

Q#



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No 06-127109

54 TÍTULO "Compuestos Heterociclicos ANTIVIRALES"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 4187/00 / A61K 3/407

71 SOLICITANTE F. HOFFMANN - LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74 APODERADO ALICIA LOREDA RICAURTE

22 BOGOTÁ, D C, 19 DIC 2006

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-127109-00000-0000
Fec: 2006-12-18 17:08:48 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTEMII
Evs: 3/8 FASE NACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 506

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070
Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jilcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jilcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 38.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: LEE, Eun, Kyung; MELVILLE, Chris, Richard y ROTSTEIN, David,
Mark.

Dirección: 791 Aurora Avenue, San Jose, California 95129; 2230 Hanover
Street, Palo Alto, California 94306 y 939 Lorne Way, Sunnyvale, California
94087.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/005895

Fecha: 01/06/05

Publicación Internacional No. WO 2005/121145 A2

Fecha: 22/12/05

⑥

Título (54)

"COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS ANTIVIRALES"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 487/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

09/06/04

(31) Número de Solicitud

60/578,758

⑨

Comprobante de Pago No. 06-89.473

Fecha: 21 de Noviembre de 2006

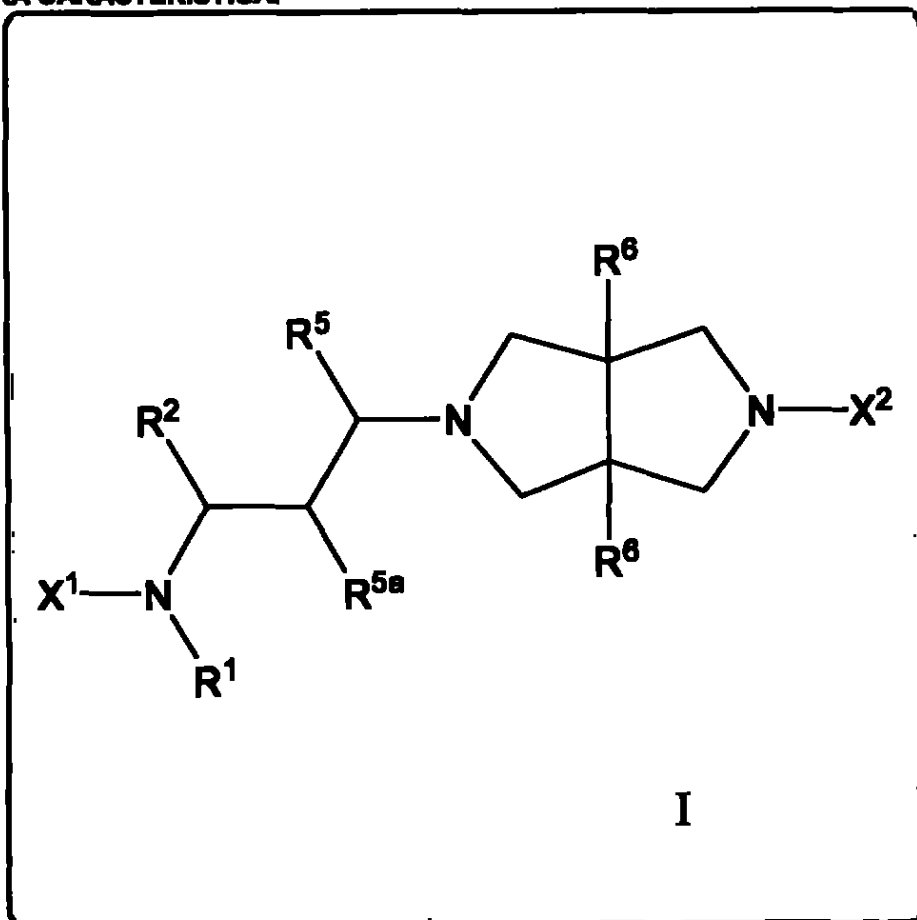
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión de los Inventores a ROCHE PALO ALTO LLC y documento de cesión de ROCHE PALO ALTO LLC a F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53,215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
MAC: 06-127104-0000-0000
Fec: 2008-12-19 17:08:48 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYI
Eve: 379 PASNACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 500

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 89,473
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55643019	21/11/2006	6,793,200.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. REMITIDO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

1

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en Inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e Inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

10. Firma

Fdo.: firma ilegible

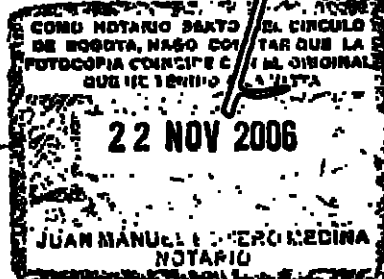
Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uribe
Maria Mercedes Uribechea T.
Traductora Juramentada

Resolución 10607/81 Minjusticia



abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

heretby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 11th day of August 2008.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klaus
Holder of procuratorship
2 NOV 2008
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

6

Sulza
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mando tario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Sulza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Sulza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Sulza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por el al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este Instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en Sulza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August 2004 personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuratation/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this Instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Sulza, ciudad de Basilea, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

H. P. Klausner
Notar

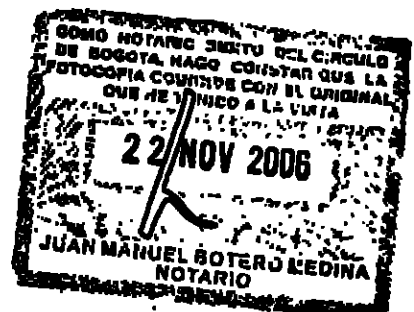
17.08.2004

2 Fr.

Dr. Peter Kuster

Allg. Prot. - No. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Kuster*

3. in his/her function as *Att. Notar*

4. and certified by the seal of the *Canton*

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. on

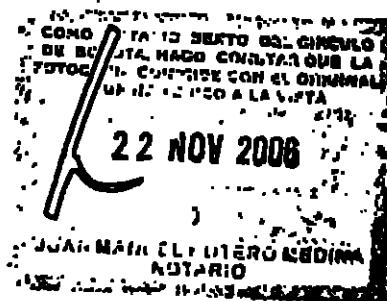
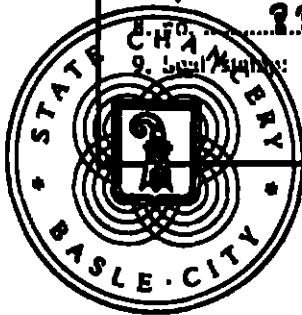
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

2235 / 13 226

8. No.

10. Signature: *R*

Robert F. J. G.



*Toyota Amalia. folio 10
Blanca folio 11
Extensio folio 12.*



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Calle 101 No. 101, P.O. Box 101

Expediente No		No de Folio
06127109		
Item	No de Unidades	
1 CD		
2 DVD		
3 REVISTA		
4 LIBRO		
5 PERIODICO		
6 DISQUETES		
7 SOBRE DE MANILA	1	
8 SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9 SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10 OTROS:		

Observaciones: Acta Final

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
22 de Diciembre de 2005 (22.12.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/121145 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07D 487/00

(74) Agente: RAUBER, Beat; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/005895

(22) Fecha de Registro Internacional:
1 de Junio de 2005 (01.06.2005)

(25) Idioma de Registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/578,759 9 de Junio de 2004 (09.06.2004) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventores; o

(73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): LEE, Bin, Kyung [KR/US]; 791 Aurora Avenue, San Jose, CA 95129 (US). MELVILLE, Chris, Richard [US/US]; 2230 Hanover Street, Palo Alto, CA 94306 (US). ROTSTEIN, David, Marie [US/US]; 939 Lorne Way, Sunnyvale, CA 94087 (US).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

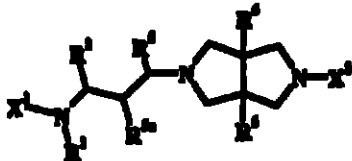
(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

sin reporte de búsqueda internacional y para ser republicado sobre recibo de ese reporte

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Gules sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(34) Título: COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS ANTIVIRALES



(37) Resumen: Los antagonistas de receptor de quimioquina, en particular los compuestos de 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano de la fórmula (I) son antagonistas de receptores CCR5 de quimioquina, que son útiles para tratar o prevenir una infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o para tratar el SIDA o el ARC. La invención proporciona además métodos para tratar enfermedades que se alivian con antagonistas de CCR5. La invención incluye composiciones farmacéuticas y métodos para la utilización de los compuestos en el tratamiento de estas enfermedades. La invención incluye además procesos para la obtención de los compuestos de la fórmula I.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 December 2005 (22.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/121145 A2

- (31) International Patent Classification⁷: C07D 487/00
- (21) International Application Number:
PCT/EP2005/005895
- (22) International Filing Date: 1 June 2005 (01.06.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/578,759 9 June 2004 (09.06.2004) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFF-
MANN-LA ROCHE AG (CH/CH); Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (for US only): LEE, Eun, Kyung
(KR/US); 791 Aurora Avenue, San Jose, CA 95129 (US).
MELVILLE, Chris, Richard (US/US); 2230 Hanover
Street, Palo Alto, CA 94306 (US). ROTSTEIN, David,
Mark (US/US); 939 Lorne Way, Sunnyvale, CA 94087
(US).
- (74) Agent: RAUBER, Beat; Grenzacherstrasse 124, CH-4070
Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CI, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Humalan (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CH, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NR, SN, TD, TO).

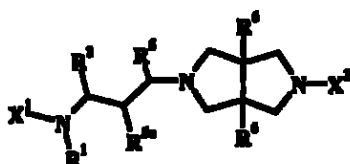
Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2005/121145 A2

(54) Title: HETEROCYCLIC ANTIVIRAL COMPOUNDS



(57) Abstract: Chemokine receptor antagonists, in particular, 3,7-diazabicyclo[3.3.0]
octane compounds according to formula (I) are antagonists of chemokine CCR5 re-
ceptors which are useful for treating or preventing an human immunodeficiency virus
(HIV) infection, or treating AIDS or ARC. The invention further provides methods for
treating diseases that are alleviated with CCR5 antagonists. The invention includes
pharmaceutical compositions and methods of using the compounds for the treatment
of these diseases. The invention further includes processes for the preparation of com-
pounds according to formula (I).

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES PCT

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22617	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud internacional No. PCT/EP2005/005895	Fecha de registro internacional <i>(día/mes/año)</i> 01.06.2005	Fecha de prioridad <i>(día/mes/año)</i> 09.06.2004																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D487/04 A61K31/407 C07D487/00																										
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG																										
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 5 hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																										
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																								
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 05.12.2005	Fecha de terminación de este reporte 04.05.2006																									
Nombre y dirección de correo de la autoridad examinadora preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Kyriakakou, G Teléfono No. +49 89 2399-																									

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

- ☐ Este reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma , el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:
- ☐ búsqueda internacional (según las Reglas 12.3 y 23.1(b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Respecto a los elementos* de la solicitud internacional, este reporte se basó en (hojas reemplazadas las cuales han sido suministradas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, Páginas

1-179 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-23 como se presentaron originalmente

- ☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s) - ver Casilla Suplementaria en Relación al Listado de Secuencia

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ el listado de secuencia (especificar):
- ☐ cualquier tabla(s) relacionada al listado de secuencia (especificar):

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos modificados a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ el listado de secuencia (especificar):
- ☐ alguna tabla(s) relacionada al listado de secuencia (especificar):

* Si el ítem 4 aplica, algunas o todas de estas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud Internacional No. 12
PCT/EP2005/005895

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-23
	No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones 1-23
	No: Reivindicaciones
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-23
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o sobre la pregunta si las reivindicaciones están totalmente soportadas por la descripción, son hechas:

ver hoja separada

13

Re Ítem V

Declaración razonada respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; referencias y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 03/097646 A
- D2: WO 02/070523
- D3: WO 02/060902 A
- D4: WO 00/55143 A
- D5: SIMMONS G Y COLS: "INHIBICIÓN POTENTE DE LA INFECTIVIDAD DE VIH-1 EN MACRÓFAGOS Y LINFOCITOS POR UN ANTAGONISTA CCR5 NOVEDOSO" 1997, SCIENCE, PÁGINAS 276-279

2. Novedad (Art.33(2) del PCT)

La presente solicitud se relaciona con derivados de octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol. Los documentos D1-D4 del arte previo revelan derivados de octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol que tienen un patrón de sustitución diferente. Por lo tanto, la materia objeto de las presentes reivindicaciones 1-22 puede considerarse novedosa.

3. Nivel Inventivo (Art.33(3) del PCT)

3.1. El objeto de la presente solicitud es proveer compuestos que sean antagonistas de CCR5 y que son útiles para el tratamiento de enfermedades y desórdenes asociados con la modulación de dicho receptor.

3.2. Los datos farmacológicos comprendidos en la Descripción (página 175) muestran que compuestos específicos de la presente invención tienen la actividad farmacológica alegada.

Además, los documentos del arte previo D1-D4, revelan derivados de octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol que difieren de los compuestos reivindicados en diversas características estructurales. Teniendo en cuenta lo anterior, una persona versada en la materia no habría considerado los compuestos reivindicados como obvios a partir del arte previo.

Por lo tanto puede reconocerse el nivel inventivo para los compuestos específicos que tienen la actividad farmacológica mencionada y sus equivalentes obvios.

3.3. Puede esperarse que los compuestos reclamados resolvieran el problema que subyace en la invención. En este sentido, debe hacerse énfasis en que un nivel inventivo sólo puede ser reconocido con base en los datos cuantitativos relevantes. Debe tenerse en cuenta que se usa un número limitado de los compuestos reivindicados para las pruebas farmacológicas comprendidas en la Descripción. Por lo tanto, los resultados de estas pruebas no sustentan la actividad farmacológica de todos los compuestos.

También se ha considerado que un efecto técnico que justifica la selección de los compuestos reivindicados, debe ser uno que pueda asumirse que es producido sustancialmente por todos los compuestos seleccionados. En el presente caso, si alguno de los compuestos reivindicados tiene la actividad farmacológica alegada, no puede verse como suficiente evidencia, que todos los compuestos posean una excelente actividad. Por lo tanto se requiere que el solicitante envíe un intervalo representativo de datos farmacológicos relevantes, de otra manera las reivindicaciones correspondientes deben ser modificadas para excluir la materia objeto no inventiva.

Re Ítem VIII

Ciertas observaciones acerca de la solicitud internacional
La presente reivindicación 23 es superflua.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 22617		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA416
International application No. PCT/EP2005/005895		International filing date (day/month/year) 01.06.2005	Priority date (day/month/year) 09.06.2004	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D487/04 A61K31/407 C07D487/00				
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 05.12.2005		Date of completion of this report 04.05.2006		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Kyriakakou, G Telephone No. +49 89 2399- 		

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2005/005895

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the International application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-179 as originally filed

Claims, Numbers

1-23 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/005895

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-23
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-23
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-23
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

13

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/005895

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO 03/097646 A

D2: WO 02/070523

D3: WO 02/060902 A

D4: WO 00/55143 A

D5: SIMMONS G ET AL: "POTENT INHIBITION OF HIV-1 INFECTIVITY IN
MACROPHAGES AND LYMPHOCYTES BY A NOVEL CCR5 ANTAGONIST"
1997, SCIENCE, PAGES 276-279

2. Novelty(Art.33(2)PCT)

The present application relates to octahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrole derivatives. The prior art documents D1- D4 disclose octahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrole derivatives having a different substitution pattern. The subject matter of the present claims 1-22 can therefore be considered to be novel.

3. Inventive step(Art.33(3)PCT)

3.1 The object of the present application is to provide compounds which are CCR5 antagonists and are useful for the treatment of diseases and disorders associated with the modulation of the said receptor.

3.2 The pharmacological data comprised in the Description (page 175) show that specific compounds of the present invention have the alleged pharmacological activity.

Furthermore the prior art documents D1-D4 which disclose octahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrole derivatives which differ in several structural features from the claimed compounds. Taking the above into account a person skilled in the art would not have considered the claimed compounds as an obvious result from the prior art.

An inventive step can therefore be acknowledged for the specific compounds which have the said pharmacological activity and their obvious equivalents.

3.3 It could be expected that the compounds claimed would actually solve the problem underlying the invention. In this connection it has to be stressed that an inventive step could only be acknowledged on the basis of relevant quantitative data. It has to be taken

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/005895

into account that a limited number of the claimed compounds is used for the pharmacological tests comprised in the Description. These test results do not therefore support the pharmacological activity of all the compounds. It has also to be taken into consideration that a technical effect which justifies the selection of the claimed compounds must be one which can be fairly assumed to be produced by substantially all the selected compounds. In the present case if some of the claimed compounds have the alleged pharmacological activity, it cannot be regarded as a sufficient evidence, that all the claimed compounds possess an excellent activity. The Applicant is therefore requested to submit a representative range of relevant pharmacological data, otherwise the corresponding claims must be amended so as to exclude non inventive subject matter.

Re Item VIII

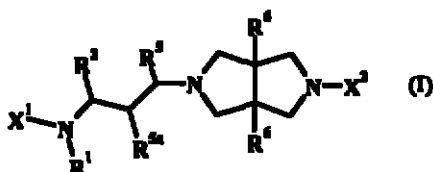
Certain observations on the international application

The present claim 23 is superfluous

Compuestos Heterocíclicos Antivirales

Resumen-Objeto y Finalidad de la Invención

5 Los antagonistas de receptor de quimioquina, en particular los compuestos de 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano de la fórmula (I) son antagonistas de receptores CCR5 de quimioquina, que son útiles para tratar o prevenir una infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o
10 para tratar el SIDA o el ARC. La invención proporciona además métodos para tratar enfermedades que se alivian con antagonistas de CCR5. La invención incluye composiciones farmacéuticas y métodos para la utilización de los compuestos en el tratamiento de estas enfermedades. La invención
15 incluye además procesos para la obtención de los compuestos de la fórmula I.



Esta invención se refiere a derivados de octahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol que son útiles para el tratamiento de un gran número de trastornos, incluidos aquellos en los que interviene la modulación de receptores CCR5. La presente
5 invención se refiere más en concreto a los compuestos de 3-(hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-1-fenil-propilamina y [3-(hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-propil]-fenil-amina y a derivados afines, a composiciones que los contienen, a los usos de tales derivados y a procesos para la obtención de
10 dichos compuestos. Los trastornos que pueden tratarse o prevenirse con los derivados presentes incluyen las infecciones de VIH y las infecciones retrovíricas genéticamente afines (y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, SIDA, resultante), las enfermedades del sistema inmune y las enfer-
15 medades inflamatorias.

A.-M. Vandamme y col. (Antiviral Chemistry & Chemotherapy 1998, 9, 187-203) describen los tratamientos clínicos HAART actuales de las infecciones de VIH-1 en el hombre, incluidas las combinaciones por lo menos de tres fármacos. La
20 terapia antirretrovírica altamente activa (HAART) se ha realizado tradicionalmente en forma de terapia de combinación con inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa (NRTI), inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa (NNRTI) e inhibidores de proteasa (PI). Estos compuestos inhiben los
25 procesos bioquímicos requeridos para la replicación vírica. En los pacientes sumisos, que han consumido pocos fármacos, la terapia HAART es efectiva para reducir la mortalidad y la progresión del VIH-1 al SIDA. La terapia HAART ha cambiado

sustancialmente el pronóstico de las personas infectadas con VIH, pero la terapia actual continúa teniendo muchos inconvenientes que incluyen los regímenes de dosificación muy complejos y los efectos secundarios pueden ser muy graves (A. Carr y D. A. Cooper, Lancet 2000, 356(9239), 1423-1430). Además, estas terapias multifármaco no eliminan el VIH-1 y el tratamiento prolongado se traduce habitualmente en una resistencia multifármaco, limitando de este modo su eficacia en terapias prolongadas. Continúa siendo prioritario el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas que aporten mejores tratamientos contra el VIH-1.

Los compuestos de la presente invención modulan la actividad de los receptores CCR5 de quimioquina. Las quimioquinas son un amplio grupo de péptidos proinflamatorios que despliegan su efecto farmacológico a través de los receptores fijados sobre la proteína G. El nombre "quimioquina", es la contracción de "citoquinas quimiotácticas". Las quimioquinas son un grupo de proteínas quimiotácticas de leucocito que son capaces de atraer los leucocitos hacia diversos tejidos, lo cual constituye la respuesta básica a una inflamación o a una infección. Las quimioquinas humanas incluyen aproximadamente 50 proteínas pequeñas, de 50-120 aminoácidos, que son estructuralmente homólogas (M. Baggiolini y col., Annu. Rev. Immunol. 1997, 15, 675-705).

