Diluir a 1 litro con ddH₂O.

Esterilizar el medio de inmediato por filtración.

Almacenar a 4°C.

3. Tampón TE

Tris-HCl 20 mM, pH 7,4,
EDTA 5 mM

4. Tampón del ensayo de unión

Hepes 50 mM, pH 7,4
MgCl₂ 5 mM
CaCl₂ 1 mM
0,2% de BSA

5. Tampón de lavado

Hepes 50 mM, pH 7,4

Procedimientos para célula transitoria HEK293/receptor AT₂

Transfección

- Las células se sembraron en una placa de 150 mm con una densidad del 50% para la transfección transitoria. Las células estaban listas para la transfección después de su incubación hasta el día siguiente (la confluencia alcanza aproximadamente un 80%).
- Se mezclaron suavemente 75 µL de Lipofectamine™2000 diluidos en 6,25 mL de medio de suero reducido OptiMEM I y se incubaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se mezclaron suavemente 50 µg del ADN plasmídico de expresión diluidos en 6,25 mL de medio de suero reducido OptiMEM I sin suero.
- Después de la incubación de 5 minutos, el ADN diluido se combinó con la Lipofectamine™2000 diluida (el volumen total es 12,5 mL). La mezcla se mezcló suavemente y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente para permitir que se formasen los complejos de ADN-Lipofectamine™2000.
- Los 12,5 mL de complejos de ADN- Lipofectamine™2000 se añadieron a la placa de 150 mm y se mezclaron suavemente por balanceo de la placa hacia delante y atrás.
- Las células se incubaron a 37°C con un 5% de CO₂ durante 48 horas.
- Se recogieron las células y se almacenaron a -80°C.

Procedimientos para la preparación de membranas de células HEK293/receptor AT₂

- Se homogeneizaron células HEK293/receptor AT₂ (transfectadas transitorias) congeladas en tampón TE helado durante 10s.
- El homogeneizado se centrifugó a 25 000g durante 30 minutos.
- El sedimento se resuspendió en tampón tisular helado.
- Las concentraciones de proteína se determinaron utilizando el método de ensayo Bradford con BSA como patrón.
- La proteína membranaria se congeló a -80°C.

Preparación de compuestos

Se prepararon disoluciones de todos los compuestos mediante un equipo de manipulación de líquido en microplacas tal como Janus o Precision 2000. Los compuestos, disueltos en DMSO, se almacenaron en un congelador. Se prepararon los compuestos a partir de 30 mM en 100% de DMSO.

Paso 1 : Preparación de la placa de dosis (placa de 96 pocillos)

- Añadir los 3 µL de disolución madre [30mM] de compuesto a la columna 1 en la placa.
- Anadir 15 µL de 100% de DMSO a la columna 1.
- Anadir 10,81 µL de 100% de DMSO a la columna 2-12.
- Transferir 5 µL de la columna 1 a la columna 2 (dilución semilogarítmica).
- Transferir 5 µL de la columna 2 a la columna 3 (dilución semilogarítmica).
- Transferir 5 µL de la columna 3 a la columna 4 (dilución semilogarítmica).
- Transferir 5 µL de la columna 4 a la columna 5 (dilución semilogarítmica).
- Transferir 5 µL de la columna 5 a la columna 6 (dilución semilogarítmica).
- Transferir 5 µL de la columna 6 a la columna 7 (dilución semilogarítmica).
- Transferir 5 µL de la columna 7 a la columna 8 (dilución semilogarítmica).
- Transferir 5 µL de la columna 8 a la columna 9 (dilución semilogarítmica).
- Transferir 5 µL de la columna 9 a la columna 10 (dilución semilogarítmica).
- Transferir 5 µL de la columna 10 a la columna 11 (dilución semilogarítmica).
- Transferir 5 µL de la columna 11 a la columna 12 (dilución semilogarítmica).

Todos los compuestos se diluyeron utilizando un equipo de manipulación de líquido en microplacas Precision 2000. La concentración máxima de compuesto fue de 5 mM con 100% de DMSO.

Paso 2 : Preparación de la placa de trabajo (placa de 96 pocillos)

- Los compuestos se diluyeron 1:50 con tampón.
- Se añadieron 49 µL de tampón al pocillo de la placa de 96 pocillos.
- Se transfirió 1 µL de la disolución de compuesto de la placa de dosis al pocillo correspondiente de la placa de trabajo.
- La concentración máxima de compuesto fue de 100 µM con 2% de DMSO.

Paso 3 : Preparación de las placas de ensayo (placa de 96 pocillos)

Se transfirieron 15 µL de la disolución de compuesto de cada pocillo de la placa de trabajo al pocillo de la placa de ensayo mediante Janus. Cada compuesto se evaluó por duplicado en cada placa y había 4 compuestos por placa.

Procedimientos para el ensayo de unión al receptor AT₂

- Se incubaron de 120 µL de membrana (5 mg de proteína/pocillo) con 15 µL de [125I]-CGP42112A y 15 µL de compuesto a TA durante 1,5 h.
- La reacción de unión se detuvo mediante filtración rápida a través de placas Unifilter GF/C (preempapadas en 0,3% (v:v) de BSA).
- La placa se lavó tres veces con tampón de lavado helado.
- Las placas de filtración se secaron a 37°C hasta el día siguiente.
- Se añadieron 50 µL de líquido de centelleo a cada pocillo.
- La radioactividad se determinó utilizando un lector de centelleo para microplacas MicroBetaTrilux.

Análisis de datos

Los datos se analizaron mediante un ajuste logístico de 4 parámetros utilizando el programa informático Prism 5.0. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla:

Compuesto	Cl ₅₀ (nM)	Compuesto	Cl ₅₀ (nM)	Compuesto	Cl ₅₀ (nM)
2	113,9	67	3665	115	321,3
3	192,9	70-B	1340	116	649,6
5	89,96	70-A	49,08	118	313,7
6	181,3	75	3829	119	2647
9	98,62	76	3604	120	1199
15	54,47	84	75,75	121	57,67
16	6654	85	102,6	122	142,6
17	3974	86	817,4	124	363,4
21	62,14	87	43,6	125	1244
22	384,1	90	64,23	126	20,48
23	290,3	91	12,01	131	652,1

28	86,86	92	133,8	133	1738
35	539,9	93	125,6	134	954,5
36	1664	8	512,1	135	240,2
46	2257	96	2248	136	89,03
48	89,43	97	457,5	137	173,4
49	58,81	98	240,5	138	3,519
50	67,27	99	535,5	139	2533
51	50,33	100	18	140	673,7
53	43,88	101	400,5	142	992,9
54	154,8	102	498,6	143	372,3
55	386,4	104	1316		
56	315,5	105	2489		
58	3050	106	426,2		
61-A	83,34	107	461		
61-B	107,0	108	2054		
62	540,2	109	650,4		
63	482,9	112	255,1		
64	3358	114	17,05		
65	1605	52	63,23		

Ejemplo biológico 2: Unión al receptor AT₁

Se utilizaron los mismos medios, disoluciones, procedimientos celulares y preparación de compuestos que para el Ejemplo biológico 1 pero utilizando células transitorias HEK293/receptor AT₁. El ensayo de unión se realizó entonces como se indica a continuación:

- Se incubaron de 120 µL de membrana (5 mg de proteína/pocillo) con 15 µL de [125I]-Sar1-Ile8-Angiotensina II y 15 µL de compuesto a TA durante 1,5 h.
- La reacción de unión se detuvo mediante filtración rápida a través de placas Unifilter GF/C (preempapadas en 0,3% (v:v) de BSA).
- La placa se lavó tres veces con tampón de lavado helado.
- Las placas de filtración se secaron a 37°C hasta el día siguiente.
- Se añadieron 50 µL de líquido de centelleo a cada pocillo.
- La radioactividad se determinó utilizando un lector de centelleo para microplacas MicroBetaTrilux.

Los resultados de Cl₅₀ de la unión para un antagonista selectivo del receptor AT₂ conocida PD-126,055, antagonista selectivo del receptor AT₁ conocida, Losartina, angiotensina II y el compuesto 21 se muestran en la siguiente tabla.