Los moduladores de los receptores CCR5 pueden ser útiles para el tratamiento de diversas enfermedades y estados patológicos inflamatorios y para el tratamiento de la infección del VIH-1 y retrovirus genéticamente afines. En su

condición de factores quimiotácticos de leucocito, las quimioquinas desempeñan un papel indispensable en la atracción de leucocitos hacia varios tejidos del cuerpo, un proceso que es esencial tanto para la inflamación como para la respuesta del cuerpo a una infección. Dado que las quimioquinas y sus receptores son básicos para la fisiología de las enfermedades inflamatorias e infecciosas, los agentes que son activos para modular, con preferencia para antagonizar la actividad de las quimioquinas y de sus receptores, son útiles para el tratamiento terapéutico de tales enfermedades inflamatorias e infecciosas. El receptor CCR5 de quimioquina es de una importancia particular en el contexto del tratamiento de enfermedades inflamatorias e infecciosas. El CCR5 es un receptor de quimioquinas, en especial de las proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP), denominadas MIP-1a y MIP-1b y de una proteína que se regula mediante la activación y se expresa y se secreta en células T normales (RANTES).

El VIH-1 infecta células del linaje monocito-macrófago y linfocitos de células T auxiliares explotando una alta interacción de afinidad de la glicoproteína envuelta por virus (Env) con el antígeno CD-4. Sin embargo, el antígeno CD-4 para ser un requisito necesario pero no suficiente para la entrada en las células y se requiere por lo menos otra proteína de superficie para infectar las células (E. A. Berger y col., Ann. Rev. Immunol. 1999, 17, 657-700). Se ha encontrado posteriormente que dos receptores de quimioquinas, ya sea el receptor CCR5, ya sea el CXCR4, son co-receptores

junto con el CD4, requeridos para que tenga lugar la infección de células con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El rol central del CCR5 en la patogénesis del VIH se ha deducido de la identificación epidemiológica de efectos potentes que modifican la enfermedad que despliegan los alelos nulos de origen natural CCR5 $\Delta 32$. La mutación $\Delta 32$ tiene una deleción de 32 pares de bases en el gen del CCR5, resultando de ello una proteína truncada que se denomina $\Delta 32$. En lo tocante a la población general, la $\Delta 32$ /homocigotos de $\Delta 32$ son significativamente frecuentes en los individuos expuestos/no infectados, sugiriendo que el CCR5 tiene un rol en la entrada del VIH en las células (R. Liu y col., Cell 1996, 86(3), 367-377; M. Samson y col., Nature 1996, 382(6593), 722-725).

La proteína de envuelta VIH-1 consta de dos subunidades: la gp120, la subunidad de superficie y la gp41, la subunidad transmembrana. Las dos subunidades están unidas de forma no covalente y forman homotrímeros, que componen la envuelta del VIH. Cada subunidad gp41 contiene dos regiones de hélice heptada repetida, la HR1 y la HR2 y una región de fusión hidrófoba en el extremo C.

El sitio de unión del CD-4 de la gp120 del VIH parece interaccionar con la molécula de CD4 en la superficie celular, lo cual induce un cambio de conformación en la gp120 que crea o expone un sitio de unión de CCR5 críptico (o CXCR-4) y sufre cambios conformacionales, esto permite la fijación de la gp120 sobre el receptor CCR5 y/o el receptor de superficie celular CXCR-4. La interacción bivalente lleva la

membrana del virus hasta una proximidad muy estrecha a la membrana celular diana y la región de fusión hidrófoba puede insertarse en la membrana celular diana. Un cambio conformacional de la gp41 permite el contacto entre la cara exterior de la membrana celular diana y la membrana del virus, lo cual produce un poro de fusión, a través del cual se inyecta el RNA del virus en el citoplasma. Por consiguiente, un agente que pudiera impedir la fijación de la gp120 sobre los receptores de quimioquinas podría prevenir o moderar la infección en individuos sanos y frenar o interrumpir la progresión vírica en pacientes infectados (B. Tomkowicz y R. G. Collman, *Expert Opin. Ther. Targets* 2004, 8(2), 65-78; J. P. Moore y R. W. Doms, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 2003, 100(19), 10598-10602).

La fusión vírica y la entrada celular es un complejo proceso multipaso y cada paso proporciona un potencial para la intervención terapéutica. Estos pasos incluyen (i) interacciones CD-40-gp120, (ii) interacciones CCR5 y/o interacciones CXCR-4 y (iii) fusión de membrana mediada por la gp41. Cada uno de estos pasos brinda la oportunidad de una intervención terapéutica para prevenir o frenar la infección del VIH.

Se ha constatado que el RANTES, un ligando natural del receptor CCR5 y un análogo modificado químicamente en el extremo N, el aminooxipentano-RANTES, bloquean la entrada del VIH en las células (G. Simmons y col., *Science* 1997, 276, 276-279). Se ha demostrado que otros compuestos inhiben la replicación del VIH, incluidos la proteína soluble CD4 y los

derivados sintéticos (Smith y col., Science 1987, 238, 1704-1707), el sulfato de dextrano, los colorantes Direct Yellow 50, Evans Blue y ciertos colorantes azoicos (patente US-5,468,469). Se ha observado que algunos de estos agentes
5 antivíricos actúan bloqueando la fijación de la gp120, la proteína que envuelve el VIH, sobre su diana, la glicoproteína CD4 de la célula.

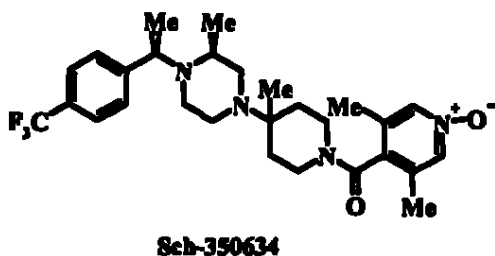
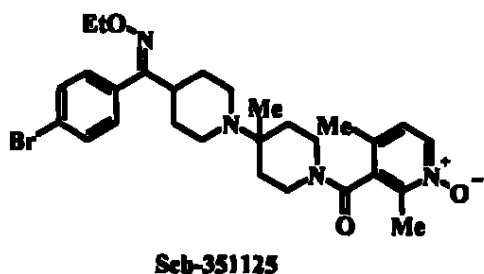
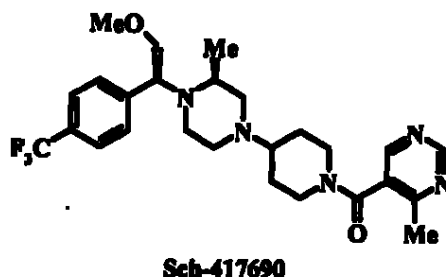
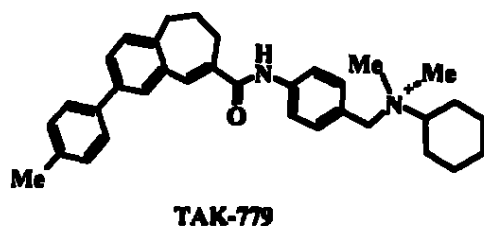
El T20 (Entuvirtide) es un péptido de 36 aminoácidos que corresponde a los restos 643-678 del dominio HR2 de la
10 gp41. El T-20 fija un compuesto intermedio transitorio, formado interacción tras interacción de la gp120 y la célula diana que inhibe la fusión vírica, suprimiendo de este modo la replicación vírica (J. M. Kilby y col., New Eng. J. Med. 1998, 4(11), 1302-1307). Se ha autorizado el uso clínico del
15 T-20.

Además del potencial de los moduladores de CCR5 para el tratamiento de las infecciones del VIH, el receptor CCR5 es un regulador importante de la función inmune y puede probarse que los compuestos de la presente invención son útiles para
20 el tratamiento de trastornos del sistema inmune. Es también posible el tratamiento del rechazo del trasplante de órganos sólidos, la enfermedad hospedante contra huésped, artritis, artritis reumatoide, enfermedad de intestino inflamatorio, dermatitis atópica, psoriasis, asma, alergias o esclerosis
25 múltiple administrando a un paciente humano que necesite tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto antagonista del CCR5 de la presente invención.

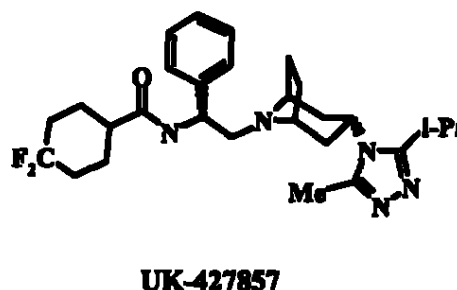
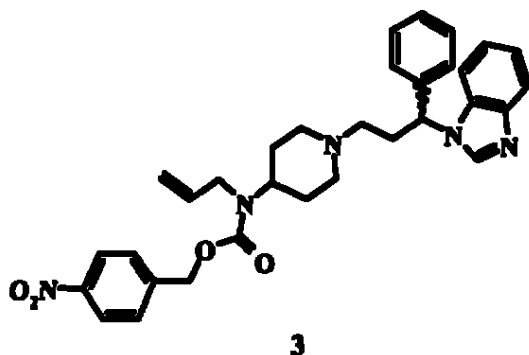
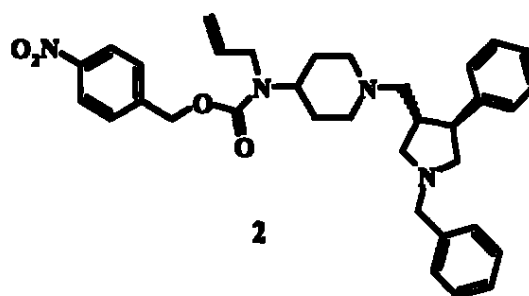
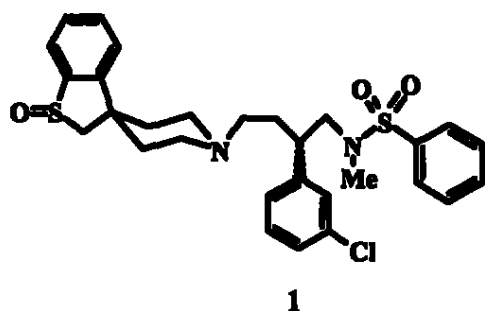
27

Los retos farmacocinéticos que conllevan las moléculas, proteínas y péptidos grandes, ha conducido al establecimiento de programas para identificar antagonistas de CCR5 que tengan un peso molecular bajo. Se han revisado los esfuerzos por
5 identificar los moduladores de quimioquinas (W. Kazmierski y col., *Biorg. Med. Chem.* 2003, 11, 2663-76; L. Agrawal y G. Alkhatib, *Expert Opin. Ther. Targets* 2001, 5(3), 303-326; antagonistas de CCR5 de quimioquina que incorporan una estructura de 4-aminopiperidina, *Expert Opin. Ther. Patents*
10 2003, 13(9), 1469-1473; M. A. Cascieri y M. S. Springer, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2000, 4, 420-426 y las referencias que se citan en ellos).

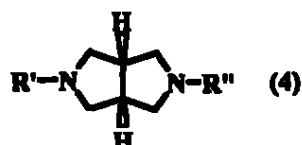
El programa de Takeda fue el primero que tuvo la satisfacción de identificar el TAK-779 (M. Shiraishi y col., *J. Med. Chem.* 2000, 43(10), 2049-2063). Schering ha llevado el
15 Sch-351125 hasta la fase I/II de los estudios clínicos y ha informado que progresa en el desarrollo de un compuesto de seguimiento más potente, el Sch-417690, que se halla en la fase I del estudio (S. W. McCrombie y col., WO00066559; B. M.
20 Baroudy y col., WO00066558; A. Palani y col., *J. Med. Chem.* 2001, 44(21), 3339-3342; J. R. Tagat y col., *J. Med. Chem.* 2001, 44(21), 3343-3346; J. A. Esté, *Cur. Opin. Invest. Drugs* 2002, 3(3), 379-383).



Merck ha publicado la obtención del 8-óxido del (2S)-2-(3-clorofenil)-1-N-(metil)-N-(fenilsulfonyl)amino]-4-[espiro-(2,3-dihidrobencotiofeno-3,4'-piperidin-1'-il)butano (1) y de
 5 derivados afines, de pirrolidinas trisustituidas 2 y de piperidinas sustituidas 3 que tienen buena afinidad con el receptor CCR5 y una potente actividad anti-VIH (P. E. Finke y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, 265-270; P. E. Finke y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, 2469-2475;
 10 P. E. Finke y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, 2475-2479; J. J. Hale y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, 2741-22745; D. Kim y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, 3099-3102).



En los documentos WO0039125 (D. R. Armour y col.) y WO0190106 (M. Perros y col.) se describen compuestos heterocíclicos que son antagonistas potentes y selectivos de los CCR5. En UK-427857 se describen los ensayos clínicos y la actividad contra los aislados de VIH-1 y contra cepas de laboratorio (M. J. Macartney y col., 43rd Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., 14-17 de septiembre de 2003, resumen H-875).



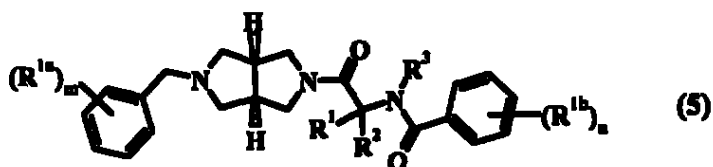
Debido a su rigidez y a la facilidad de funcionalización se ha demostrado que las aminas bicíclicas y tricíclicas son estructuras útiles para el diseño de nuevos fármacos. Se conocen los compuestos basados en el 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano (4: R' = R'' = H) para el uso en un gran

número de aplicaciones médicas, incluidas entre otras la migraña (tal como se describe en WO 98/06725 y WO97/11945); antibióticos (tal como se describe en WO 97/10223 y WO 96/25691); neurolépticos (tal como se describe en WO 95/15327 y WO95/13279); inhibidores de reabsorción de serotonina (tal como se describe en WO 96/07656); inhibidores de trombina (tal como se describe en Helv. Chim. Acta 2000, 83, 855, Chem. & Biol. 1997, 4, 287 y Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 1995, 34, 1739); y agentes ansiolíticos (J. Med. Chem. 1989, 32, 1024). Además, los compuestos basados en el 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano se han utilizado para el tratamiento de trastornos gastrointestinales (DE 39 30 266 A1) y trastornos del sistema glutaminérgico. En WO 00/55143 se describen compuestos diamina, incluido el 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano, compuestos unidos a una oxazolona, dichos compuestos son moduladores de α -1-adenorreceptores. En el EP 1 122 257 (F. Ito y col.) se describen compuestos de bencimidazol unidos a una gran variedad de compuestos de amina bicclica, incluidos los diazabicyclooctanos, dichos compuestos son agonistas de receptores ORL-1. El receptor ORL-1 es un subtipo de receptores de opioides.

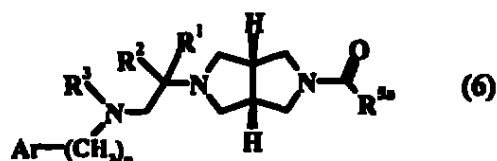
En el documento WO 96/07656 (J. M. Schaus y R.D. Titus) se describen compuestos 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano sustituidos por aralquilo con actividad inhibidora selectiva de reabsorción. En WO 97/11945 (A. Madin) se describen compuestos 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano sustituidos en posición 3, que pueden estar sustituidos además en la posición 7, que poseen actividad selectiva de 5-HT_{1D}. En WO 01/44243 (D.

Peters y col.) se describen nuevos compuestos diazabicyclo-
 alcano sustituidos por heteroarilo en posición 3, que pueden
 estar opcionalmente sustituidos en la posición 7, que son
 moduladores de receptores muscarínico y nicotínico y son
 5 útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con la
 degeneración del sistema colinérgico. Las formas de ejecución
 preferidas incluyen a los compuestos 3,7-diazabicyclo-
 [3.3.0]octano 4, en los que R' es un grupo heteroarilo y R''
 es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o un grupo fluore-
 10 cente.

En el documento WO 02/07523 A1 (R. Colon-Cruz y c l.)
 se publican compuestos 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano que son
 antagonistas de los receptores CCR2 y CCR3 de quimioquinas.
 Se cree que el MCP-1 es el ligando natural del receptor CCR2
 15 y que la interacción del ligando con el receptor aumenta la
 liberación de histamina, la afluencia del calcio, la
 activación del cAMP, incrementa la expresión de integrina y
 actúa como factor quimiotáctico de monocitos y macrófagos. Se
 reivindica que los compuestos publicados en la invención son
 20 útiles para el tratamiento de enfermedades por acumulación de
 monocitos, linfocitos y leucocitos y, más específicamente, la
 aterosclerosis, restenosis, gingivitis, psoriasis, artritis
 reumatoide, glomerulonefritis, enfermedad de Crohn, encefalo-
 mielitis y rechazo de trasplante. Las formas de ejecución
 25 preferidas incluyen los compuestos de la fórmula genérica 5.

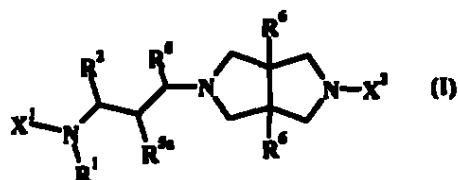


En el document WO 02/060902 A1 (M. Björnsne y col.) se describen compuestos 3,7-diazabicyclo[3.3.0]octano que son útiles para el tratamiento de arritmias cardíacas. Las formas de ejecución preferidas incluyen compuestos de la fórmula 5 genérica 6.



La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, a métodos para el tratamiento de enfermedades que se alivian con la administración de un compuesto de la fórmula I, es decir, un antagonista de CCR5 y a composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades que contienen un compuesto de la fórmula I es decir, un antagonista de CCR5 mezclado por lo menos con un soporte, diluyente o excipiente.