Compuesto	Cl ₅₀ (nM)	Ki (nM)
PD-126,055	-	-
Compuesto 21	-	-
Losartina	11,01	5,505
Angiotensina II	1,797	0,8985

- : Ninguna inhibición significativa de la unión del ligando radiomarcado incluso en la concentración máxima evaluada (10 µM). También se analizaron los compuestos 6, 112, 136 y 138 en un ensayo similar y no mostraron unión al receptor AT₁ en una concentración de 10 µM.

Ejemplo biológico 3: Ensayo de la excrecencia axónica para el receptor AT₂

La metodología general de Wallinder (2008) y las referencias citadas en ella se utilizaron para evaluar el efecto de los compuestos de la presente invención sobre la excrecencia axónica. El ensayo se adaptó para seleccionar un contenido alto.

Los compuestos sometidos a selección frente a axones NG108-15 fueron el antagonista selectivo de AT₂ conocido PD-126,055, compuesto 6, compuesto 15, compuesto 21 y compuesto 28. Los controles utilizados fueron células vírgenes,

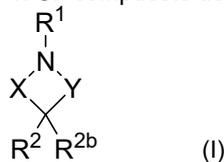
5 células tratadas con DMSO al 0,2%, células tratadas con Angiotensina II (Ang II) 0,1 μ M, EMA1087 0,1 μ M y Ang II 0,1 μ M + PD-123,319 (PD-123) 1 μ M. EMA1087 es un agonista del receptor AT₂ conocido descrito como «compuesto 21» en Wan *et al.* 2004. PD-123,319 es un antagonista del receptor AT₂ comercializado, conocido. Los resultados se analizaron mediante análisis cuantitativo de inmunofluorescencia. La excrecencia axónica se cuantificó con la longitud promedio de los axones utilizando el programa informático Cellomics. Los resultados se expresan como la media \pm SEM, cada uno realizado por triplicado. Significancia estadística, en comparación con el control de Ang II: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ y *** $p < 0,001$. NS : ninguna diferencia significativa. ND: no determinado. Las Figuras 1 a 5 muestran que la excrecencia axónica fue inhibida por los antagonistas del receptor AT₂, PD-126,055, y los compuestos 6, 15, 21 y 28.

REFERENCIAS

- Chakrabarty *et al.*, 2008, Estrogen elicits dorsal root ganglion axon sprouting via a rennin-angiotensin system. *Endocrinology*, **149**(7):3452-3460.
- 5 Clere *et al.*, 2010, Deficiency or blockade of angiotensin II type 2 receptor delays tumorigenesis by inhibiting malignant cell proliferation and angiogenesis. *Int. J. Cancer*, **127**:2279-2291.
- Izu *et al.*, 2009, Angiotensin II Type 2 receptor blockade increases bone mass. *J. Biol. Chem.*, **284**(8):4857-4864.
- 10 Steckelings *et al.*, 2005, The AT₂ receptor - A matter of love and hate. *Peptides*, **26**:1401-1409.
- Wallinder *et al.*, 2008, Selective angiotensin II AT₂ receptor agonists: Benzamide structure-activity relationships. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**:6841-6849.
- 15 Wan *et al.*, 2004, Design, Synthesis and biological evaluation of the first selective non-peptide AT₂ receptor agonist. *J. Med. Chem.*, **47**:5995-6008.
- Wexler *et al.*, 1996, Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: The next generation in antihypertensive therapy. *J. Med. Chem.*, **39**(3):325-656.
- 20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 donde:

X está ausente e Y es $-\text{CHR}^3\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CHR}^3-$, $-\text{CHR}^3\text{CHR}^4\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CHR}^3\text{CHR}^4-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHR}^3-$, $-\text{CR}^3=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHR}^3\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CR}^3-$; o

X es $-\text{CHR}^5$ e Y es $-\text{CHR}^3-$, $-\text{CHR}^3\text{CHR}^4-$, $-\text{CHR}^3\text{CR}^4=$, $-\text{CH}_2\text{CHR}^3-$, $-\text{CR}^3=\text{CH}-$ o $-\text{CH}=\text{CR}^3-$, donde cuando Y es $-\text{CHR}^3\text{CR}^4=$, R^{2b} está ausente, o

10 X es $-\text{CH}_2\text{CHR}^5-$ o $\text{C}(=\text{O})\text{CHR}^5-$ e Y es $-\text{CHR}^3-$;

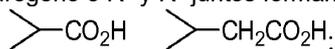
R^1 es $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{aril})(\text{arilo})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{aril})(\text{cicloalquilo})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{cicloalquilo})(\text{cicloalquilo})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{aril})(\text{arilo})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{aril})(\text{cicloalquilo})$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{cicloalquil})(\text{cicloalquilo})$;

15 R^2 es heterociclilo, heteroarilo, $-(\text{alquilen } C_{1-4})\text{arilo}$, $-\text{O}(\text{alquilen } C_{1-3})\text{arilo}$, $-\text{O}(\text{alquilen } C_{2-3})\text{arilo}$, $-\text{O}(\text{alquilen } C_{1-3})\text{cicloalquilarilo}$, $-\text{Oariloarilo}$, $-\text{S}(\text{alquilen } C_{1-3})\text{arilo}$, $-\text{SO}_2(\text{alquilen } C_{1-3})\text{arilo}$, $-\text{NH}(\text{alquilen } C_{1-8})\text{arilo}$, $-\text{NH}(\text{alquilen } C_{1-3})\text{arilo}$, $-\text{NH}(\text{alquilen } C_{1-3})\text{heteroarilo}$, $-\text{NH}(\text{alquilen } C_{2-3})\text{arilo}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{alquilo } C_{1-8}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{alquilen } C_{1-3})\text{arilo}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{alquilen } C_{1-3})\text{heteroarilo}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{alquilen } C_{2-3})\text{arilo}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{alquilen } C_{1-3})\text{arilo}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{alquilen } C_{1-3})\text{cicloalquilo}$ o $-\text{NH}(\text{alquilen } C_{1-3})\text{cicloalquilo}$;

R^{2b} es hidrógeno;

20 R^3 es CO_2H , $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{fenilo}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{SO}_3\text{H}$ o $-\text{PO}_3\text{H}_2$;

R^4 es hidrógeno o R^3 y R^4 juntos forman un grupo:



R^5 es hidrógeno;

25 y donde cada cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heterociclilo y heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes opcionales seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , oxo $(=\text{O})$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $(\text{alquil } C_{1-6})\text{O}-$, $(\text{alqueno } C_{2-6})\text{O}$, $(\text{cicloalquil } C_{3-6})\text{O}-$, $(\text{alquil } C_{1-6})\text{S}-$, $(\text{alqueno } C_{2-6})\text{S}-$, $(\text{cicloalquil } C_{3-6})\text{S}-$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{alquilo } C_{1-6}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-\text{N}(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-\text{NH}(\text{fenilo})$, $-\text{N}(\text{fenilo})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{halógeno}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{SCHF}_2$, $-\text{fenilo}$, $-\text{heterociclilo}$, $-\text{heteroarilo}$, $-\text{Oheteroarilo}$, $-\text{Oheterociclilo}$, $-\text{Ofenilo}$, $-\text{C}(\text{O})\text{fenilo}$, $-\text{C}(\text{O})\text{alquilo } C_{1-6}$;

30 donde el heterociclilo se selecciona del grupo que consiste en azetidina, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, pirrolinilo, piranilo, dioxolanilo, piperidinilo, 2-oxopiperidinilo, pirazolinilo, imidazolinilo, tiazolinilo, ditiolilo, oxatiolilo, dioxanilo, dioxinilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, oxazolonoilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfolinilo, 3-oxomorfolinilo, ditanilo, tritanilo y oxazinilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

35

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde X está ausente e Y es $-\text{CHR}^3\text{CH}_2-$ o X es $-\text{CH}_2-$ e Y es $-\text{CHR}^3-$.