Un objeto de la presente invención es (i) un compuesto de fórmula (I)



en la que:

X¹ se elige entre el grupo formado por -C(=O)R³, -S(=O)₂R³ y -C(=O)OR³;

X² se elige entre el grupo formado por -C(=O)R⁴, -S(=O)₂R⁴, bencilo y -CH₂(piridin-3-ilo), dicho bencilo está opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C₁₋₃;

uno de R¹ y R² es:

(i) fenilo opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;

- 5 (ii) heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, N-óxido de piridinilo, pirimidinilo y tiazolilo, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ; y
- 10

el otro de R^1 y R^2 es hidrógeno;

R^3 se elige entre el grupo formado por:

(i) fenilo opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por:

15

(a) alquilo C_{1-10} ,

(b) heteroalquilo C_{1-10} ,

(c) haloalquilo C_{1-6} ,

(d) alcoxi C_{1-6} ,

20 (e) tioalquilo C_{1-6} ,

(f) amino,

(g) alquilamino C_{1-6} ,

(h) di(alquil C_{1-6})amino,

(g) acilamino C_{1-6} ,

25 (i) carbamóilo, N-(alquil C_{1-6})-carbamóilo o N,N-di(alquil C_{1-6})-carbamóilo,

(j) ureido,

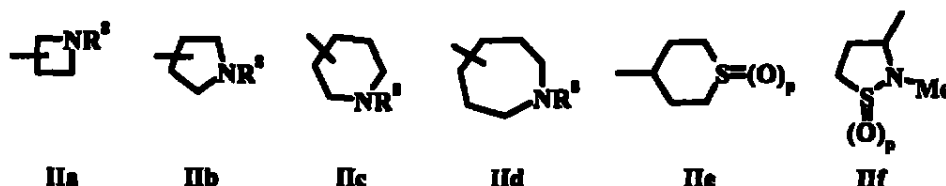
(k) nitro,

- (l) cian ,
(m) halógeno,
(n) alquilsulfonilo C₁₋₆,
(o) sulfamofilo, N-(alquil C₁₋₆)-sulfamofilo o N,N-
5 di(alquil C₁₋₆)-sulfamofilo,
(p) (alquil C₁₋₆)-sulfonamido o fenilsulfonamido
opcionalmente sustituido,
(q) fenoxi opcionalmente sustituido,
(r) heteroariloxi opcionalmente sustituido y
10 (s) -Y(CH₂)_nR¹¹ en el que R¹¹ se elige entre el grupo
formado por ciano -CO₂R¹², -CONR¹²R¹³, -SO₂N¹²R¹³, -NHSO₂R¹²
y -NHSO₂NR¹²R¹³,
(t) CO₂R¹²,
(u) aciloxi C₁₋₆,
15 (v) (alquil C₁₋₆)-carbonilo y
(w) haloalcoxi C₁₋₆;
(ii) fenil-alquilo C₁₋₆ en el que fenilo tiene el
significado descrito anteriormente en (i);
(iii) heteroarilo elegido entre el grupo formado por pi-
20 ridinilo, N-óxido de piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo,
piridazinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, furilo,
tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo,
imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, quinolinilo,
isoquinolinilo, 2,4-dimetil-6-oxo-6H-piranilo y tienilo,
25 dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a tres
veces por sustituyentes elegidos con independencia de su
aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₁₀, fenilo,
haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-

carbonilo, carbamoilo, acetilo, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)amino, N-morfolino, sulfamoilo y halógeno,

(iv) heteroaril-alquilo C₁₋₆ en el que el heteroarilo
5 tiene el significado definido anteriormente,

(v) heterociclo elegido entre el grupo formado por IIa-f, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo,



tiazolidinilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo, piperazinilo,
10 imidazolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo y N-metil-
1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ilo, dicho heterociclo está
opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes
elegidos con independencia de su aparición entre el grupo
formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, (alquil C₁₋₆)-carbonilo,
15 carbamoilo, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino,
piridinilo y fenilamino y dos hidrógenos sobre un carbono
unido a un nitrógeno pueden reemplazarse por oxígeno (oxo),
en el que:

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo
20 C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆, pirimidin-
2-ilo, COR⁹, COCHR¹⁵NHR⁷ o SO₂R¹⁰;

R⁹ se elige entre el grupo formado por:

(i) alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o dos
grupos elegidos con independencia entre sí entre el grupo
25 formado por alcoxi C₁₋₃, aciloxi C₁₋₃, hidroxilo, fenilo,

amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino y aminocarbonil-
piridilo, en el que dicho aminocarbonilpiridilo puede ser
opcionalmente el N-óxido y el aminobenzofilo, en el que dich
resto fenilo o dicho resto benzofilo está opcionalmente susti-
5 tuido de una a tres veces por grupos elegidos con indepen-
dencia entre sí entre el grupo formado por amino, alquilamin
C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, hidroxilo, halógeno y alcoxi C₁₋₃,

(ii) fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos
elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado
10 por sulfamofilo, acetilamino, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloal-
quilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆,

(iii) NH₂, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino,

(iv) C(=O)NH₂, C(=O)O-alquilo C₁₋₆ o C(=O)OH;

(v) 1H-indol-3-carbonilo,

15 (vi) furilo, piridinilo o N-óxido de piridinilo,

(vii) N-acetilpiperidin-4-ilo,

(viii) furfurilo,

(ix) cicloalquilo C₃₋₈,

(x) haloalquilo C₁₋₆,

20 (xi) fenil-alquilo C₁₋₃ y

(xii) alcoxi C₁₋₆,

R¹⁰ se elige entre el grupo formado por:

(i) alquilo C₁₋₆,

(ii) haloalquilo C₁₋₃,

25 (iii) cicloalquilo C₃₋₈ y

(iv) NH₂, alquilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)amino;

(vi) heterociclo-alquilo C₁₋₆ en el que el heterociclo
tiene el significado definido anteriormente;

(vii) hidrógeno;

(viii) alquilo C_{1-10} sustituido con independencia de su aparición de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por
 5 hidroxilo, halógeno, alcoxi C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , aciloxi C_{1-6} ,
 (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, acilamino C_{1-6} , $NR^{14a}R^{14b}$, ciano,
 alquilsulfonilo C_{1-6} , fenilo, N-metil-metil-sulfonamido, N-
 piperidinilo, N-pirrolidinilo, imidazolilo, 2-aza-
 biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, carbamilo, (alcoxi C_{1-6})-carbonilo
 10 y fenilo opcionalmente sustituido del modo definido
 anteriormente para R^3 en el apartado (i);

(ix) cicloalquilo C_{3-7} o [3.1.0]biciclohexilo, 4-oxo-
 ciclohexilo o 3-oxo-ciclobutilo, dicho cicloalquilo está
 opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces por flúor, ciano,
 15 hidroxilo, alquilo C_{1-3} o fenilo;

(x) (alquil C_{1-3})-cicloalquilo C_{3-7} dicho cicloalquilo está
 opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces por flúor, alquilo
 C_{1-3} o fenilo;

(xi) $NR^{14a}R^{14b}$; y

20 (xii) $C(=O)OR^{14c}$;

R^4 se elige entre el grupo formado por:

(i) arilo elegido entre el grupo formado por:

(a) fenilo opcionalmente sustituido de una a cuatro veces
 por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición
 25 entre el grupo formado por un sustituyente fenilo de (i) (a) a
 (i) (w) del modo descrito para R^3 , haloalcoxi C_{1-6} , piridinilo,
 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilo, 3-me-
 til-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-ilo y $NR^{14a}R^{14b}$ en el que R^{14a} y

R^{14b} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman (CH₂)_x o [(CH₂)₂X³(CH₂)₂], -NMe(CH₂)₂OH;

- (b) 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo,
- (c) benzofuran-4-ilo,
- 5 (d) 2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo,
- (e) quinolin-8-ilo,
- (f) 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilo,
- (g) N-acetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilo,
- (h) N-Boc-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilo,
- 10 (i) 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilo,
- (j) N-Boc-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilo,
- (k) isoquinolin-7-ilo,
- (l) 1H-indol-5-ilo,
- (m) 2-acetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilo y
- 15 (n) 6-fluor-benzo[1,3]dioxin-8-ilo y
- (o) quinolin-6-ilo;
- (ii) fenil-alquilo C₁₋₆ en el que el fenilo tiene el significado definido anteriormente;
- (iii) heteroarilo elegido entre el grupo formado por pi-
- 20 ridinilo, 2-azetidín-1-ilo, N-óxido de piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, isotiazilil, pirrolilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalin-2-ilo, indazol,
- 25 benzofuranilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzofuranilo, 2,4-dimetil-6-oxo-6H-piraniilo, benzo[b]tiofenilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indazol, 1,4,5,6-tetrahidrociclopentilpirazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, 6-fluor-4H-benzo[1,3]dioxin-8-ilo, cinolin-

4-ilo y tienilo, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₁₀, fenilo opcionalmente sustituido de una a cuatro
5 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por sustituyentes de (i) (a) a (i) (w) ya definidos anteriormente para R³, bencilo, piridinilo, 2-metil-tiazolilo, acetilo, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, aminobencilo, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-
10 carbonilo, carboxilo, carbamoilo, nitro, ciano, sulfamoilo, -OCH₂CO₂R^{14c}, -SCH₂CO₂R^{14c} y halógeno;

(iv) heteroaril-alquilo C₁₋₆ en el que heteroarilo tiene el significado definido anteriormente;

15 (v) heterociclo elegido entre el grupo formado por IIa-f ya descrito anteriormente para (v) de R³, furilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, imidazolinilo, N-bencil-morfolina, N-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilo, 4,5-di-
20 hidro-pirazolilo y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, dicho heterociclo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, acetilo, hidroxilo, (alquil C₁₋₆)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, carbamoilo, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(alquil C₁₋₆)amino y fenilamino y
25 dos hidrógenos sobre un carbono unido a un nitrógeno pueden reemplazarse por oxígeno (oxo);

(vi) heterociclo-alquilo C_{1-6} , en el que heterociclo tiene el significado definido anteriormente;

(vii) hidrógeno;

(viii) alquilo C_{1-10} sustituido de una a tres veces por
5 sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alcoxi C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , aciloxi, acilamino C_{1-6} , $NR^{14a}R^{14b}$, ciano, alquilsulfonilo C_{1-6} , N-metil-metil-sulfonamido, fenilo, N-piperidinilo, N-pirrolidinilo, imidazolilo, carbamofilo y (alc xi
10 C_{1-6})-carbonilo,

(ix) cicloalquilo C_{3-7} que está opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces por flúor, C_{1-3} alquilo o fenilo,

(x) (alquil C_{1-3})-cicloalquilo C_{3-7} que está opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces por flúor, C_{1-3} alquilo o
15 fenilo; y

(xi) $NR^{14a}R^{14b}$;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , metoximetilo, $-CO_2R^{12}$ o $CONR^{12}R^{13}$;

R^{5a} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

20 R^6 se elige con independencia de su aparición entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-10} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-3} y (alcoxi C_{1-3})-alquilo C_{1-3} ;

R^7 es hidrógeno o Boc;

R^{12} y R^{13} (i) con independencia entre sí son hidrógeno,
25 alquilo C_{1-6} o heteroalquilo C_{1-6} o (ii) R^{12} y R^{13} , si ambos están unidos a un átomo de nitrógeno, pueden formar juntos un alquilenos C_{2-5} ;

- R^{14a} y R^{14b} (i) tomados por separado son R^3 o (ii) tomados juntos y junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un $(CH_2)_r$ o $[(CH_2)_2X^3(CH_2)_2]$;
 R^{14c} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- 5 R^{15} es hidrógeno, metilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2SH$, $-CH_2CH_2SMe$, $-(CH_2)_sCOR^{16}$ en el que R^{16} es $-OH$ o $-NH_2$ y s es 1 ó 2, $-(CH_2)_t-NH_2$ en el que t es 3 ó 4, $-(CH_2)_3-NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2C_6H_5$, $-CH_2-p-C_6H_4-OH$, (3-indolinil)metileno o (4-imidazolil)metileno;
- 10 X^3 es $-O-$, $-S(O)_p-$, NR^{14c} ;
 Y es un enlace directo, $-O-$, $-S-$ o $-NR^{12}-$;
 n es un número entero de 1 a 6;
 p es un número entero de 0 a 2;
 r es un número entero de 3 a 6; y
- 15 las sales, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables y los estereoisómeros del mismo.

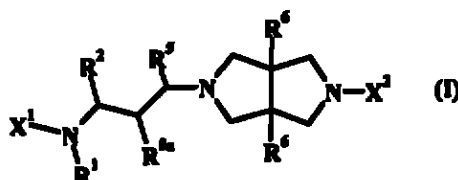
Los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles para tratar enfermedades de humanos mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana. Los

20 compuestos y composiciones de la presente invención pueden utilizarse también para el tratamiento de trastornos que se alivian con un antagonista de CCR5, incluidos los trastornos respiratorios, incluido el síndrome de fatiga respiratoria del adulto (ARDS), bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad

25 pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis y sinusitis crónica. Los estados patológicos desencadenados, afectados o correlacionados de alguna manera con el tráfico de células T en diferentes órganos

pueden tratarse con los compuestos de la invención. Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de dichos estados patológicos y en particular, pero sin limitarse a ellos, a los siguientes, de los que se ha establecido una correlación con el CCR5 o las quimioquinas del CCR5: la enfermedad de intestino inflamatorio, incluida la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, el rechazo de injerto, en particular, pero sin limitarse a ellos: el injerto de intestino o pulmón ajenos, la endometriosis, la diabetes de tipo I, las enfermedades renales, la pancreatitis crónica, los estados pulmonares inflamatorios o el fallo cardíaco crónico. Para consultar revisiones recientes de las posibles aplicaciones de los bloqueadores de quimioquinas y de receptores de quimioquinas, véase: Cascieri, M.A. y Springer, M.S., The chemokine/chemokine receptor family: potential and progress for therapeutic intervention, Curr. Opin. Chem. Biol. 2000, 4(4), 420-7; A. E. I. Proudfoot, The Strategy of Blocking the Chemokine System to Combat Disease, Immunol. Rev. 2000, 177, 246-256.

Otros objetos de la presente invención son (ii) un compuesto de la fórmula I



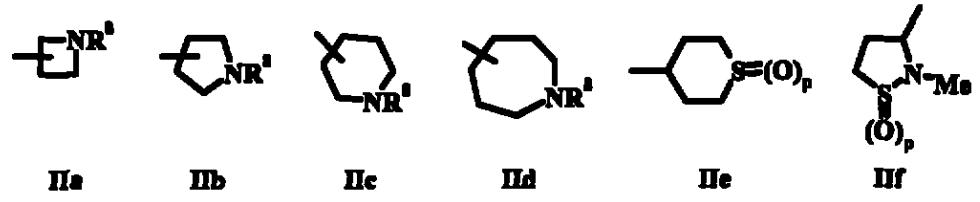
en la que:

25 uno de R¹ y R² es:

- fenil opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por
sustituyentes elegidos con independencia de su aparición
entre el grupo formado por halógeno y alquilo C₁₋₆;
heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridi-
nilo, pirimidinilo y tiazolilo, dicho heteroarilo está
5 opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; y el otro de R¹ y R² es hidrógeno;
- 10 R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, metoximetilo o hidroxialquilo C₁₋₃;
- R^{5a} es hidrógeno, hidroxilo o alquilo C₁₋₆;
- R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₃;
- X¹ se elige entre el grupo formado por -C(=O)R³, -S(=O)₂R³
15 y -C(=O)OR³;
- X² se elige entre el grupo formado por -C(=O)R⁴, -S(=O)₂R⁴ o bencilo, dicho bencilo está opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C₁₋₃;
- R³ se elige entre el grupo formado por:
- 20 hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -C(CH₃)NH₂, -CH₂CH₂N(etilo)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(iso-propilo)₂, -NCH₃-bencilo, -NHCH₂COOCH₂CH₃, -CH₂NHCOCH₃, CH₂CH₂CONH₂, -C(NH₂)CH₂C(CH₃)₂, -CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -CH₂CN, -alquilo C₁₋₆-OH, -CH₂CH₂COOCH₃, -C(CH₃)₂OCOCH₃, -CH₂OCOCH₃, -CH₂SO₂CH₃,
25 -CH₂(CH₃)SO₂CH₃, heteroalquilo, dicho heteroalquilo está opcionalmente sustituido por -NHCOCH₃, -(CH₂)_t-cicloalquilo C₃₋₈, en la que t es un número de 0 a 2 y dicho -cicloalquilo C₃₋₈ está opcionalmente sustituido de una a

tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, fenilo, -(CHR^m)_u-fenilo, en el que R^m es H, hidroxilo o alquilo C₁₋₆, u es un número de 0 a 3 y dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por:

alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, ciano, halógeno, alquilsulfonilo C₁₋₆, -SO₂NH₂, -NHCOCH₃ o -COOCH₃, -(CH₂)_v-heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, N-óxido de piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 2,4-dimetil-6-oxo-6H-piraniilo y tienilo, en el que v es un número de 0 a 3 y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₁₀, fenilo, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, carbamoilo, acetilo, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)amino, N-morfolino, sulfamoilo y halógeno, -(CHRⁿ)_v-heterociclo elegido entre el grupo formado por IIa-f, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniilo,



tiazolidinilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo, piperazinilo, imidazolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo y N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilo,

5 en las que R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, w es un número de 0 a 3 y

dicho heterociclo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, (alquil C₁₋₆)-carbonilo, carbamilo, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(alquil C₁₋₆)amino, piridinilo y fenilamino y dos hidrógenos sobre un carbono unido a un nitrógeno pueden reemplazarse por oxígeno (oxo), en el que:

15 R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆, pirimidin-2-ilo, COR⁹, COCHR¹⁵NHR⁷ o SO₂R¹⁰;

R⁹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, furanilo, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquilamino C₁₋₆, -COO-alquilo C₁₋₆, -COOH, -CH₂OCH₂OOH, -CH₂CH₂COOH;

20 R¹⁰ es alquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, cicloalquilo C₃₋₆;

R⁷ es hidrógeno o Boc;

R¹⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

-NH-(CH₂)_x-fenilo, en el que x es 0 ó 1 y

25 dicho fenilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, halógeno,

-OCF₃, heteroalquilo, haloalquilo, acetilo, dialquil-
amina, ciano, -COOH, COOCH₂CH₃, -NH(CH₂)_y-heteroaril, en
el que y es 0 ó 1 y

dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3
5 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su
aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆,
halógeno, haloalquilo, -NH-heterociclo, en el que dicho
heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2
sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre
10 el grupo formado por -COCF₃, COOCH₂-fenilo, -NH(CH₂)_z-
cicloalquilo C₃₋₈, en la que z es 0 ó 1;

R⁴ se elige entre el grupo formado por:

alquilo C₁₋₆, -CH₂CH₂CONH₂, -CH₂NCH₂SO₂CH₃, -CH(CH(CH₃)₂)NH-
COCH₃, -(CH₂)_e-cicloalquilo C₃₋₈, en el que e es un número
15 de 0 a 2 y dicho cicloalquilo está opcionalmente
sustituido de 1 a 4 veces por sustituyentes elegidos con
independencia de su aparición entre el grupo formado por
alquilo C₁₋₆, heterociclo C₃₋₈, en el que dicho
heterociclo está opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces
20 por sustituyentes elegidos con independencia de su
aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆,
hidroxilo, -CO- alquilo C₁₋₆, oxo, bencilo,

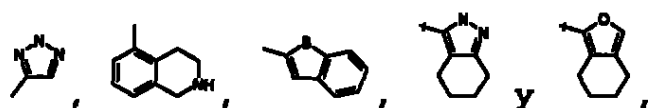


-(CHR^f)_f-fenilo, en el que R^f es hidrógeno o -NHCOCH₃, f
25 es 0 ó 1 y dicho fenilo está opcionalmente sustituido de
una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con inde-
pendencia de su aparición entre el grupo formado por
alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, ciano,

halógeno, alquilsulfonilo C_{1-6} , NO_2 , $-CO-$ alquilo C_{1-6} ,
 $-COOCH_3$, $COOC(CH_3)_3$, $-NHSO_2CH_3$, NH_2 , $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2-$
 CH_2OH , $-NHCOCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2COOH$, piridin-4-ilo,



- 5 $(CH_2)_g$ -heteroarilo, en el que g es 0 ó 1, dicho heteroarilo se elige entre el grupo formado por furanilo, tiofenilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, indolilo, benzofuranilo, piranilo, piridinilo, pirimidinilo, quinoxalinilo, quinolinilo,
- 10 nilo,



dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} ,
 15 oxo, oxido, heteroalquilo, halógeno, haloalquilo, metilfenilo, haloalquilo, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2$ -fenilo, $-NHCOCH_3$, ciano, $-SO_2NH_2$, $-SO_2CH_3$, $-OCH_2COOCH_3$, $-OCH_2COOH$,
 $-SCH_2COOH$, $-COCH_3$, $-COOC(CH_3)_3$, $-COOC(CH_3)_3$, $-COOCH_2CH_3$,
 $-COOH$, piridin-4-ilo,



20

bencilo, fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , halógeno, alcoxilo C_{1-6} , $-COOCH_3$;

$-(NR^h)-(CH_2)_h$ -fenilo, en el que R^h es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , h es 0 ó 1 y dicho fenilo está opcionalmente

25

sustituid de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} y

las sales, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables y los estereoisómeros del mismo.