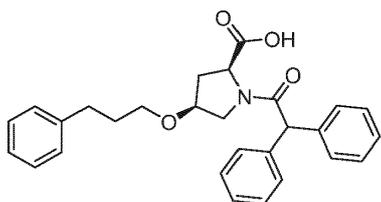
40 3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 es $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{fenil})(\text{fenilo})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{fenil})(\text{ciclohexilo})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{ciclohexil})(\text{ciclohexilo})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{fenil})(\text{fenilo})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{fenil})(\text{ciclohexilo})$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{ciclohexil})(\text{ciclohexilo})$ donde cada fenilo o ciclohexilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de $-\text{alquilo } C_{1-3}$, $-\text{Oalquilo } C_{1-3}$ y halo.

45 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es $-\text{CO}_2\text{H}$.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^4 es H.

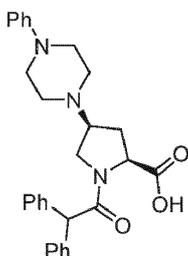
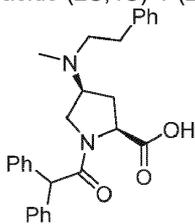
50 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

- ácido (2S,4S)-4-(benciloxi)-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico,
- ácido (2S,4R)-4-(benciloxi)-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico,
- ácido (2S,4S)-4-cinnamiloxi-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico,



ácido (2*S*,4*R*)-4-(cinnamiloxi)-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (2*S*,4*R*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(3-fenilpropoxi)pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (2*S*,4*S*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(((1*R*,2*S*)-2-fenilciclopropil)metoxi)pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (2*S*,4*S*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(((1*S*,2*R*)-2-fenilciclopropil)metoxi)pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (2*S*,4*S*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(metil(3-fenilpropil)amino)pirrolidin-2-carboxílico,

5

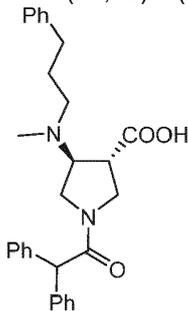


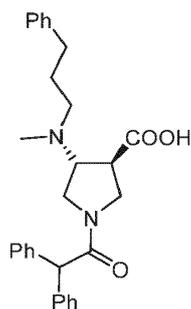
10

ácido (2*S*,4*S*)-4-((*S*)-3-bencilmorfolino)-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (2*S*,4*S*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(2-fenoxifenoxi)pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (2*S*,4*S*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(3-fenilprop-2-in-1-il)-oxi)pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (2*S*,4*S*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(fenetilamino)pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (2*S*,4*S*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-((*S*)-3-fenilpiperidin-1-il)pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (2*S*,4*S*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-((*R*)-3-fenilpiperidin-1-il)pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (2*S*,4*S*)-4-(3-bencilpiperidin-1-il)-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (3'*S*,5'*S*)-2-bencil-1'-(2,2-difenilacetil)-[1,3'-bipirrolidin]-5'-carboxílico,
 ácido (2*S*,4*S*)-1-(2-ciclohexil-2-fenilacetil)-4-(metil(3-fenilpropil)amino)pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (2*S*,4*S*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(metil((2-fenilciclopropil)metil)amino)pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (2*S*,4*S*)-4-(2-bencilpiperidin-1-il)-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico,

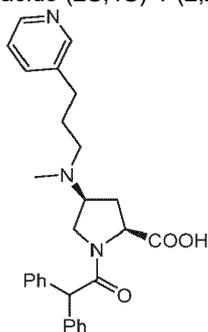
15

20

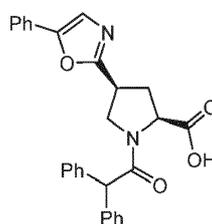
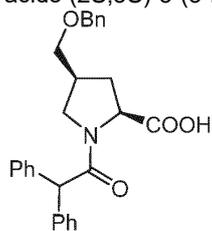