5 (iii). Un compuesto según el apartado (ii), en el que:

R^2 es fenilo opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por halógeno o piridinilo;

R^1 es hidrógeno;

10 R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o metoximetilo, hidroxialquilo C_{1-3} ;

R^{5a} es hidrógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-6} ;

R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-3} ;

X^1 se elige entre el grupo formado por $-C(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$ y $-C(=O)OR^3$;

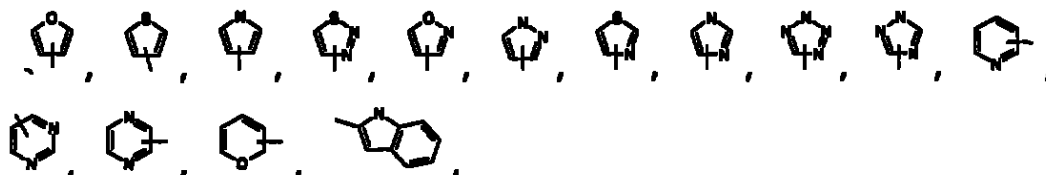
15 X^2 se elige entre el grupo formado por $-C(=O)R^4$, $-S(=O)_2R^4$ o bencilo, dicho bencilo está opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C_{1-3} ;

R^3 se elige entre el grupo formado por:

20 hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-C(CH_3)NH_2$,
 $-CH_2CH_2N(\text{etilo})_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(\text{iso-propilo})_2$,
 $-NCH_3$ -bencilo, $-NHCH_2COOCH_2CH_3$, $-NH$ -fenilo, $-CH_2NHCOCH_3$,
 $CH_2CH_2CONH_2$, $-C(NH_2)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CN$,
 $-(\text{alquilo } C_{1-6})-OH$, $-CH_2CH_2COOCH_3$, $-C(CH_3)_2OCOCH_3$,
 $-CH_2OCOCH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2(CH_3)SO_2CH_3$, heteroalquilo,
 25 $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo C_{3-8} elegido entre ciclopropanil ,
 ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo,

cicloheptanilo y , en la que t es un número de 0 a 2 y

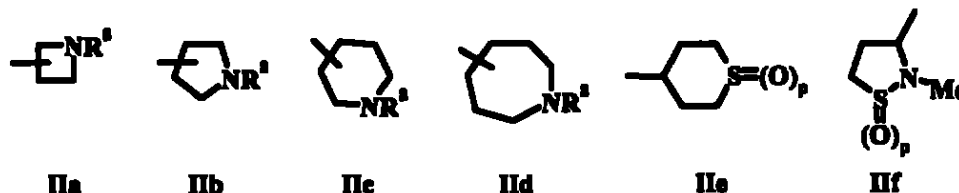
dicho -cicloalquilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, fenilo, $-(CHR^a)_u-$ fenilo, en el que R^a es H, hidroxilo o alquilo C_{1-6} , u es un número de 0 a 2 y dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , ciano, halógeno, alquilsulfonilo C_{1-6} , $-SO_2NH_2$, $-NHCOCH_3$ o $-COOCH_3$, $-(CH_2)_v-$ heteroarilo elegido entre el grupo formado por



en la que v es un número de 0 a 3 y dicho heteroaril está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-10} , halógeno, fenilo, alcoxi C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , $-NH_2$, SO_2NH_2 , $-COCH_3$,

oxo, oxido, ,

$-(CHR^a)_v-$ heterociclo elegido entre el grupo formado por IIa-f, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo,



tiazolidinilo, oxazolidinilo, isotiaz lidinil , piperazi-
nilo, imidazolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo y N-
metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilo,

en el que R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , w es un número
de 0 a 3 y

dicho heterociclo está opcionalmente sustituido de 1 a 3
veces por sustituyentes elegidos con independencia de su
aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} ,
hidroxi, (alquil C_{1-6})-carbonilo, carbamofilo, amin ,
alquilamino C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, piridinil y
fenilamino y dos hidrógenos sobre un carbono unido a un
nitrógeno pueden reemplazarse por oxígeno (oxo), en el
que:

R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroal-
quilo C_{1-6} , fenil-alquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-3})-alquilo C_{1-6} ,
pirimidin-2-ilo, COR^9 , $COCHR^{15}NHR^7$ o SO_2R^{10} ;

R^9 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , furanilo, alcoxi C_{1-6} ,
cicloalquilo C_{3-5} , alquilamino C_{1-6} , $-COO$ -alquilo C_{1-6} ,
 $-COOH$, $-CH_2OCH_2OOH$, $-CH_2CH_2COOH$;

R^{10} es alquilo C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, cicloalquilo C_{3-8} ;

R^7 es hidrógeno o Boc;

R^{15} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

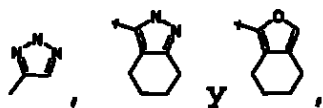
R^4 se elige entre el grupo formado por:

alquilo C_{1-6} , $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2NCH_3SO_2CH_3$, $-CH(CH(CH_3)_2)NH$ -
 $COCH_3$, $-(CH_2)_e$ -cicloalquilo C_{3-8} , elegido entre ciclopropa-
nilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo y ciclohexanilo, en
el que e es un número de 0 a 2 y dicho cicloalquilo está
opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces por sustituyentes

yentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, heterociclo C₃₋₆, en la que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, -CO-alquilo C₁₋₆, oxo, bencilo,  o , -(CHR^f)_f-fenilo, en el que R^f es hidrógeno o -NHCOCH₃, f es 0 ó 1 y dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, ciano, halógeno, alquilsulfonilo C₁₋₆, NO₂, -CO-alquilo C₁₋₆, -COOCH₃, COOC(CH₃)₃, -NHSO₂CH₃, NH₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₂OH, -NHCOCH₃, -OCF₃, -OCH₂COOH, piridin-4-ilo,



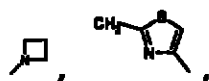
(CH₂)_g-heteroarilo, en el que g es 0 ó 1, dicho heteroarilo se elige entre el grupo formado por furanilo, tiofenilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, indolilo, benzofuranilo, piranilo, piridinilo, pirimidinilo, quinoxalinilo, quinolinilo,



dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆,

52

oxo, oxido, heteroalquilo, halógeno, haloalquilo, metoxi-
 fenilo, haloalquilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCH}_2$ -fenilo, $-\text{NHCO}-$
 CH_3 , ciano, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{COOCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{COOH}$,
 $-\text{SCH}_2\text{COOH}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$,
 5 $-\text{COOH}$, piridin-4-ilo,



bencilo, fenilo, dicho fenilo está opcionalmente susti-
 tuido de una a tres veces por sustituyentes elegidos
 entre alquilo C_{1-6} , halógeno, alcoxilo C_{1-6} , $-\text{COOCH}_3$;
 10 $-\text{NH}$ -fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente
 sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos
 entre alquilo C_{1-6} y

las sales, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables y
 los estereoisómeros del mismo.

15 (iv). Un compuesto según el apartado (iii), en el que

X^1 es $\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$, en el que

R^3 se elige entre el grupo formado por:

hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{etilo})_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{iso-propilo})_2$,
 20 $-\text{NCH}_3$ -bencilo, $-\text{NHCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}$ -fenilo, $-\text{CH}_2\text{NHCOCCH}_3$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{C}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CN}$,
 $-(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCOCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCO}-$
 CH_3 , $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{CH}_3$, heteroalquilo, $-(\text{CH}_2)_t-$
 cicloalquilo C_{3-8} elegido entre ciclopropanilo, ciclobu-
 25 tanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo,
 o , en el que t es un número de 0 a 2 y

dicho -cicloalquilo C_{3-9} , está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por: alquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, fenilo, $-(CHR^u)_u$ -fenilo, en el que R^u es H, hidroxilo o alquilo C_{1-6} , u es un número de 0 a 2 y

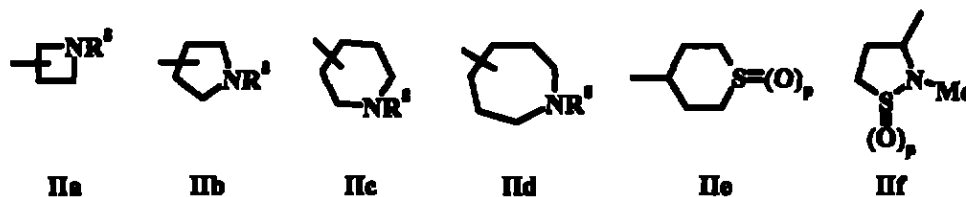
dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , ciano, halógeno, alquilsulfonilo C_{1-6} , $-SO_2NH_2$, $-NHCOCH_3$ o $-COOCH_3$, $-(CH_2)_v$ -heteroarilo elegido entre el grupo formado por



en la que v es un número de 0 a 3 y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-10} , halógeno, fenilo, alcoxi C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , $-NH_2$,

SO_2NH_2 , $-COCH_3$, oxo, oxido, ,

$-(CHR^v)_v$ -heterociclo elegido entre el grupo formado por IIa-f, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo,

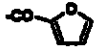


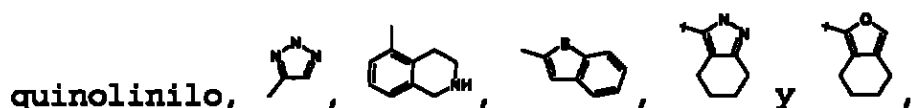
- tiazolidinilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo, piperazini-
nilo, imidazolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo y N-
metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilo,
en las que R^n es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , w es un número
5 de 0 a 3 y
dicho heterociclo está opcionalmente sustituido de 1 a 3
veces por sustituyentes elegidos con independencia de su
aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} ,
hidroxi, (alquil C_{1-6})-carbonilo, carbamóilo, amino,
10 alquilamino C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, piridinilo y
fenilamino y dos hidrógenos sobre un carbono unido a un
nitrógeno pueden reemplazarse por oxígeno (oxo), en el
que:
 R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroal-
15 quilo C_{1-6} , fenil-alquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-3})-alquilo C_{1-6} ,
pirimidin-2-ilo, COR^9 , $COCHR^{15}NHR^7$ o SO_2R^{10} ;
 R^9 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , furanilo, alcoxi C_{1-6} ,
cicloalquilo C_{3-5} , alquilamino C_{1-6} , $-COO$ -alquilo C_{1-6} ,
 $-COOH$, $-CH_2OCH_2OOH$, $-CH_2CH_2COOH$;
20 R^{10} es alquilo C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, cicloalquilo C_{3-8} ;
 R^7 es hidrógeno o Boc;
 R^{15} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

(v). Un compuesto según el apartado (iii), en el que
 X^1 es $S(=O)_2R^3$, en la que R^3 es fenilo opcionalmente susti-
25 tuido de una a tres veces por halógeno.

(vi). Un compuesto según el apartado (iii), en el que
 X^1 es $C(=O)OR^3$, en el que R^3 es alquilo C_{1-6} .

(vii). Un compuesto según el apartado (iii), en el que

- X^2 es $C(=O)R^4$, en el que
- R^4 se elige entre el grupo formado por:
- alquilo C_{1-6} , $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2NCH_3SO_2CH_3$, $-CH(CH(CH_3)_2)-NHCOCH_3$, $-(CH_2)_e$ -cicloalquilo C_{3-8} , en el que e es un número de 0 a 2 y dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , C_{3-8} heterociclo, en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, $-CO$ -alquilo C_{1-6} , oxo, bencilo,  o , $-(CHR^f)_f$ -fenilo, en el que R^f es hidrógeno o $-NHCOCH_3$, f es 0 ó 1 y dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , ciano, halógeno, alquilsulfonilo C_{1-6} , NO_2 , $-CO$ -alquilo C_{1-6} , $-COOCH_3$, $COOC(CH_3)_3$, $-NHSO_2CH_3$, NH_2 , $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2COOH$, piridin-4-ilo, ;
- $(CH_2)_g$ -heteroarilo, en el que g es 0 ó 1, dicho heteroarilo se elige entre el grupo formado por furanilo, tiofenilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, indolilo, benzofuranilo, piranilo, piridinilo, pirimidinilo, quinoxalinilo,



dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆,
5 oxo, oxido, heteroalquilo, halógeno, haloalquilo, metoxifenilo, haloalquilo, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHCH₂-fenilo, -NHCOCH₃, ciano, -SO₂NH₂, -SO₂CH₃, -OCH₂COOCH₃, -OCH₂COOH, -SCH₂COOH, -COCH₃, -COOC(CH₃)₃, -COOC(CH₃)₃, -COOCH₂CH₃, -COOH, piridin-4-ilo,



bencilo, fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, halógeno, alcoxilo C₁₋₆, -COOCH₃; -NH-fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente
15 sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆.

(viii). Un compuesto según el apartado (iii), en el que
X² es S(=O)₂R⁴, en el que
R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces
20 por alquilo C₁₋₆ o heteroarilo elegido entre



y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, halógeno, -COOCH₃ y fenilo.

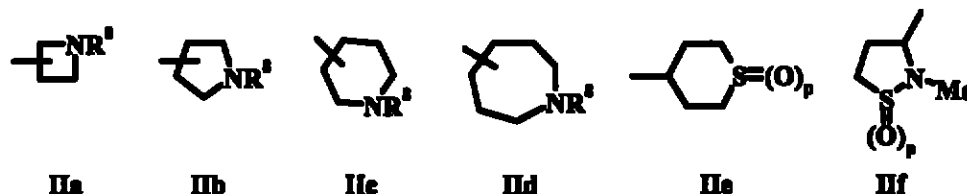
25 (ix). Un compuesto según el apartado (ii), en el que:

- R^1 es fenilo opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por halógeno y alquilo C_{1-6} o heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, pirimidinilo y tiazolilo dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;
- 10 R^2 es hidrógeno;
- R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- R^{5a} es hidrógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-6} ;
- R^6 es hidrógeno o hidroxialquilo C_{1-3} ;
- X^1 se elige entre el grupo formado por $-C(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$;
- 15 X^2 se elige entre el grupo formado por $-C(=O)R^4$, $-S(=O)_2R^4$ y bencilo;
- R^3 se elige entre el grupo formado por:
alquilo C_{1-6} , heteroalquilo, -fenil- SO_2CH_3 , $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo C_{3-8} elegido entre el grupo formado por ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo y ciclohexanilo, en el que t es 0 ó 2 y dicho -cicloalquilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo y oxo, heteroarilo elegido
- 25 entre el grupo formado por



en la que v es un número de 0 a 3 y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por alquilo C₁₋₁₀,

heterociclo elegido entre el grupo formado por IIa-f, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo,



tiazolidinilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo, piperazini-
nilo, imidazolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo y N-
metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ilo y

dicho heterociclo está opcionalmente sustituido de 1 a 3
veces por sustituyentes elegidos con independencia de su
aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆,

hidroxi, (alquil C₁₋₆)-carbonilo, carbamóilo, amino,
alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, piridinilo y

fenilamino y dos hidrógenos sobre un carbono unido a un
nitrógeno pueden reemplazarse por oxígeno (oxo), en el
que:

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroal-
quilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆,
pirimidin-2-ilo, COR⁹, COCHR¹⁵NHR⁷ o SO₂R¹⁰;

R⁹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, furanilo, alcoxi C₁₋₆,
cicloalquilo C₃₋₅, alquilamino C₁₋₆, -COO-alquilo C₁₋₆,
-COOH, -CH₂OCH₂OOH, -CH₂CH₂COOH;

R¹⁰ es alquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, cicloalquilo C₃₋₆;

R⁷ es hidrógeno o Boc;

- R^{15} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 $-NH-(CH_2)_x$ -fenilo, en el que x es 0 ó 1 y
dicho fenilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces
por sustituyentes elegidos con independencia de su apari-
5 ción entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , halógeno,
 $-OCF_3$, heteroalquilo, haloalquilo, acetilo, dialquil-
amina, ciano, $-COOH$, $COOCH_2CH_3$, $-NH(CH_2)_y$ -heteroarilo, en
el que y es 0 ó 1 y
dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3
10 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su
aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haló-
geno, haloalquilo, $-NH$ -heterociclo, en el que dicho
heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2
sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre
15 el grupo formado por $-COCF_3$, $COOCH_2$ -fenilo,
 $-NH(CH_2)_z$ -cicloalquilo C_{3-8} elegido entre ciclopropanilo,
ciclobutanilo, ciclopentanilo y ciclohexanilo, en el que
 z es 0 ó 1;
 R^4 se elige entre el grupo formado por:
20 alquilo C_{1-6} ,
cicloalquilo C_{3-8} elegido entre ciclopropanilo,
ciclobutanilo, ciclopentanilo y ciclohexanilo y dicho
cicloalquilo está opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces
por sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} ,
25 heterociclo C_{3-8} elegido entre tetrahidrofuranilo y

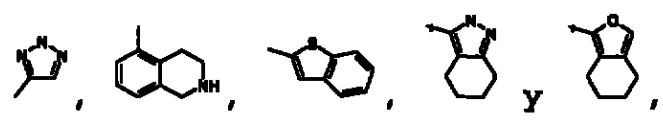


en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆ y -CO-alquilo C₁₋₆,

5 fenilo y dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, ciano, halógeno, alquilsulfonilo C₁₋₆, NO₂, -CO-alquilo C₁₋₆,
 10 -COOCH₃, COOC(CH₃)₃, -NHCO₂CH₃, NH₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂-CH₂OH, -NHCOCH₃, -OCF₃, -OCH₂COOH, piridin-4-ilo, .



heteroarilo elegido entre el grupo formado por furanilo, tiofenilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirrolilo,
 15 pirazolilo, imidazolilo, indolilo, benzofuranilo, piranilo, piridinilo, pirimidinilo, quinoxalinilo, quinolinilo,



dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a
 20 cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, oxo, oxido, heteroalquilo, halógeno, haloalquilo, metoxifenilo, haloalquilo, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHCH₂-fenilo, -NHCO-CH₃, ciano, -SO₂NH₂, -SO₂CH₃, -OCH₂COOCH₃, -OCH₂COOH,
 25 -SCH₂COOH, -COCH₃, -COOC(CH₃)₃, -COOC(CH₃)₃, -COOCH₂CH₃, -COOH, piridin-4-ilo, , bencilo, fenilo, dicho fenilo

está opcionalmente sustituido de una a tres veces por
sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , halógeno,
alcoxilo C_{1-6} , $-COOCH_3$;

- $(NR^h) - (CH_2)_h$ -fenilo, en el que R^h es hidrógeno o alquilo
5 C_{1-6} , h es 0 ó 1 y dicho fenilo está opcionalmente susti-
tuido de una a tres veces por sustituyentes elegidos
entre alquilo C_{1-6} y

las sales, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables y
los estereoisómeros del mismo.

10 (x). Un compuesto según el párrafo (ix), en el que
 X^1 es $C(=O)R^3$, en el que

R^3 se elige entre el grupo formado por:

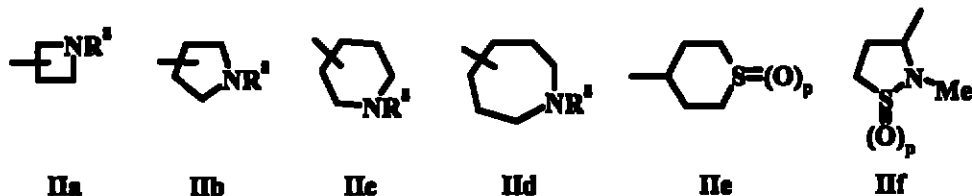
alquilo C_{1-6} , heteroalquilo, $-fenil-SO_2CH_3$,

- $(CH_2)_t$ -cicloalquilo C_{3-8} elegido entre el grupo formado
15 por ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo y
ciclohexanilo, en el que t es 0 ó 2 y dicho -cicloal-
quilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido de una a tres
veces por sustituyentes elegidos con independencia entre
sí entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo y oxo,
20 heteroarilo elegido entre el grupo formado por



en el que v es un número de 0 a 3 y dicho heteroarilo
está opcionalmente sustituido de una a tres veces por
alquilo C_{1-10} ,

25 heterociclo elegido entre el grupo formado por IIa-f,
oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo,



tiazolidinilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo, piperazinilo, imidazolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo y N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilo y

5 dicho heterociclo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, (alquil C₁₋₆)-carbonilo, carbamilo, amino, alquil-amino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, piridinilo y fenilamino y
 10 dos hidrógenos sobre un carbono unido a un nitrógeno pueden reemplazarse por oxígeno (oxo), en el que:

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆, pirimidin-2-ilo, COR⁹, COCHR¹⁵NHR⁷ o SO₂R¹⁰;

15 R⁹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, furanilo, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, alquilamino C₁₋₆, -COO-alquilo C₁₋₆, -COOH, -CH₂OCH₂OOH, -CH₂CH₂COOH;

R¹⁰ es alquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, cicloalquilo C₃₋₈;

R⁷ es hidrógeno o Boc;

20 R¹⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

-NH-(CH₂)_x-fenilo, en el que x es 0 ó 1 y

dicho fenilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, halógeno, -OCF₃, heteroalquilo, haloalquilo, acetilo, dialquilamina, ciano, -COOH, COOCH₂CH₃,

25

-NH(CH₂)_y-heteroarilo, en el que y es 0 ó 1 y
 dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3
 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su
 aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆,
 5 halógeno, haloalquilo, -NH-heterociclo, en el que dicho
 heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2
 sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre
 el grupo formado por -COCF₃, COOCH₂-fenilo,
 -NH(CH₂)_z-cicloalquilo C₃₋₈ elegido entre ciclopropanilo,
 10 ciclobutanilo, ciclopentanilo y ciclohexanilo, en el que
 z es 0 ó 1.

(xi). Un compuesto según el apartado (ix), en el que
 X¹ es -S(=O)₂R³, en el que
 R³ fenilo.

15 (xii). Un compuesto según el apartado (ix), en el que
 X² es -C(=O)R⁴,
 R⁴ se elige entre el grupo formado por:
 alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ elegido entre ciclopropano-
 nilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo y ciclohexanilo y
 20 dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido de 1 a
 4 veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆,
 heterociclo C₃₋₈ elegido entre tetrahidrofuranilo y

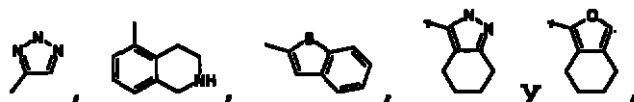


25 en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido
 de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con indepen-
 dencia de su aparición entre el grupo formado por alqui-
 lo C₁₋₆ y -CO-alquilo C₁₋₆,

fenilo y dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, ciano, halógeno, alquilsulfonilo C₁₋₆, NO₂, -CO-alquilo C₁₋₆,
 5 -COOCH₃, COOC(CH₃)₃, -NHSO₂CH₃, NH₂, -N(CH₃)₂,
 -N(CH₃)CH₂CH₂OH, -NHCOCH₃, -OCF₃, -OCH₂COOH, piridin-4-ilo,



heteroarilo elegido entre el grupo formado por furanilo, tiofenilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirrolilo,
 10 pirazolilo, imidazolilo, indolilo, benzofuranilo, piranilo, piridinilo, pirimidinilo, quinoxalinilo, quinolinilo,



dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, oxo, oxido, heteroalquilo, halógeno, haloalquilo, met xifenilo, haloalquilo, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHCH₂-fenilo,
 15 -NHCOCH₃, ciano, -SO₂NH₂, -SO₂CH₃, -OCH₂COOCH₃, -OCH₂COOH,
 20 -SCH₂COOH, -COCH₃, -COOC(CH₃)₃, -COOC(CH₃)₃, -COOCH₂CH₃,
 -COOH, piridin-4-ilo, , bencilo, fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, halógeno, alcoxilo C₁₋₆, -COOCH₃;
 25 -(NR^h)-(CH₂)_h-fenilo, en el que R^h es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, h es 0 ó 1 y dicho fenilo está opcionalmente susti-

tuid de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆.

(xiii). Un compuesto según el apartado (ix), en el que X² es -S(=O)₂R⁴,

5 R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, -COOCH₃ y COOH o

heteroarilo elegido entre isoxazolilo, pirazolilo, furanilo, pirrolilo y piridinilo y dicho heteroarilo

10 está opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, halógeno, fenilo, -N(CH₃)₂, -COOH, -COOCH₃ y -COOCH₂CH₃.

En una forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹, R²,
15 R³, R⁴, R⁵, R^{5a}, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R^{14a}, R^{14b}, R^{14c}, R¹⁵, R¹⁶, X¹, X², X³, Y, r, s, n y p tienen los significados definidos anteriormente.

En las siguientes formas de ejecución de la presente invención se pretende que todas las definiciones de los
20 sustituyentes abarquen la forma más amplia que se ha definido en el resumen de la invención, a menos que se haya limitado en la descripción de las siguientes formas de ejecución.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es
25 fenilo opcionalmente sustituido; X¹ es -C(=O)R³ o -SO₂R³; X² es -C(=O)R⁴; y R³, R⁵, R^{5a} y R⁶ son hidrógeno.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es

fenilo opcionalmente sustituido; X^1 es $-C(=O)R^3$; X^2 es $-C(=O)R^4$; R^3 es un heterociclo ya definido en la sección (v) de R^3 ; y R^2 , R^5 , R^{5a} y R^6 son hidrógeno.

En otra forma de ejecución de la presente invención se
5 proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es fenilo opcionalmente sustituido; X^1 es $-C(=O)R^3$; X^2 es $-C(=O)R^4$; R^3 es un heterociclo que se ajusta a las fórmulas IIa-IId definidas en la sección (v) de R^3 ; R^4 es un grupo fenilo o heteroarilo en el que por lo menos un átomo y con
10 preferencia los dos átomos adyacentes al átomo unido a X^2 son átomos de carbono sustituidos y R^2 , R^5 , R^{5a} y R^6 son hidrógeno. Un átomo de carbono sustituido en el sentido de esta descripción es un carbono que lleva un sustituyente distinto del hidrógeno.

15 En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es 4-metil-3-cloro-fenilo; X^1 es $-C(=O)R^3$; X^2 es $-C(=O)R^4$; R^3 es un heterociclo de la fórmula IIb o IIc definidas en la sección (v) de R^3 ; R^4 es 2,6-dimetil-pirimidin-5-ilo, 2,6-dimetil-
20 piridin-3-ilo o 2,6-dimetil-fenilo; y R^2 , R^5 , R^{5a} y R^6 son hidrógeno.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es 4-metil-3-cloro-fenilo; X^1 es $-C(=O)R^3$; X^2 es $-C(=O)R^4$; R^3 es un
25 heterociclo de la fórmula IIb o IIc definidas en la sección (v), en las que el átomo de nitrógeno del piperidinilo o del pirrolidinilo está sustituido por $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)C(=O)O$ -alquilo C_{1-6} o $-C(=O)C(=O)OH$; R^4 es 2,6-dimetil-pirimidin-5-

ilo, 2,6-dimetil-piridin-3-ilo o 2,6-dimetil-fenilo; y R^2 , R^5 , R^{5a} y R^6 son hidrógeno.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es
5 fenilo opcionalmente sustituido; X^1 es $-C(=O)NR^{14a}R^{14b}$ o $-S(=O)_2NR^{14a}R^{14b}$; X^2 es $-C(=O)R^4$; y R^2 , R^5 , R^{5a} y R^6 son hidrógeno.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es
10 fenilo opcionalmente sustituido; X^1 es $-C(=O)NR^{14a}R^{14b}$ o $-S(=O)_2NR^{14a}R^{14b}$ en la que R^{14a} es fenilo opcionalmente sustituido y R^{14b} es hidrógeno; X^2 es $-C(=O)R^4$; y R^2 , R^5 , R^{5a} y R^6 son hidrógeno. Fenilo opcionalmente sustituido alude a los sustituyentes que figuran en la definición de la sección (i)
15 de R^3 .

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es 4-metil-3-cloro-fenilo; X^1 es $-C(=O)NR^{14a}R^{14b}$ o $-S(=O)_2NR^{14a}R^{14b}$ en el que R^{14a} es fenilo sustituido por un grupo carboxilo o
20 (alcoxi C_{1-6})-carbonilo y R^{14b} es hidrógeno; X^2 es $-C(=O)R^4$; y R^2 , R^5 , R^{5a} y R^6 son hidrógeno. Fenilo opcionalmente sustituido alude a los sustituyentes que figuran en la definición de la sección (i) de R^3 .

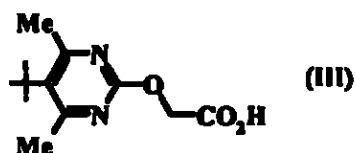
En otra forma de ejecución de la presente invención se
25 proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es fenilo opcionalmente sustituido; X^1 es $-C(=O)R^3$ o $-SO_2R^3$; X^2 es $-C(=O)R^4$; y R^1 , R^5 , R^{5a} y R^6 son hidrógeno.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es fenilo opcionalmente sustituido; X^1 es $-C(=O)R^3$; X^2 es $-C(=O)R^4$; y R^1 , R^5 , R^{5a} y R^6 son hidrógeno. En esta forma de ejecución, R^3 es arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, 4-oxo-ciclohexilo, 3-oxo-ciclobutilo o tetrahidrofuranilo y R^4 es un grupo fenil o heteroarilo en los que por lo menos uno átomo y con preferencia los dos átomos adyacentes al átomo unido a X^2 son átomos de carbono sustituidos.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es fenilo opcionalmente sustituido; X^1 es $-C(=O)R^3$; X^2 es $-C(=O)R^4$; y R^1 , R^5 , R^{5a} y R^6 son hidrógeno. En esta forma de ejecución, R^3 es cicloalquilo opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces por átomos de flúor y R^4 es un grupo fenilo o heteroarilo en los que por lo menos un átomo y con preferencia dos átomos adyacentes al átomo unido a X^2 son átomos de carbono sustituidos.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es fenilo opcionalmente sustituido; X^1 es $-C(=O)R^3$; X^2 es $-C(=O)R^4$; y R^1 , R^5 , R^{5a} y R^6 son hidrógeno. En esta forma de ejecución, R^3 es ciclopentilo, 4,4-difluorciclohexilo o 3,3-difluorciclobutilo y R^4 es 2,6-dimetil-pirimidín-5-ilo, 2,6-dimetil-piridín-3-ilo, 2,6-dimetil-fenilo o un grupo de la fórmula III.

50



En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es fenilo; X^1 es $-C(=O)R^3$; X^2 es $-C(=O)R^4$; y R^1 , R^5 , R^{5a} y R^6 son hidrógeno. En esta forma de ejecución, R^3 es ciclopentilo, 4,4-difluorciclohexilo o 3,3-difluorciclobutilo y R^4 es 2,6-dimetil-pirimidin-5-ilo, 2,6-dimetil-piridin-3-ilo, 2,6-dimetil-fenilo o un grupo de la fórmula III.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I, elegido entre los siguientes:

- (3-cloro-4-metil-fenil)-(3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-(3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- ácido [4-((3-cloro-4-metil-fenil)-(3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil)-carbamoil)-piperidin-1-il]-oxo-acético; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-1-fenil-3-[5-(piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico,

- { (S) -3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrol-
lo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido ciclo-
pentanocarboxílico,
ácido 3- (3- (3-cloro-4-metil-fenil) -3- {3- [5- (4,6-dimetil-piri-
5 midina-5-carbonil) -hexahidro-pirrol-2-il] -pro-
pil} -ureido) -benzoico; compuesto con ácido trifluor-acético ,
{ (S) -3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pi-
rrol-2-il] -1-fenil-butil} -amida del ácido 4,4-
difluor-ciclohexanocarboxílico y
10 ácido (5- {5- [(S) -3- (ciclopentanocarbonil-amino) -3-fenil-pro-
pil] -hexahidro-pirrol-2-carbonil} -4,6-dimetil-
pirimidin-2-iloxi) -acético; compuesto con ácido trifluor-
acético.

En otra forma de ejecución de la presente invención se
15 proporciona un método para tratar o prevenir una infección
del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o para tratar
el SIDA o el ARC en un paciente que lo necesite, dicho método
consiste en administrar al paciente que lo necesite una
cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la
20 fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 ,
 R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} , R^{15} , R^{16} , X^1 , X^2 , X^3 , Y , r , s ,
 n y p tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se
proporciona un método para tratar o prevenir una infección
25 del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o para tratar
el SIDA o el ARC en un paciente que lo necesite, que consiste
en co-administrar a un paciente que lo necesite una cantidad
terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en

la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} , R^{15} , R^{16} , X^1 , X^2 , X^3 , Y , r , s , n y p tienen los significados definidos anteriormente y por lo menos un de los inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH, 5 de los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de proteasa de VIH o inhibidores de fusión vírica.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar o prevenir una infección 10 del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o para tratar el SIDA o el ARC en un paciente que lo necesite, que consiste en co-administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , 15 R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} , R^{15} , R^{16} , X^1 , X^2 , X^3 , Y , r , s , n y p tienen los significados definidos anteriormente y por lo menos uno de efavirenz, nevirapina o delavirdina, zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir, adefovir y dipivoxil, saquinavir, ritonavir, nelfinavir, indinavir, 20 amprenavir y lopinavir o T-20.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar un mamífero que se halla en un estado patológico que se alivia con un antagonista de receptor CCR5, dicho estado patológico es un rechazo de 25 trasplante de órgano sólido, una enfermedad de injerto contra hospedante, artritis, artritis reumatoide, enfermedad de intestino inflamatorio, dermatitis atópica, psoriasis, asma, alergias o esclerosis múltiple, dicho método consiste en

administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} , R^{15} , R^{16} , X^1 , X^2 , X^3 , Y , r , s , n y p tienen los
5 significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar un mamífero que se halla en un estado patológico que se alivia con un antagonista de receptor CCR5, dicho estado patológico es un rechazo de
10 trasplante de órgano sólido, una enfermedad de injerto contra hospedante, artritis, artritis reumatoide, enfermedad de intestino inflamatorio, dermatitis atópica, psoriasis, asma, alergias o esclerosis múltiple, dicho método consiste en co-administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la
15 que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} , R^{15} , R^{16} , X^1 , X^2 , X^3 , Y , r , s , n y p tienen los significados definidos anteriormente y por lo menos otro modulador del sistema inmune.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un método para tratar una persona humana que se halla en un estado patológico que se alivia con un antagonista de receptor CCR5, dicho estado patológico es un rechazo de trasplante de órgano sólido, una enfermedad de injerto
20 contra hospedante, artritis, artritis reumatoide, enfermedad de intestino inflamatorio, dermatitis atópica, psoriasis, asma, alergias o esclerosis múltiple, dicho método consiste en co-administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} , R^{15} , R^{16} , X^1 , X^2 , X^3 , Y , r , s , n y p tienen los significados definidos anteriormente y por lo menos otro modulator del sistema inmune.

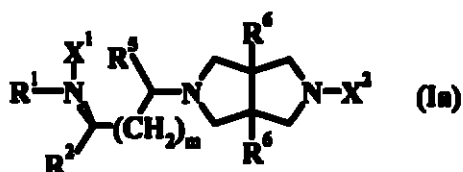
En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica para tratar o prevenir una infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) para tratar el SIDA o el ARC que contiene un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} , R^{15} , R^{16} , X^1 , X^2 , X^3 , Y , r , s , n y p tienen los significados definidos anteriormente, mezclado por lo menos con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéutico.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica para tratar un mamífero que se halla en un estado patológico que se alivia con un antagonista de receptor CCR5, dicho estado patológico es un rechazo de trasplante de órgano sólido, una enfermedad de injerto contra hospedante, artritis, artritis reumatoide, enfermedad de intestino inflamatorio, dermatitis atópica, psoriasis, asma, alergias o esclerosis múltiple, que contiene un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14a} , R^{14b} , R^{14c} , R^{15} , R^{16} , X^1 , X^2 , X^3 , Y , r , s , n y p tienen los significados definidos anteriormente, mezclado por lo menos con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéutico.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es hidrógeno y R² es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, que consiste en un paso de aminación reductora, la eliminación del grupo protector, si está presente, y la acilación con un agente acilante selecto para obtener los compuestos descritos en la presente invención.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I, en la que R² es hidrógeno y R¹ es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, que consiste en un paso de alquilación, la eliminación del grupo protector, si está presente, y la acilación con un agente acilante selecto para obtener los compuestos descritos en la presente invención.

En otra forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula Ia, en la que:



X¹ se elige entre el grupo formado por -C(=O)R³, -S(=O)₂R³, -C(=O)OR³ y -C(=O)NHR³; X² se elige entre el grupo formado por -C(=O)R⁴, -S(=O)₂R⁴ y -CH₂-arilo; uno de R¹ y R² es:

(i) arilo opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por: (a) alquilo C₁₋₁₀, (b) heteroalquilo C₁₋₁₀, (c) haloalquilo C₁₋₆, (d) alcoxi C₁₋₆, (e)

tioalquilo C_{1-6} , (f) amino, (g) alquilamin C_{1-6} , (h) di(alquil C_{1-6})amino, (g) acilamino C_{1-6} , (i) carbamóilo, N-alquilcarbamóilo, N,N-dialquilcarbamóilo, (j) ureido, (k) nitro, (l) ciano, (m) halógeno, (n) alquilsulfonilo C_{1-6} , (o) sulfamóilo, 5 N-alquilsulfamóilo o N,N-dialquilsulfamóilo, (p) alquilsulfonamido o arilsulfonamido opcionalmente sustituido, (q) ariloxi opcionalmente sustituido, (r) heteroariloxi opcionalmente sustituido y (s) $-Y(CH_2)_nR^{11}$ en el que R^{11} se elige entre el grupo formado por ciano, $-CO_2R^{12}$, $-CONR^{12}R^{13}$, $-SO_2N^{12}R^{13}$, 10 $-NHSO_2R^{12}$ y $-NHSO_2NR^{12}R^{13}$, en los que R^{12} y R^{13} (i) con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_{1-6} heteroalquilo C_{1-6} o (ii) R^{12} y R^{13} , si ambos están unidos a un átomo de nitrógeno, pueden formar juntos un alquilenos C_{2-5} e Y es un enlace directo, $-O-$, $-S-$ o $-NR^{12}-$; o, (ii) uno de R^1 y 15 R^2 es heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, N-óxido de piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, tiazolil y tienilo, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia 20 entre sí entre el grupo de sustituyentes opcionales del apartado (i) anterior; y el otro de R^1 y R^2 es hidrógeno; R^3 se elige entre el grupo formado por: (i) arilo opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por 25 de (i)(a) a (i)(s) descrito anteriormente para R^1 y R^2 , (ii) aril-alquilo C_{1-6} en el que arilo tiene el significado definido en el apartado (i) anterior, (iii) heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, N-óxido de

piridinilo, pirimidinil , pirazinil , piridazinilo, isoxa-
zolilo, isotiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolinilo, pi-
razolinilo, oxadiazolinilo, tiadiazolinilo, pirazolilo, te-
trazol, imidazolilo, triazolilo, triazolilo, indolilo,
5 quinolinilo, isoquinolinilo y tienilo, dicho heteroarilo está
opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustitu-
yentes elegidos con independencia de su aparición entre el
grupo formado por alquilo C₁₋₁₀, arilo, haloalquilo C₁₋₆,
alcoxi C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, carbamóilo, nitro, ciano, amino,
10 alquilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)-amino, morfolino y halógeno,
(iv) heteroaril-alquilo C₁₋₆ en el que el heteroarilo tiene el
significado definido anteriormente, (v) heterociclo elegido
entre el grupo formado por IIa-f, furfurilo, oxetanilo,
tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, tiazolidinilo, oxazo-
15 lidinilo, piperazinilo, imidazolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-
quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 2-aza-bici-
clo[2,2,1]heptanilo, dicho heterociclo está opcionalmente
sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con
independencia de su aparición entre el grupo formado por
20 alquilo C₁₋₆, hidroxil, (alquil C₁₋₆)-carbonilo, carbamóilo,
amino, alquilamino, dialquilamino y fenilamino o los dos
hidrógenos de un átomo de carbono unido a un átomo de
nitrógeno se reemplazan por oxígeno (oxo), en el que: R⁸ es
hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆,
25 COR⁹ o SO₂R¹⁰; R⁹ se elige entre el grupo formado por: (i)
alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o dos grupos
elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado
por alcoxi C₁₋₃, aciloxi C₁₋₃, hidroxilo, fenilo, amino,

alquilamino C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, aminocarbonilpiridilo en el que dicho aminocarbonilpiridilo puede ser opcionalmente el N-óxido o el aminobenzoflo, en el que dicho resto fenilo o benzoflo está opcionalmente sustituido de una a tres veces

5 por grupos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, halógeno y alcoxi C_{1-3} , (ii) fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por sulfamóilo, acetilamino, halógeno,

10 alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , (iii) NH_2 , alquilamino C_{1-3} , di(alquil C_{1-3})amino, (iv) $C(=O)NH_2$, (v) 1H-indol-3-carbonilo, (vi) furilo, piridinilo o N-óxido de piridinilo, (vii) N-acetilpiperidin-4ilo y (viii) furfurilo; R^{10} se elige entre el grupo formado por: (i) alquilo C_{1-6} , (ii)

15 haloalquilo C_{1-3} , (iii) haloalcoxi C_{1-3} , (iv) cicloalquilo C_{3-8} , (v) fenilo opcionalmente sustituido por alcoxi C_{1-3} , halógeno, nitro, acetamido, carboxi y (vi) aralquilo, (vi) heterociclil-alquilo C_{1-6} en el que el heterociclilo tiene el significado definido anteriormente, (vii) hidrógeno, (viii)

20 alquilo C_{1-10} sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre hidroxilo, halógeno, alcoxi C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , aciloxi, acilamino C_{1-6} , amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, alquilsulfonilo C_{1-6} , sulfinilo C_{1-6} , N-piperidinilo, N-pirrolidinilo, imidazolilo, carbamóilo y alcoxicarbonilo, (ix) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces por flúor, alquilo C_{1-3} o fenilo; (x) (alquil C_{1-3})-cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces por flúor, C_{1-3} alquilo o fenilo; R^4

se elige entre el grupo formado por: (i) arilo opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por (i)(a) a (i)(s) descrito anteriormente para R^1 y R^2 , (ii) 5 aril-alquilo C_{1-6} en el que arilo tiene el significado definido anteriormente, (iii) heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolinilo, pirazolinilo, oxadiazolinilo, tiadiazolinilo, 10 pirazolilo, tetrazol, imidazolilo, triazolilo, triazolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indazol, 4,5,6,7-tetrahidroindazol, 1,4,5,6-tetrahidrociclopentilpirazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo y tienilo, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el 15 grupo formado por alquilo C_{1-10} , arilo, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , carbamoilo, nitro, ciano y halógeno, (iv) heteroaril-alquilo C_{1-6} en el que heteroarilo tiene el significado definido anteriormente, (v) heterociclo 20 elegido entre el grupo formado por azetidino, azepino, furfurilo, oxetanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, imidazolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y dicho hetero- 25 ciclo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, (alquil C_{1-6})-carbonilo, carbamoilo, amino, alquilamino, dialquilamino y

fenilamino o los dos hidrógenos de un átomo de carbono unido a un átomo de nitrógeno se reemplazan por oxígeno (oxo); (vi) heterociclílo-alquilo C_{1-6} en el que heterociclílo tiene el significado definido anteriormente, (vii) hidrógeno, (viii) 5 alquilo C_{1-10} sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre hidroxilo, halógeno, alcoxi C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , aciloxi, acilamino C_{1-6} , amino, alquilamino, dialquilamino, ciano, alquilsulfonilo C_{1-6} , sulfinilo C_{1-6} , N-piperidinilo, N-pirrolidinilo, imidazolo, 10 carbamilo y alcóxicarbonilo, (ix) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces por flúor, C_{1-3} alquilo o fenilo, (x) (alquil C_{1-3})-cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces por flúor, C_{1-3} alquilo o fenilo; R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , 15 heteroalquilo C_{1-6} , $-CO_2R^{12}$ o $CONR^{12}R^{13}$, R^6 se elige con independencia de su aparición entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-10} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-3} y (alcoxi C_{1-3})-alquilo C_{1-3} ; m es un número de 1 a 2; n es un número de 1 a 6; p es un número de 0 a 2; y las sales, 20 hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables y los estereoisómeros del mismo.