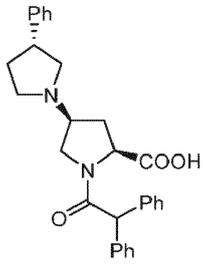
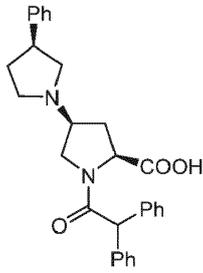
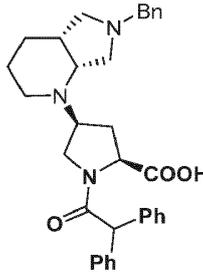
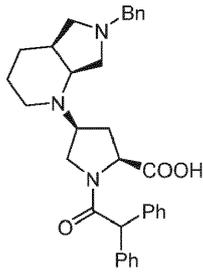
ácido (2*R*,4*R*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(3-fenilpropoxi)pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (2*S*,4*S*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-((3-(4-fluorofenil)propil)(metil)amino)pirrolidin-2-carboxílico,



- 5 ácido (2*S*,4*S*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(5-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (2*S*,4*S*)-4-(5-bencil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (2*S*,4*S*)-4-((*S*)-3-bencil-5-oxomorfolino)-1-(2,2-difenilacetil)pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (2*S*,4*S*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(3-(4-fluorofenil)propoxi)pirrolidin-2-carboxílico,
 10 ácido (2*S*,4*S*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-((3-(4-metoxi-3-metilfenil)prop-2-in-1-il)(metil)amino)pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (2*S*,4*S*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-((3-(4-metoxi-3-metilfenil)propil)(metil)amino)pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (2*S*,4*S*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(4-fenilbutil)pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (2*S*,4*S*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(3-feniltiofen-2-il)pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (2*S*,3*S*)-1-(2,2-difenilacetil)-3-(3-fenilpropoxi)azetidín-2-carboxílico,
 15 ácido (2*R*,3*R*)-1-(2,2-difenilacetil)-3-(3-fenilpropoxi)azetidín-2-carboxílico,
 ácido (2*R*,3*R*)-3-(3-fenilpropoxi)-1-(2,2-difenilacetil)azetidín-2-carboxílico,
 ácido (2*S*,3*S*)-3-(3-fenilpropoxi)-1-(2,2-difenilacetil)azetidín-2-carboxílico,



- 20 ácido (2*S*,4*S*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-((3-(4-fluorofenil)propil)tio)pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (2*S*,4*S*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-((3-(4-fluorofenil)propil)sulfonil)pirrolidin-2-carboxílico,
 (2*S*,4*S*)-1-(2,2-difenilacetil)-*N*-(metilsulfonil)-4-(fenilpropoxi)pirrolidin-2-carboxamida,
 ácido (2*S*,4*S*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(feniltio)pirrolidin-2-carboxílico,
 25 ácido (2*S*,4*S*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(((1*R*,2*R*)-2-fenilciclopropil)metoxi)pirrolidin-2-carboxílico,
 ácido (2*S*,4*S*)-1-(2,2-difenilacetil)-4-(((1*S*,2*S*)-2-fenilciclopropil)metoxi)pirrolidin-2-carboxílico,



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un portador farmacéuticamente aceptable.
 8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor neuropático.
 9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento o la prevención de la alteración de la velocidad de conducción nerviosa, para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección caracterizada por hipersensibilidad neuronal, para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular, o para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con un desequilibrio entre la reabsorción ósea y la osteogénesis, o para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno asociado con una regeneración nerviosa atípica.
 10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor inflamatorio.
 11. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en la producción de analgesia.

12. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde el compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra junto con otra terapia.