La frase "un" o "una" entidad empleada en esta descripción significa una o varias entidades; por ejemplo, un compuesto denota uno o varios compuestos o por lo menos un 25 compuesto. En este sentido, los términos "un", "uno o varios" y "por lo menos uno" pueden utilizarse indistintamente.

La frase "tiene el significado definido anteriormente" remite a la primera definición facilitada en el resumen de la invención.

El término "opcional" u "opcionalmente" utilizado en esta descripción significa que el acontecimiento o circunstancia descrito seguidamente puede ocurrir, pero no de forma forzada y que la descripción incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurre y aquellos en los que no ocurre. Por ejemplo, "opcionalmente sustituido" significa que el resto puede ser hidrógeno o un sustituyente.

Se contempla que las definiciones descritas puedan recibir un añadido para formar combinaciones químicamente relevantes, por ejemplo "heteroalquilarilo", "haloalquilheteroarilo", "arilalquilheterociclilo", "alquilcarbonilo", "alcoxialquilo" y similares. El término -(ar)alquilo significa un resto alquilo o un resto aralquilo sin sustituir. El término (hetero)arilo significa un resto arilo o un resto heteroarilo.

El término "alquilo" utilizado en la descripción denota un resto hidrocarburo saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" denota un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilo C₁₋₁₀" utilizado en la descripción significa un alquilo compuesto por 1 - 10 átomos de carbono. Uno o más de los átomos de carbono puede estar opcionalmente sustituido por átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno sustituido o sin sustituir. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no

se limitan a: metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, 1-butilo, t-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo. El término (ar)alquilo o (heteroaril)-alquilo indican que el grupo alquilo está opcionalmente
5 sustituido por un grupo arilo y heteroarilo, respectivamente.

Cuando se utiliza el término "alquilo" como sufijo que sigue a otro término, por ejemplo en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", se intenta significar que el grupo alquilo, ya definido antes, está sustituido por uno o dos susti-
10 tuyentes elegidos entre el otro resto nombrado específicamente. Por ejemplo, "fenilalquilo" significa un resto alquilo que tiene uno o dos sustituyentes fenilo y por ello incluye al bencilo, feniletilo y bifenilo. Un "alquilaminoalquilo" es un grupo alquilo que tiene uno o dos sustituyentes alquil-
15 amino. "Hidroxialquilo" incluye al 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-(hidroximetil), 3-hidroxipropilo, etcétera. Por consiguiente, del modo que se emplea en esta descripción, el término "hidroxialquilo" significa un sub-
20 grupo de grupos heteroalquilo que se definen a continuación.

El término "alquileno" empleado en la descripción denota un resto hidrocarburo saturado divalente lineal, de 1 a 8 átomos de carbono o un resto hidrocarburo saturado divalente ramificado de 3 a 8 átomos de carbono, a menos que
25 se indique lo contrario. Los ejemplos de restos alquilen incluyen, pero no se limitan a: metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, butileno, 2-etilbutileno.

El término "haloalquilo" utilizado en esta descripción denota un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, ya definido antes, en el que 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno se han sustituido por un halógeno. Son ejemplos de ello el 1-fluormetilo, 1-clorometilo, 1-bromometilo, 1-yodometilo, tri-
 5 fluormetilo, triclorometilo, tribromometilo, triyodometil, 1-fluoretilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-yodoetilo, 2-fluoretilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo o 2,2,2-trifluoretilo.

10 El término "heteroalquilo" utilizado en esta descripción significa un resto alquilo ya definido, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han reemplazado por un sustituyente elegido con independencia entre el grupo formado por $-OR^a$, $-NR^bR^c$ y $-S(O)_nR^d$ (en los que n es un número entero
 15 de 0 a 2), dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroalquilo es a través de un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} o (cicloalquil C_{3-8})-alquilo C_{1-6} ; R^b y R^c con independencia entre sí son hidrógeno, acilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo
 20 C_{3-8} o (cicloalquil C_{3-8})-alquilo C_{1-6} ; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} o (cicloalquil C_{3-8})-alquilo C_{1-6} y cuando n es 1 ó 2, R^d es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , (cicloalquil C_{3-8})-alquilo C_{1-6} , amino, acilamino C_{1-6} o alquilamino C_{1-6} . Los ejemplos representativos
 25 incluyen, pero no se limitan a: 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-me-

tilsulfoniletilo, aminosulfonilmetil, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo y similares.

El término "acilo" empleado en esta descripción denota
5 un grupo de fórmula $-C(=O)R$, en la que R es hidrógeno o alquilo inferior, ya definidos. El término o "alquilcarbonilo" empleado en la descripción denota un grupo de la fórmula $C(=O)R$, en la que R es alquilo, ya definido. El término "arilcarbonilo" empleado en esta descripción significa un
10 grupo de la fórmula $C(=O)R$, en la que R es un resto arilo; el término "benzoílo" empleado en esta descripción significa un grupo "arilcarbonilo", en el que R es fenilo.

El término "acilamino" empleado en esta descripción denota un grupo de fórmula $-NHC(=O)R$, en la que R es hidrógeno o alquilo inferior, ya definido.
15

El término "aciloxi" empleado en esta descripción denota el resto $-OC(O)R$, en el que R es un resto alquilo inferior, ya definido. Los ejemplos de restos acil xi incluyen, pero no se limitan a: acetoxi y propioniloxi.

20 El término "alcoxi" empleado en la descripción significa un grupo $-O$ -alquilo, en el que alquilo tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluidos sus isómeros.
25 "Alcoxi inferior" empleado en esta descripción denota un resto alcoxi con un grupo "alquilo inferior", ya definido anteriormente. "Alcoxi C_{1-10} " empleado en la descripción significa un resto $-O$ -alquilo en el que alquilo es C_{1-10} .

El término "alquiltio" "tioalquilo" significa un resto -S-alquilo, en el que alquilo tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, hexiltio, incluidos sus isómeros. "Alquiltio inferior" o "tioalquilo inferior" empleado en la descripción denota un resto alquiltio con un resto "alquilo inferior" ya definido anteriormente. "Alquiltio C₁₋₁₀" empleado en esta descripción significa un resto -S-alquilo en el que alquilo es C₁₋₁₀.

El prefijo "carbamoílo" empleado en la descripción significa un resto -CONH₂. El prefijo "N-alquilcarbamoílo" y "N,N-dialquilcarbamoílo" significan un resto CONHR' y CONR'R", respectivamente, en los que los grupos R' y R" son con independencia entre sí alquilo, ya definido. El prefijo "N-arilcarbamoílo" denota el resto CONHR', en el que R' es un resto arilo, ya definido.

Los términos "amino", "alquilamino" y "dialquilamino" utilizados en la descripción significan -NH₂, -NHR y -NR₂, respectivamente y R es alquilo, ya definido antes. Los dos restos alquilo unidos a un átomo de nitrógeno de un grupo dialquilamino pueden ser iguales o diferentes. Los términos "aminoalquilo", "alquilaminoalquilo" y "dialquilaminoalquilo" utilizados en esta descripción significan NH₂(CH₂)_n-, RHN(CH₂)_n- y R₂N(CH₂)_n-, respectivamente, en los que n es un número de 1 a 6 y R es alquilo, ya definido antes. "Alquilamino C₁₋₁₀" utilizado en esta descripción significa un resto aminoalquilo, en el que alquilo es C₁₋₁₀. El término "fenilamino" utilizado en la descripción significa un resto

-NHPPh en el que Ph significa un resto fenilo opcionalmente sustituido.

El término "halógeno" o "halo" empleado en la descripción significa flúor, cloro, bromo o yodo.

5 El término "arilo" utilizado en la descripción denota un resto carbocíclico aromático monovalente, que contiene de 5 a 15 átomos de carbono y consta de un anillo individual o de uno o varios anillos fusionados, de los cuales por lo menos uno es de tipo aromático y puede estar opcionalmente
10 sustituido por uno o varios, con preferencia uno o tres sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, haloalcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo,
15 alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo y dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, a menos que se indique lo
20 contrario. Como alternativa, dos átomos adyacentes del anillo arilo pueden sustituirse por un grupo metilenodioxo o etilenodioxo. Por lo tanto, los sustituyentes de un arilo bicíclico pueden estar fusionados sobre un anillo heterocíclico o heteroarilo; sin embargo, el punto de unión del
25 sustituyente arillo bicíclico estará situado en el anillo carbocíclico aromático. Los ejemplos de restos arilo incluyen el fenilo, naftilo, indanilo, antraquinolilo, tetrahidro-

naftilo, 3,4-metilenodioxifenilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo y similares.

El término "arilalquilo" o "aralquilo" utilizado en esta descripción denota el resto $R'R''$ -, en el que R' es un
5 resto arilo, ya definido y R'' es un resto alquileno ya definido, dando por supuesto que el punto de unión del resto arilalquilo estará en el resto alquileno. R'' es una cadena alquileno que contiene de 1 a 6 metilenos. El término "fenilalquilo C_{1-6} " significa un resto $R'R''$ -, en el que R' es un
10 grupo fenilo y R'' es una cadena alquileno que tiene de 1 a 6 metilenos. Los ejemplos de restos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a: bencilo, feniletilo, 3-fenilpropilo.

El término "ariloxi" utilizado en la descripción denota un resto O-arilo, en el que arilo tiene el significado
15 definido anteriormente. Un grupo ariloxi puede estar sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes apropiados. El término "fenoxi" significa un grupo ariloxi en el que el resto arilo es un anillo fenilo.

El término "heteroarilo" o "heteroaromático" empleado
20 en la descripción significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo, que tiene por lo menos un anillo aromático provisto de cuatro a ocho átomos por anillo y que incorpora uno o varios heteroátomos de N, O o S, los demás átomos son carbonos, dando por supuesto que el punto de
25 unión del resto heteroarilo se halla en un anillo heteroarilo. Los expertos en la materia ya saben que los anillos heteroarilo tienen un carácter aromático menos marcado que sus homólogos completamente carbonados. Por

consiguiente, para los fines de la invención, un grupo heteroarilo basta con que tenga un cierto carácter aromático. Los ejemplos de restos heteroarilo abarcan los heterociclos aromáticos monocíclicos que tienen 5 ó 6 átomos en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos e incluyen, pero no se limitan a: piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolinilo, tiadiazolilo y oxadiazolinilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o varios, con preferencia por uno o dos sustituyentes elegidos entre hidroxí, ciano, alquilo, alcoxi, tio, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halógen, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo, nitro, alcóxicarbonilo y carbamóilo, alquilcarbamóilo, dialquilcarbamóilo, arilcarbamóilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino. Los ejemplos de restos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a: quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol y bencisotiazol. Los restos bicíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos en un anillo; sin embargo, el punto de unión estará en un anillo que contenga un heteroátomo.

El término "heteroaril-alquilo" o "heteroaralquilo" significa el resto de la fórmula $R'R''$, en la que R' es un resto heteroarilo opcionalmente sustituido, ya definido y R'' es un resto alquilenos, ya definido, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo está situado en el resto

alquilenos. Los ejemplos de restos heteroarilalquilo incluyen, pero no se limitan a: 2-imidazolilmetilo y 3-pirroliletilo.

El término "heterociclilo" o "heterociclo" utilizado en esta descripción denota un resto cíclico saturado monovalente, compuesto por uno o varios anillos, con preferencia por uno o dos anillos, provistos de tres a ocho átomos por anillo, que incorpora uno o varios heteroátomos por anillo (elegidos entre N, O y S(O)0-2) y que pueden estar opcionalmente sustituidos con independencia entre sí por uno o varios, con preferencia por uno o dos sustituyentes elegidos entre hidroxilo, oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcóxicarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, a menos que se indique lo contrario. Un heterociclo bicíclico puede estar fusionado sobre un anillo arilo o heteroarilo; sin embargo, el punto de unión estará en el anillo heterocíclico. Los ejemplos de restos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a: azetidínilo, pirrolidinilo, hexahidroazepínilo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, oxazolidínilo, tiazolidínilo, isoxazolidínilo, morfolínilo, piperazínilo, piperidínilo, tetrahydropiranilo, tiomorfolínilo, quinuclidínilo y imidazolinilo.

El término "heterocicloalquilo" (o "heterociclilalquilo") significa el resto de la fórmula $R'R''$, en la que R' es un resto heterocíclico, ya definido y R'' es un resto

alquileo, ya definido y el punto de unión del resto heterocicloalquilo estará situado en el resto alquileo. Los ejemplos de restos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a: 1-piperazinilmetilo, 2-morfolinometilo y similares.

El término "cicloalquilo" utilizado en la descripción denota un anillo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, es decir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

10 "Cicloalquilo C₃₋₇" empleado en la descripción significa un cicloalquilo que contiene de 3 a 7 carbonos en el anillo carbocíclico.

El término "cicloalquilalquilo" empleado en la descripción significa un resto R'R"-, en el que R' es un

15 resto cicloalquilo, ya definido y R" es un resto alquileo, ya definido, dando por supuesto que el punto de unión del resto cicloalquilalquilo se halla en el resto alquileo. Los ejemplos de restos cicloalquilalquilo incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopentil-

20 etilo. El término (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₃ significa el resto R'R", en el que R' es cicloalquilo C₃₋₇ y R" es alquileo C₁₋₃, ya definidos.

El término "cicloalquilo" empleado en la descripción denota un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8

25 átomos de carbono, es decir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-pentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. "Cicloalquilo C₃₋₇" empleado en la descripción significa un ciclo-

alquilo que tiene de 3 a 7 carbonos en el anillo carbocíclico.

El término "cicloalquilalquilo" empleado en la descripción significa un resto $R'R''$ -, en el que R' es un
5 resto cicloalquilo, ya definido y R'' es un resto alquileo,
ya definidos, dando por supuesto que el punto de unión del
resto cicloalquilalquilo estará en el resto alquileo. Los
ejemplos de restos cicloalquilalquilo incluyen, pero no se
limitan a: ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopentil-
10 etilo. (Cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-3} significa un resto $R'R''$
en el que R' es cicloalquilo C_{3-7} y R'' es alquileo C_{1-3} , ya
definidos.

Los términos "hidroxialquilo" y "alcoxialquilo"
utilizados en esta descripción denotan un resto $R'R''$ -, en el
15 que R' es un resto hidroxilo y un resto alcoxi, respectivamente
y R'' es alquileo, ya definidos y el punto de unión del resto
hidroxialquilo o alcoxialquilo estará situado en el resto
alquileo.

El término "alquileo" empleado en esta descripción
20 denota un resto hidrocarburo saturado divalente lineal de 1 a
8 átomos de carbono o un resto hidrocarburo saturado
divalente ramificado de 3 a 8 átomos de carbono, a menos que
se indique lo contrario. Los ejemplos de restos alquileo
incluyen, pero no se limitan a: metileno, etileno, propileno,
25 2-metil-propileno, butileno, 2-etilbutileno.

Los términos "alquilsulfinilo" y "arilsulfinilo"
empleados en esta descripción denotan un grupo de la fórmula

-S(=O)R, en la que R es alquilo y arilo, respectivamente y alquilo y arilo tienen los significados ya definidos.

Los términos "alquilsulfonilo" y "arilsulfonilo" empleados en la descripción denotan un grupo de la fórmula
5 -S(=O)₂R en la que R es alquilo y arilo, respectivamente y alquilo y arilo tienen los significados ya definidos.

El término "sulfamofilo" empleado en la descripción significa el resto -S(O)₂NH₂. Los términos "N-alquilsulfamofilo" y "N,N-dialquilsulfamofilo" empleados en la descripción
10 ción significan el resto -S(O)₂NR'R", en el que R' y R" son hidrógeno y alquilo inferior y R' y R" con independencia entre sí son alquilo inferior, respectivamente. Los ejemplos de sustituyentes N-alquilsulfamofilo incluyen, pero no se limitan a: metilaminosulfonilo, iso-propilaminosulfonilo. Los
15 ejemplos de sustituyentes N,N-dialquilsulfamofilo incluyen, pero no se limitan a: dimetilaminosulfonilo, iso-propilmetilaminosulfonilo. El prefijo N-alquilo o N,N-dialquilo puede reemplazarse por arilo, heteroarilo, heterociclilo u otro resto para indicar el caso en el que la amina está
20 sustituida por un grupo distinto del alquilo.

El término "alquilsulfonamido" significa el resto -NH-S(O)₂-alquilo. El término alquilo puede reemplazarse por otros restos químicamente relevantes, por ejemplo aril o heteroarilo para indicar p.ej. fenilsulfonamido -NH-S(O)₂-Ph.
25 "N-alquilalquilsulfonamido" significa el resto -NR-S(O)₂-alquilo, en el que R es un grupo alquilo inferior.

El término "ureido" empleado en la descripción significa un resto -N¹RC(=O)N³R'R", en el que R, R' y R" con

independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior. Si los átomos de nitrógeno se sustituyen por otro grupo distinto de hidrógeno o de alquilo inferior, se utilizan los símbolos N o N' o 1 y 3 respectivamente para identificar los átomos de nitrógeno sustituidos. El punto de unión del resto ureido se marca con el símbolo N o 1. Por ejemplo, utilizando esta nomenclatura, el término N'-fenilureido significa un resto -NRC(=O)NPhR', en el que R y R' tienen los significados definidos anteriormente. La posición de los sustituyentes alquilo específicos puede designarse opcionalmente de modo específico empleando esta misma nomenclatura.

El término "carbamato" o "uretano" empleado en esta descripción denota un resto $ROC(=O)N^3R'R''$ en el que R o R' es la estructura del núcleo y los demás de R, R' y R'' tienen los significados definidos en la descripción y las reivindicaciones. El término "urea" empleado en la descripción indica un grupo $RR'NC(=O)NR''R'''$ en el que R es la estructura del núcleo y R', R'' y R''' tienen los significados definidos en la descripción y en las reivindicaciones.

El término "aminocarbonilpiridilo" empleado en la descripción significa un resto -NHCOR en el que R es 2-piridinilo (picolinoílo), 3-piridinilo (nicotinoílo) o 4-piridinilo (isonicotinoílo) y los N-óxidos derivados de los mismos.

Los compuestos de fórmula I presentan tautomería. Los compuestos tautómeros pueden existir en dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultante de la migración de un átomo de hidrógeno unido mediante enlace covalente entre un primer átomo al segundo. Los tautómeros

existen por lo general en equilibrio y los esfuerzos por aislar un tautómero individual normalmente dan lugar a una mezcla, cuyas propiedades físicas y químicas son consistentes con las de una mezcla de compuestos. La posición de equilibrio dependerá de las características químicas de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticos, por ejemplo el acetaldehído, predomina la forma ceto, mientras que en los fenoles predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos habituales incluyen los tautómeros ceto/enólicos ($-C(=O)-CH- \leftrightarrow -C(-OH)=CH-$), amida/ácido imídico ($-C(=O)-NH- \leftrightarrow -C(-OH)=N-$) y amidina ($-C(=NR)-NH- \leftrightarrow -C(-NHR)=N-$). Los dos últimos son particularmente frecuentes en los anillos heteroarilo y heterocíclico y la presente invención abarca todas las formas tautómeras de los compuestos.

Los expertos en la materia sabrán apreciar que los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o varios centros quirales y, por ello, existir en dos o más formas estereoisómeras. Los racematos de estos isómeros, los isómeros individuales y las mezclas enriquecidas en un enantiómero así como los diastereoisómeros, cuando hay dos centros quirales y las mezclas están parcialmente enriquecidas en diastereoisómeros específicos, están comprendidos también dentro del alcance de la presente invención. Los expertos en la materia sabrán apreciar además que la sustitución del anillo tropano puede tener lugar en una configuración endo o exo y la presente invención abarca ambas configuraciones. La presente invención incluye todos los estereoisómeros individuales (p.ej. enantiómeros), mezclas racémicas o

mezclas parcialmente resueltas de los compuestos de la fórmula I y, si procede, las formas tautómeras individuales de los mismos.

Los racematos pueden utilizarse como tales o bien
5 resolverse en sus isómeros individuales. La resolución puede proporcionar los compuestos estereoquímicamente puros o mezclas enriquecidas en uno o más isómeros. Los métodos de separación de isómeros son bien conocidas (véase Allinger, N. L. y Eliel, E. L. en "Topics in Stereochemistry", vol. 6,
10 Wiley Interscience, 1971) e incluyen los métodos físicos, por ejemplo la cromatografía empleando un adsorbente quirál. Los isómeros individuales pueden obtenerse en forma quirál a partir de los precursores quirales. Como alternativa, los isómeros individuales pueden obtenerse por medios químicos a
15 partir de una mezcla formando las sales diastereoisómeras con un ácido quirál, por ejemplos los enantiómeros individuales del ácido 10-alcanforsulfónico, ácido canfórico, ácido alfa-bromocanfórico, ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido málico, ácido pirrolidona-5-carboxílico y similares,
20 realizando la cristalización fraccionada de las sales y después liberando una o ambas bases resueltas, opcionalmente repitiendo el proceso, con el fin de obtener un isómero o ambos sustancialmente libres del otro; es decir, en una forma que tenga una pureza óptica de >95%. Como alternativa se
25 pueden unir los racematos con enlace covalente a un compuesto quirál (auxiliar) para obtener los diastereoisómeros, que pueden separarse por cromatografía o por cristalización

fraccionada, después de lo cual se quita químicamente el auxiliar quiral y se obtienen los enantiómeros puros.

Los compuestos de la fórmula I contienen por lo menos un centro básico, formándose sales de adición de ácidos con aquellos ácidos que generan sales no tóxicas. Los ejemplos de sales de ácidos inorgánicos incluyen el clorhidrato, el bromhidrato, el yodhidrato, el cloruro, el bromuro, el yoduro, el sulfato, el bisulfato, el nitrato, el fosfato, el hidrogenofosfato. Los ejemplos de sales de ácidos orgánicos incluyen el acetato, el fumarato, el pamoato, el aspartato, el besilato, el carbonato, el bicarbonato, el camsilato, el D y L-lactato, el D y L-tartrato, el esilato, el mesilato, el malonato, el orotato, el gluceptato, el metilsulfato, el estearato, el glucuronato, el 2-napsilato, el tosilato, el hibenzato, el nicotinato, el isetionato, el malato, el maleato, el citrato, el gluconato, el succinato, el sacarato, el benzoato, el esilato y el pampato. Se encontrará una revisión de las sales idóneas p.ej. en Berge y col., J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977.

El término "solvato" empleado en la descripción significa un compuesto de la invención o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente, fijado mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. Los disolventes preferidos son volátiles, no tóxicos y/o aceptables para la administración a humanos en cantidades de trazas.

El término "hidrato" empleado en la descripción significa un compuesto de la invención o una sal del mismo que

incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua fijada mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

El término "clatrato" empleado en la descripción significa un compuesto de la invención o una sal del mismo en forma de una red cristalina que contiene huecos (p.ej. canales) en los que se halla ocluida una molécula huésped (p.ej. un disolvente o agua).

El término "inhibidores nucleósidos y nucleótidos de transcriptasa inversa" ("NRTI") empleado en la descripción significa nucleósidos y nucleótidos y análogos de los mismos que inhiben la actividad de la transcriptasa inversa del VIH-1, la enzima que cataliza la conversión del RNA genómico del virus VIH-1 en el DNA provírico del VIH-1. Las NRTI típicas idóneas incluyen la zidovudina (AZT) suministrada con el nombre de RETROVIR® por la empresa Glaxo-Wellcome Inc.; la didanosina (ddl) suministrada con el nombre de VIDEX® por Bristol-Myers Squibb Co.; la zalcitabina (ddC) suministrada con el nombre de HIVID® por Roche Pharmaceuticals; la estavudina (d4T) suministrada con el nombre de ZERIT® por Bristol-Myers Squibb Co.; la lamivudina (3TC) suministrada con el nombre de EPIVIR® por Glaxo-Wellcome; el abacavir (1592U89) descrito en el documento WO96/30025 y suministrado con el nombre de ZIAGEN® por Glaxo-Wellcome; el adefovir-dipivoxil [bis(POM)-PMEA] suministrado con el nombre de PREVON® por Gilead Sciences; el lobucavir (BMS-180194), un inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa descrito en las patentes EP-0358154 y EP-0736533 y desarrollado por Bristol-

Myers Squibb; el BCH-10652, un inhibidor de la transcriptasa inversa (en forma de mezcla racémica de BCH-10618 y BCH-10619) desarrollado por Biochem Pharma; la emitricitabina [(-)-FTC] licenciada de la universidad de Emory por la
5 patente US-5,814,639 y desarrollada por Triangle Pharmaceuticals; el beta-L-FD4 (también llamado beta-L-D4C y beta-L-2',3'-didesoxi-5-fluor-citideno) licenciada por la universidad de Yale a Vion Pharmaceuticals; el DAPD, el nucleósido de la purina, (-)-b-D-2,6-diamino-purina-dioxolano, descrito
10 en el documento EP-0656778 y licenciado por la universidad de Emory y la universidad de Georgia a Triangle Pharmaceuticals; y la lodenosina (FddA), 9-(2,3-didesoxi-2-fluor-b-D-treo-pentofuranosil)adenina, un inhibidor de transcriptasa inversa basado en la purina, estable a los ácidos, descubierto por la
15 NIH y desarrollado por la empresa U.S. Bioscience Inc.

El término "inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa" ("NNRTI") utilizado en la descripción significa nucleósidos que inhiben la actividad de la transcriptasa inversa del VIH-1. Los NNRTI idóneos típicos incluyen la
20 nevirapina (BI-RG-587) suministrada con el nombre de VIRAMUNE® por Roxane Laboratories; la delaviradina (BHAP, U-90152) suministrada con el nombre de RESCRIPTOR® por Pfizer; el efavirenz (DMP-266), una benzoxazin-2-ona descrita en el documento WO94/03440 y suministrada con el nombre de SUSTIVA®
25 por Bristol-Myers Squibb Co.; el PNU-142721, una furopiridina-tio-pirimida desarrollada por Pfizer 08807; el AG-1549 (anteriormente: Shionogi # S-1153); el carbonato de 5-(3,5-diclorofenil)-tio-4-isopropil-1-(4-piridil)metil-1H-imidazol-

2-ilmetilo descrito en el document WO 96/10019 y desarr -
llado por Agouron Pharmaceuticals, Inc.; el MKC-442, la (1-
(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-
pirimidinadiona), descubierta por Mitsubishi Chemical Co. y
5 desarrollada por Triangle Pharmaceuticals; y la (+)-cala-
nólida A (NSC-675451) y B, derivados de cumarina descritos en
la NIH patente US-5,489,697, licenciada a Med. Chem.
Research, que está participando en el desarrollo de la (+)
calanólida A con Vita-invest como producto administrable por
10 vía oral.

El término "inhibidor de proteasa" ("PI") utilizado en
la descripción significa inhibidores de la proteasa del VIH-
1, una enzima requerida para la rotura proteolítica de los
productos previos de la poliproteína vírica (p.ej. las
15 poliproteínas víricas GAG y GAG Pol), resultando de la rotura
las proteínas funcionales individuales que se han hallad en
el VIH-1 infeccioso. Los inhibidores de la proteasa del HIV
incluyen los compuestos que tienen una estructura
peptidomimética, peso molecular elevado (7600 daltones) y
20 carácter sustancialmente peptídico. Los PI idóneos típicos
incluyen el saquinavir (Ro 31-8959), suministrado en forma de
cápsulas de gel duro con el nombre de INVIRASE® y en forma de
cápsulas de gel blando con el nombre de FORTOVASE® por Roche
Pharmaceuticals, Nutley, N.J. 07110-1199; el ritonavir (ABT-
25 538) suministrado con el nombre de NORVIR® por Abbott
Laboratories; el indinavir (MK-639) suministrado con el
nombre de CRIXIVAN® por Merck & Co., Inc.; el nelfnavir (AG-
1343) suministrado con el nombre de VIRACEPT® por Agouron

Pharmaceuticals, Inc.; el amprenavir (141W94), AGENERASE®, un inhibidor de proteasa no peptídico desarrollado por Vertex Pharmaceuticals, Inc. y suministrado por Glaxo-Wellcome, mediante un programa de acceso expandido; el lasinavir (BMS- 5 234475) suministrado por Bristol-Myers Squibb; DMP-450, una urea cíclica descubierta por Dupont y desarrollada por Triangle Pharmaceuticals; el BMS-2322623, un azapéptido desarrollado por Bristol-Myers Squibb como PI de VIH-1 de 2ª generación; el ABT-378 desarrollado por Abbott; y el AG-1549 10 un carbamato de imidazol, activo por vía oral, descubierto por Shionogi y desarrollado por Agouron Pharmaceuticals, Inc.

Otros agentes antivíricos incluyen la hidroxiurea, la ribavirina, el IL-2, el IL-12, el pentafusido. La hidroxiurea (Droxia), un inhibidor de reductasa de trifosfato de 15 ribonucleósido, la enzima que interviene en la activación de las células T, se descubrió en la NCI y se halla en la fase de estudio preclínico, se ha observado que tiene un efecto sinérgico con la actividad de didanosina y se ha estudiado con la estavudina. El IL-2 se describe en la patente de 20 Ajinomoto EP-0142268, Takeda EP-0176299 y Chiron patentes US-RE 33,653, 4,530,787, 4,569,790, 4,604,377, 4,748,234, 4,752,585 y 4,949,314 y se comercializa con el nombre de PROLEUKIN® (aldesleucina) en forma de polvo liofilizado para la infusión i.v. o para la administración s.c. después de la 25 reconstitución y dilución con agua; es preferida una dosis de 1 a 20 millones de IU/día, por vía s.c.; es más preferida una dosis de 15 millones de IU/día, por vía s.c. El IL-12 se describe en el documento WO96/25171 y se administra en una

dosis de 0,5 microgramos/kg/día a 10 microgramos/kg/día, es preferida la vía s.c. El pentafusido (FUZEON®) es un péptido sintético de 36-aminoácidos, descrito en la patente US-5,464,933 que actúa inhibiendo la fusión del VIH-1 sobre las 5 membranas diana. El pentafusido (3-100 mg/día) se administra por vía s.c. en forma de infusión continua o de inyección junto con el efavirenz y 2 PI a pacientes positivos de VIH-1 que son reticentes a la terapia de combinación triple; es preferido un uso de 100 mg/día. La ribavirina, la 1-beta-D-10 ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, se suministra por la empresa ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, Calif.; su obtención y formulación se describen en la patente US-4,211,771.

El término "inhibidores de fusión vírica" emplead en 15 la descripción significa compuestos que inhiben la fusión de la partícula libre del virus y la introducción del RNA del virus en la célula hospedante con independencia del lugar molecular de fijación del inhibidor. Los inhibidores de fusión vírica incluyen por tanto, pero no se limitan a: T-20; 20 ligandos de fijación del CD-4, incluidos el BMS-378806, BMS-488043; ligandos de fijación del CCR5, incluidos el SCH-351125, Sch-350634, Sch-417690 (Schering Plough), UK-4278957 (Pfizer), TAK-779 (Takeda), ONO-4128 (Ono), AK-602 (Ono, GlaxoSmithKline), compuestos 1-3 (Merck); ligandos KRH-1636 25 de fijación del CXCR4 (K. Ichiyama y col., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 2003, 100(7), 4185-4190), T-22 (T. Murakami y col. J. Virol. 1999, 73(9), 7489-7496), T-134 (R. Arakaki y c l. J. Virol. 1999, 73(2), 1719-1723). Los inhibidores de fusión

vírica empleados en la presente solicitud incluyen también los receptores solubles en péptidos y proteínas, los anticuerpos, los anticuerpos quiméricos y los anticuerpos humanizados.

5 Las abreviaturas utilizadas en esta solicitud son las siguientes: acetilo (Ac), ácido acético (HOAc), azo-bis-isobutironitrilo (AIBN), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBT), atmósferas (atm), cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), metilo
10 (Me), tert-butoxicarbonilo (Boc), acetonitrilo (MeCN), pirocarbonato de di-tert-butilo o anhídrido boc (BOC₂O), clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), bencilo (Bn), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), butilo (Bu), metanol (MeOH), benciloxicarbonilo (cbz o Z),
15 punto de fusión (p.f.), carbonil-diimidazol (CDI), MeSO₂- (mesilo o Ms), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), espectro de masas (EM), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), éter de metilo y t-butilo (MTBE), dibencilideno-acetona (Dbu), N-carboxianhídrido (NCA), 1,5-diazabicyclo-
20 [4.3.0]non-5-eno (DBN), N-bromosuccinimida (NBS), 1,8-díaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N-metilpirrolidona (NMP), 1,2-dicloroetano (DCE), clorocromato de piridinio (PCC), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), dicromato de piridinio (PDC), diclorometano (DCM), propilo (Pr), azodicarboxilat de
25 dietilo (DEAD), fenilo (Ph), azodicarboxilato de di-isopropilo (DIAD), libras por pulgada cuadrada (psi), di-isopropil-etilamina (DIPEA), piridina (pir), hidruro de di-isobutil-aluminio (DIBAL-H), temperatura ambiente (T.A.), N,N-

dimetil-acetamida (DMA), tert-butildimetilsililo o t-BuMe₂Si, (TBDMS), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina (Et₃N o TEA), N,N-dimetilformamida (DMF), triflato o CF₃SO₂-(Tf), sulfóxido de dimetilo (DMSO), ácido trifluoracético (TFA), 1,1'-bis-(difenilfosfino)etano (dppe), 2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD), 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), cromatografía de capa fina (CCF), acetato de etilo (EtOAc), tetrahidrofurano (THF), éter de dietilo (Et₂O), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), etilo (Et), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (TsOH o pTsOH), hexametildisilazano de litio (LiHMDS), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilo (Ts), iso-propilo (i-Pr), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA), etanol (EtOH). La nomenclatura convencional incluye los prefijos normal (n), iso (i-), secundario (sec-), terciari (tert-) y neo, que tienen su significado habitual cuando se refieren al resto alquilo (J. Rigaudy y D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979, Pergamon Press, Oxford).

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse mediante un gran número de métodos representados en los esquemas de reacciones de síntesis ilustrativos que se describen a continuación. Los materiales de partida y los reactivos utilizados en la obtención de estos compuestos son por lo general productos comerciales suministrados por fabricantes, por ejemplo la empresa Aldrich Chemical Co. o pueden obtenerse por métodos ya conocidos de los expertos en la materia con arreglo a procedimientos descritos en manuales de referencia, por ejemplo el Fieser and Fieser's Reagents

for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, volúmenes 1-21; R. C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2ª edición, Wiley-VCH, Nueva York 1999; Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost y I. Fleming (coord.), vol. 1-9, 5 Pergamon, Oxford, 1991; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky y C. W. Rees (coord.), Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A. R. Katritzky y C. W. Rees (coord.), Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; y Organic Reactions, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, 10 volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacciones de síntesis son puramente ilustrativos de algunos métodos que permiten obtener los compuestos de la presente invención y es posible introducir diversas modificaciones en estos esquemas de reacciones de síntesis, que los expertos en la materia 15 intuirán con facilidad en base a las descripciones contenidas en esta solicitud.

Los materiales de partida y los productos intermedios de los esquemas de reacciones de síntesis pueden aislarse y purificarse, si se desea, empleando técnicas convenciones que 20 incluyen, pero no se limitan a: filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse empleando técnicas convencionales, incluidas las constantes físicas y los datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones 25 descritas se llevan a cabo con preferencia en una atmósfera de gas inerte, a presión atmosférica y en un intervalo de temperaturas de reacción comprendido entre -78 °C y 150 °C, con mayor preferencia entre 0° C y 125° C y con preferencia

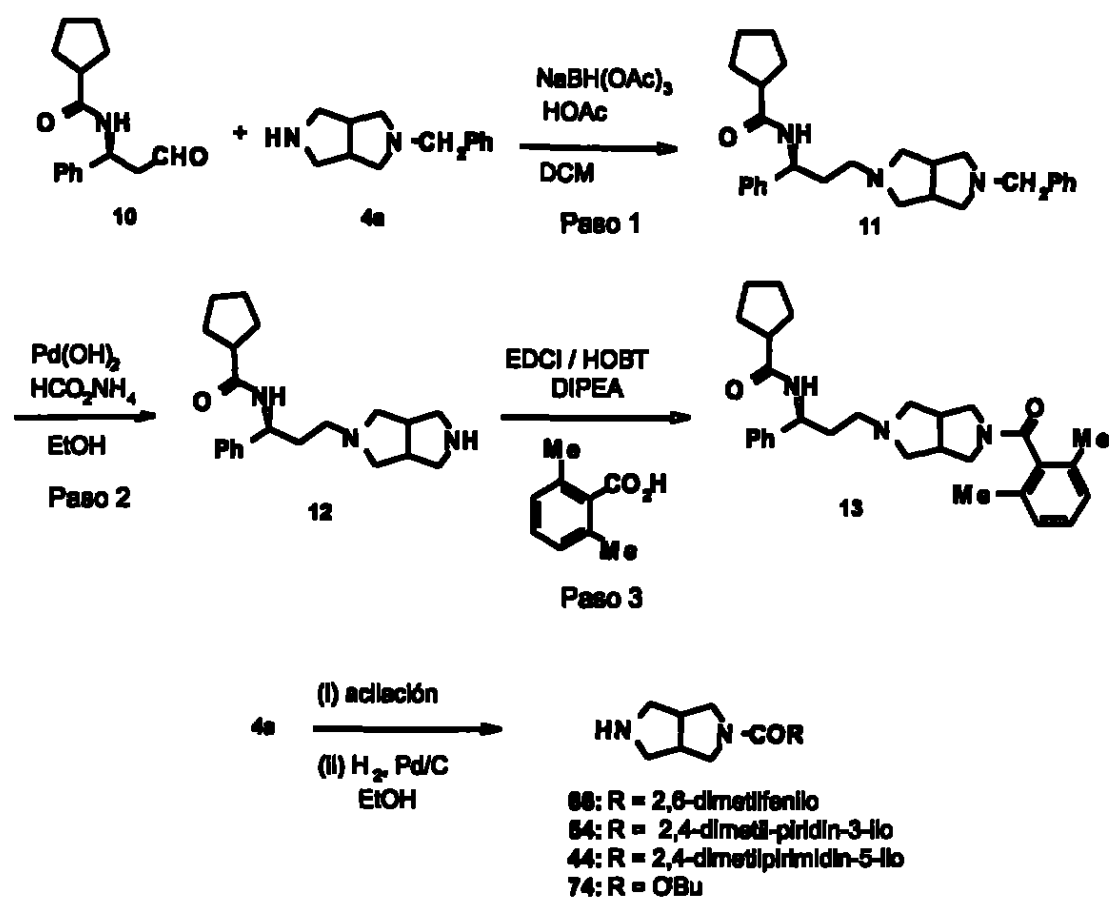
especial y de modo conveniente a temperatura ambiente, p.ej. en torno a 20 °C.