Figura 1

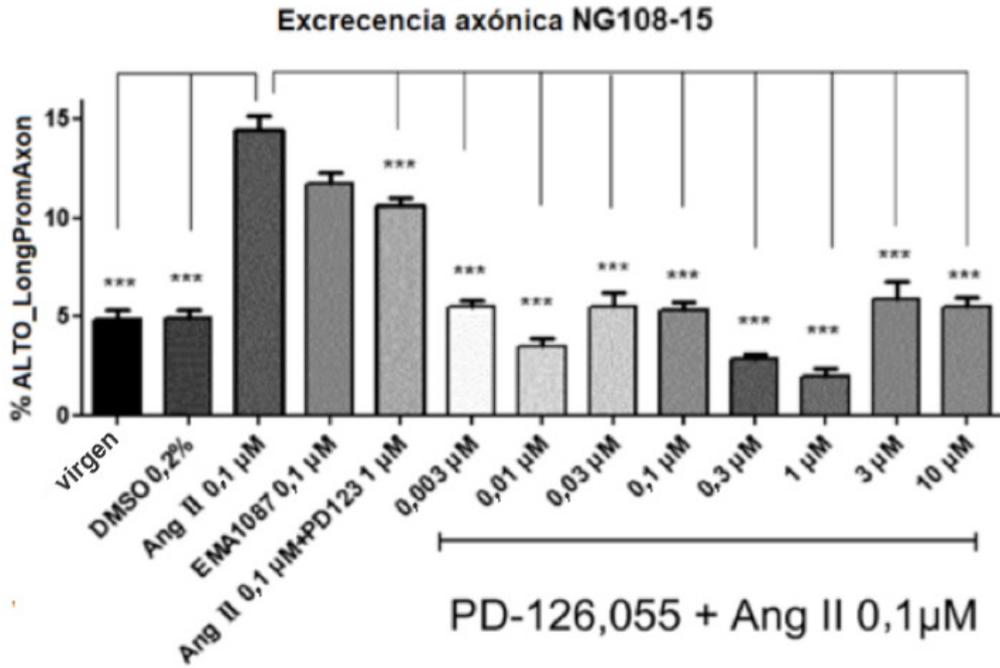


Figura 2

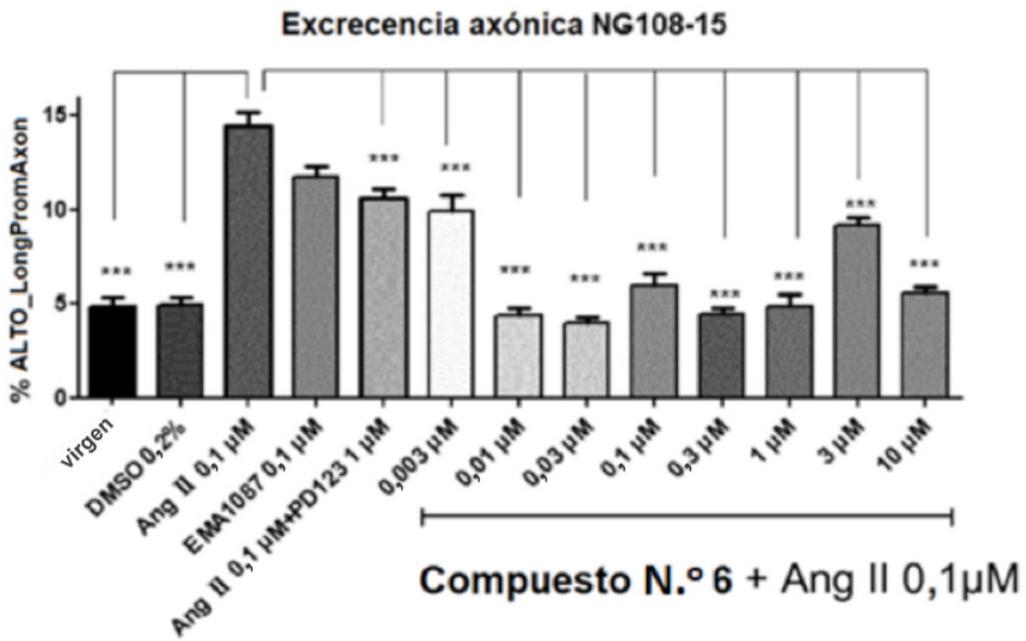


Figura 3

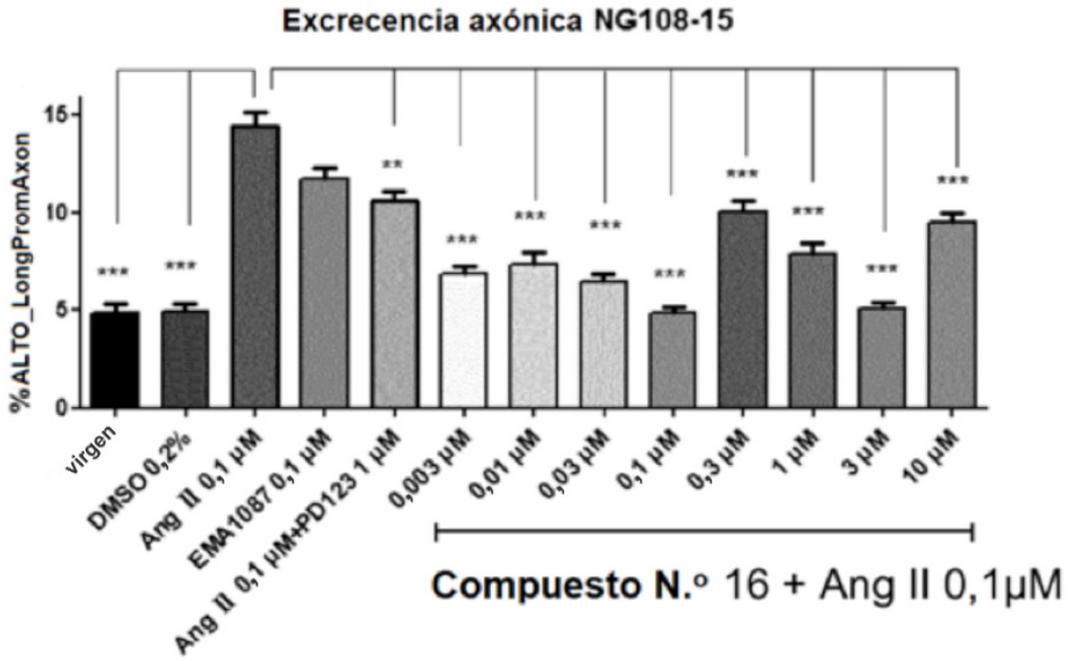


Figura 4

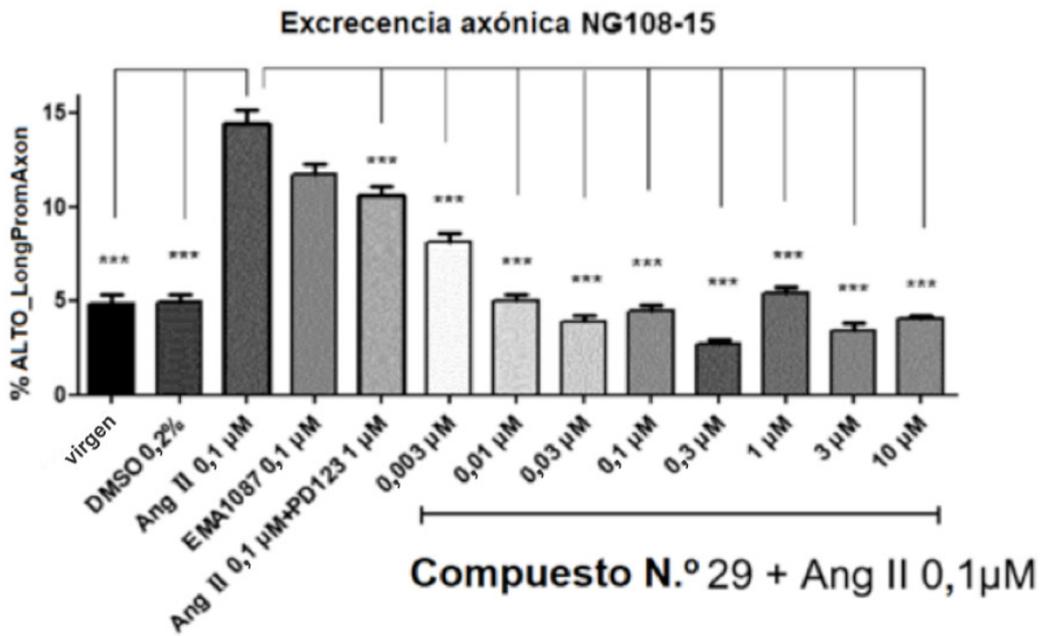


Figura 5