Se obtiene el 2-bencil-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol (4a) por cicloadición dipolar [2,3] de una imina-ilida con N-
5 bencilmaleimida del modo descrito anteriormente (R. Colon-Cruz y col., WO 02/070523 y M. Björnsne y col, WO 02/060902). La reducción de la imida y la desbencilación selectiva se llevan a cabo del modo descrito en la presente.

La obtención de algunos compuestos de la presente
10 invención, en los que R² es fenilo, se representa en el esquema 1. El procedimiento del esquema 1 es particularmente indicado para la obtención de una serie de compuestos en los que varían las amidas (o ureas o sulfonamidas) unidas al esqueleto hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-ilo]. Se introduce
15 la cadena lateral totalmente elaborada 1-fenil-1-amino-propilo antes de la desprotección de la amina secundaria. La desbencilación de la amina permite la elaboración del átomo de nitrógeno secundario.

Como alternativa se puede introducir en primer lugar la
20 amida (o urea o sulfonamida) por acilación de 4a p.ej. con cloruro de 2,6-dimetilbenzofilo, cloruro de 2,4-dimetil-nicotinofilo o cloruro de 4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonilo y posterior desbencilación, obteniéndose los compuestos 66, 54 y 44, respectivamente. Introducción de un grupo Boc y
25 posterior desbencilación permite obtener el compuesto 74. Los ejemplos que acompañan ilustran la utilidad de compuestos para la obtención de los compuestos de la invención.

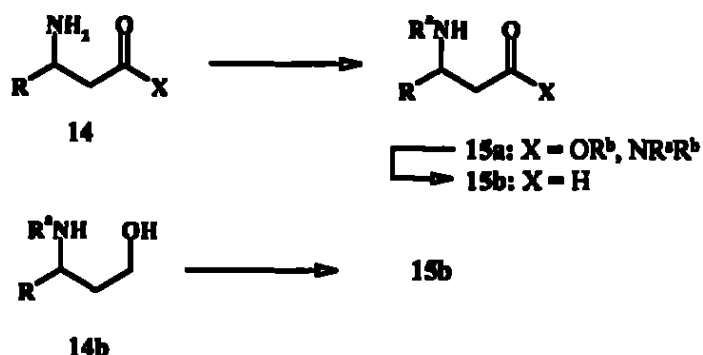
Esquema 1



Los β -aminoacilcarboxaldehídos 15b son productos intermedios de síntesis convenientes, accesibles por reducción de ácidos β -amilamino-carboxílicos o de derivados de ácido carboxílico (15a: X = OH, OR^b o NR^bR^c en el que R^a es un resto acilo o un grupo protector y R^b y R^c son por ejemplo alquilo inferior), véase p.ej. en el ejemplo 15 la acilación de un β -amino-éster (14: X es O-alquilo) que se lleva a cabo de modo conveniente con el correspondiente haluro de acilo, anhídrido de ácido carboxílico o cloroformiato en un disolvente del tipo DCM, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter, THF, dioxano, benceno, tolueno, MeCN, DMF, solución de hidróxido sódico o sulfolano, opcionalmente en presencia de una base inorgánica u orgánica, a una temperatura entre -20 y

200° C, per con preferencia a una temperatura entre -10 y 100° C.

Esquema 2



5 La acilación puede llevarse también a cabo con el ácido carboxílico en presencia de un agente activador o un agente deshidratante, p.ej. en presencia de cloroformiato de isobutilo, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, HCl, H₂SO₄, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, tricloruro de fósforo, P₂O₅, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diciclohexil-carbodiimida/N-hidroxisuccinimida o HOBT, N,N'-carbonildiimidazol, tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio/N-metilmorfolina, tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio/N-etildidisopropilamina, N,N'-tionildiimidazol o trifenilsilfina/CCl₄, a temperaturas comprendidas entre -20 y 200° C., pero con preferencia a temperaturas entre -10 y 100° C.

Los aldehídos 15b pueden obtenerse por reducción del ácido (15a: X = OH), del éster (15a: X = OR^b) o de la amida (15a: X = NR^bR^c) correspondientes, en el que R^b y R^c son alquilo inferior, utilizando un hidruro como agente reductor en un disolvente adecuado. Como alternativa puede realizarse la reducción de un haluro de acilo con un catalizador idóneo

de metal de transición, una fuente de hidrógeno y en un disolvente adecuado. Los agentes reductores de tipo hidruro típicos son los hidruros de aluminio o los borhidruros tales como el DIBAL-H, $\text{LiAl}(\text{O-tert-Bu})_3\text{H}$ o $\text{Me}_2\text{CHCH}(\text{Me})_2\text{BH}$. Los
5 disolventes idóneos son disolventes inertes, por ejemplo el THF, DCM o tolueno. Un cloruro de ácido (15a: $\text{X} = \text{Cl}$) puede reducirse con un catalizador de metal de transición del tipo Pd/C o Pd/BaSO₄, en atmósfera de hidrógeno con un modificador del tipo 2,4-dimetilpiridina y en un disolvente del tipo THF
10 o tolueno. Otra vía de acceso a los α -acilamino-carboxialdehídos 15b consiste en la oxidación de un α -acilaminoalcohol 14b que puede llevarse a cabo con un gran número de agentes oxidantes, p.ej. piridina.SO₃.TEA. El ácido o el éster N-acilado se reduce con preferencia a aldehído con
15 DIBAL-H en DCM a -78° C, del modo descrito por D. R. Armour y col. (WO 00/38680).

Se incorpora el aldehído 15b (R^* es un resto acilo o un grupo protector de nitrógeno) al esqueleto 2-octahidropirrolo[3,4-c]pirrol por aminación reductora, obteniéndose la
20 diamina 11. La aminación reductora se lleva a cabo con preferencia combinando una amina y un aldehído en presencia de un hidruro metálico complejo, por ejemplo el borhidruro sódico, borhidruro de litio, cianoborhidruro sódico, borhidruro de cinc, triacetoxiborhidruro sódico o borano/piridina
25 de modo conveniente a un pH de 1-7. La mezcla reaccionante incluye opcionalmente un agente deshidratante, por ejemplo tamices moleculares o $\text{Ti}(\text{IV})(\text{O-i-Pr})_4$, para facilitar la formación del compuesto intermedio imina a temperatura

ambiente o con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, p.ej. en presencia de Pd/C, a una presión de hidrógeno de 1 a 5 bar, con preferencia a temperaturas entre 20° C y el punto de ebullición del disolvente empleado. Puede ser también ventajoso durante la reacción que los grupos reactivos estén protegidos mientras dura la reacción con grupos protectores convencionales, que se eliminan de nuevo por métodos convencionales una vez finalizada la reacción. Los procedimientos de aminación reductora se han revisado en

10 R. M. Hutchings y M. K. Hutchings, Reduction of C=N to CHNH by Metal Hydrides en: Comprehensive Organic Synthesis, col. 8, I. Fleming (coord.), Pergamon, Oxford 1991, pp. 47-54.

La eliminación del grupo protector bencilo restante permite obtener la amina 12. La eliminación de los grupos protectores bencilo puede llevarse a cabo fácilmente mediante hidrogenólisis catalítica empleando catalizadores de Pd, Pt, Ni o Rh. Algunas veces se añaden ácidos para facilitar la hidrogenólisis. La acilación de la amina secundaria libre proporciona el compuesto 13. Como alternativa puede alqui-

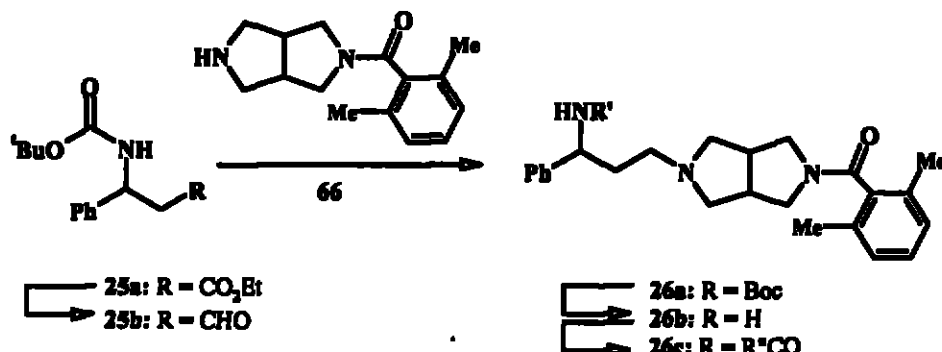
20 larse el átomo de nitrógeno con un haluro de aralquilo para obtener el compuesto I (X^2 es aralquilo) o sulfonylarse para obtener las sulfonamidas I (X^2 es SO_2R^4). La sulfonylación de las aminas se lleva a cabo de forma típica tratando una amina con un cloruro de alquil- o aril-sulfonylo en presencia de

25 una base orgánica, p.ej. la piridina o la TEA, en un disolvente inerte.

La obtención del compuesto 13 ilustra la síntesis de un compuesto de la invención con una ciclopentilcarboxamida,

per los expertos en la materia sabrán apreciar que existe una gran variedad de amidas, ureas o sulfonamidas que pueden utilizarse aplicando un método similar.

Esquema 3



5

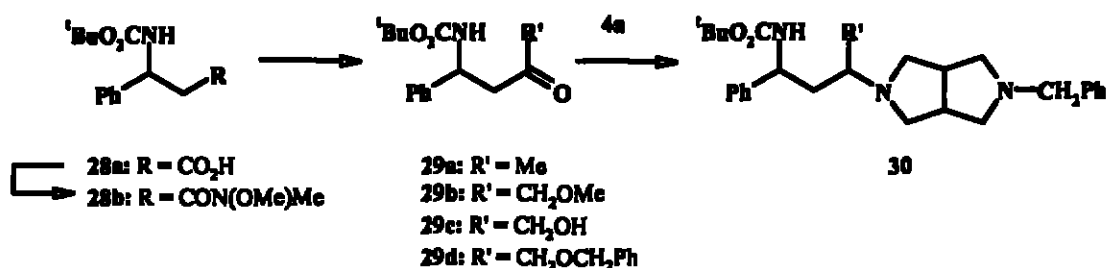
Durante los procedimientos de aminación reductora, en lugar del resto acilo puede utilizar un grupo protector de amino, por ejemplo un derivado Boc 25b (esquema 3). Las numerosas reacciones de formación y eliminación de grupos protectores de amina se describen en manuales de referencia, incluidos, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York, 1973; Greene, Th. y Wutts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Nueva York, 1999; The Peptides, vol. I, Schroder y Lubke, Academic Press, Londres y Nueva York, 1965; Methoden der organischen Chemie, Houben-Weyl, 4ª edición, vol. 15/I, editorial Georg Tieme Verlag, Stuttgart 1974, estas publicaciones se incorporan a la presente como referencia en su totalidad. Pueden seleccionarse grupos protectores que se eliminen en una gran variedad de condiciones, que se eligen si son compatibles con los demás grupos funcionales de la molécula. La introducción de grupos acilo se lleva a cabo en tal caso después del paso de la

20

aminación reductora por desprotección de la amina primaria y acilación con un ácido carboxílico del modo descrito anteriormente. Las ureas, carbamatos y sulfonamidas son accesibles por reacción del compuesto 26b con isocianatos, 5 cloroformatos y cloruros de sulfonilo, respectivamente. En el esquema 3 se representa la introducción de un grupo carboxamido en el anillo diazabicyclooctano antes de la alquilación reductora y la elaboración de la cadena lateral aminopropilo después de la alquilación reductora.

10

Esquema 4



Las formas de ejecución de la invención pueden tener sustituyentes alquilo (30: R' = Me), alcoxialquilo (30: R' = CH₂OMe o CH₂OCH₂Ph) o hidroximetilo (30: R' = CH₂OH) en el 15 tramo de unión propileno. Una vía de acceso a estos compuestos se representa en el esquema 4. Se convierte el ácido α-acilaminocarboxílico en la N-metoxi-N-metil-amida y se hace reaccionar con metil-litio para obtener la butanona 29a que puede incorporarse al esqueleto pirrolo[3,4-c]pirrol-2-ilo 20 por alquilación reductora del modo descrito anteriormente. Los compuestos metoximetilo y benciloximetilo se obtienen por métodos similares partiendo de estannanos organometálicos tal como se describe en los ejemplos 27 y 28. La desbencilación del compuesto 29d proporciona el correspondiente compuesto

hidroxilmetilo 29c. Los compuestos que llevan un sustituyente metilo o dimetilo en el carbono de unión, adyacente al carbono de la aminometina, se obtienen del modo descrito en los ejemplos 24 y 26. La obtención de los compuestos que
5 tienen un sustituyente hidroxilo en el tramo de unión propileno se describe en el ejemplo 35.

Los ejemplos de compuestos representativos abarcados por la presente invención y dentro del alcance de las reivindicaciones se recogen en las tablas siguientes. Estos
10 ejemplos y obtención se facilitan para permitir a los expertos en la materia una mejor comprensión y práctica de la presente invención. No deben considerarse como una limitación del alcance de la invención, puesto que son meramente ilustrativos y representativos de la misma. Los reactivos
15 empleados para introducir X^1 y X^2 son productos comerciales o pueden obtenerse a partir de productos comerciales mediante los procedimientos publicados en la bibliografía técnica. El examen de los compuestos abarcados por la invención y los ejemplos de trabajo demuestran que el carácter general de la
20 secuencia de reacción y la naturaleza de los grupos protectores pueden optimizarse para un fin particular, sin desviarse de los procedimientos generales debatidos en esta solicitud.

En general, la nomenclatura utilizada en esta solicitud
25 se base en el programa AUTONOMTM v. 4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Si surgiera alguna discrepancia entre la fórmula representada y el nombre que se

atribuye a esta estructura, deberá darse prioridad a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o porción de una estructura no se indica, por ejemplo, con línea negrita o de trazo discontinuo, la estructura o porción de estructura abarcará ambos isómeros. Los compuestos de la presente invención se representan a menudo con la estereoquímica (S), pero ambos estereoisómeros están incluidos en la presente invención y ambos pueden obtenerse por procedimientos idénticos utilizando como reactivos los materiales apropiados de partida.

Los compuestos representativos de la presente invención en los que R² es un grupo arilo o heteroarilo se recogen en la tabla 1.

Tabla 1

	Nombre	EM	p.eb.
I-1	{ (S) -1-fenil-3-[5-(quinoxalina-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	500,3	
I-2	{ (S) -3-[5-(3,4-dicloro-bencil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	500	
I-3	{ (S) -3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico	474	60,9- 63,9
I-4	{ (S) -1-fenil-3-[5-(piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida	447	

	del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-5	[(S)-1-fenil-3-(5-fenilacetil-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il)-propil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	460	
I-6	5-[(S)-3-(ciclopentanocarbonil-amino)-3-fenil-propil]-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-carboxilato de bencilo	476	
I-7	{(R)-2-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-etil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	460	
I-8	{(S)-3-[5-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico	464	70,1- 72,5
I-9	{(S)-3-[5-(1-oxi-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico	463	62,0- 64,3
I-10	{(S)-1-fenil-3-[5-(1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico	437	107,0 - 108,0
I-11	{(S)-3-[5-(4-metoxi-2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	504,8	
I-12	{(S)-3-[5-(2,6-dicloro-benzoil)-hexahidro-pi-	514,7	

	rrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-13	{ (S) -3-[5-(2-cloro-6-metil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	494,8	
I-14	{ (S) -3-[5-(2,6-dicloro-4-metil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	528,7	
I-15	{ (S) -3-[5-(4-butoxi-2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	546,9	
I-16	{ (S) -3-[5-(4-etoxi-2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	518,8	
I-17	{ (S) -3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido clorhídrico	498,7	
I-18	{ (S) -1-fenil-3-[5-(2,4,6-trimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	488,8	
I-19	{ (S) -3-[5-(2-bromo-6-metil-benzoil)-hexahidro-	540,7	

	pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}- amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-20	{(S)-3-[5-(2,6-difluor-4-metoxi-benzoil)-hexa- hidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-pro- pil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	512,8	
I-21	{(S)-1-fenil-3-[5-(2,4,6-trimetoxi-benzoil)- hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}- amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	536,8	
I-22	{(S)-3-[5-(4-cloro-2-metoxi-benzoil)-hexahi- dro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-pro- pil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	510,8	
I-23	{(S)-3-[5-(2,3-dimetil-benzoil)-hexahidro-pi- rrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	474,8	
I-24	{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-benzoil)-hexahidro-pi- rrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	474,8	
I-25	{(S)-3-[5-(2-metoxi-4-metilsulfanil-benzoil)- hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil- propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxí- lico; compuesto con ácido trifluor-acético	522,8	
I-26	{(S)-3-[5-(2-dimetilamino-benzoil)-hexahidro-	489,8	

	pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}- amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-27	{(S)-1-fenil-3-[5-(1H-pirrol-2-carbonil)-hexa- hidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	435,8	
I-28	{(S)-3-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)- hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil- propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxí- lico; compuesto con ácido trifluor-acético	465,8	
I-29	{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)- hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil- propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxí- lico	476	48,0- 49,0
I-30	[(S)-3-(5-acetil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pi- rrol-2-il)-1-fenil-propil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	384	
I-31	{(S)-3-[5-(2,2-dimetil-propionil)-hexahidro- pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}- amida del ácido ciclopentanocarboxílico; com- puesto con ácido trifluor-acético	426	
I-32	N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro- pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}- bencenosulfonamida; compuesto con ácido tri- fluor-acético	518,8	
I-33	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pi-	446,8	

	rrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-34	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pi- rrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido furano-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	472,8	
I-35	N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro- pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}- isobutiramida; compuesto con ácido trifluor- acético	448,8	
I-36	N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro- pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3- metil-butiramida; compuesto con ácido tri- fluor-acético	462,8	
I-37	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pi- rrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	488,8	
I-38	N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro- pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}- 2,2-dimetil-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético	462,8	
I-39	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pi- rrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	488,9	
I-40	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pi-	491,8	

	rrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido morfolina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-41	N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-hidroxi-2-metil-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético	464,8	
I-42	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	460,8	
I-43	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido pirrolidina-1-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	475,8	
I-44	N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	420,8	
I-45	N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-metoxi-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	450,8	
I-46	N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-hidroxi-2-fenil-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	512,8	
I-47	2-ciclopentil-N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-ben-	488,8	

	zoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-48	N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-4-metanosulfonil-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	560,8	
I-49	N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	482,8	
I-50	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	472,8	
I-51	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	471,8	
I-52	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	502,8	
I-53	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	485,8	
I-54	2-acetilamino-N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-ben-	477,9	

	zoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-55	N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-4-sulfamoil-benzamida; compuesto con ácido tri-fluor-acético	561,8	
I-56	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pi-rrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	476,9	
I-57	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pi-rrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 2-oxo-tiazolidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	507,8	
I-58	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pi-rrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido pirazina-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	484,8	
I-59	N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-hidroxi-acetamida; compuesto con ácido tri-fluor-acético	436,8	
I-60	N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-metil-butiramida; compuesto con ácido tri-fluor-acético	462,8	
I-61	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pi-	476,8	

	rrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-62	2-dimetilamino-N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	463,8	
I-63	1-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-fenil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	497,8	
I-64	1-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-isopropil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	463,8	
I-65	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	531,9	
I-66	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	524,8	
I-67	[(S)-3-(5-isobutiril-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-1-fenil-propil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	412	
I-68	{(S)-3-[5-(3-metil-butiril)-hexahidro-pirrolo-	426	

	[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-69	[(S)-3-(5-butiril-hexahidro-pirrol[3,4-c]pi-rrol-2-il)-1-fenil-propil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	412	
I-70	[(S)-3-(5-ciclopropanocarbonil-hexahidro-pi-rrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-1-fenil-propil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	410	
I-71	[(S)-3-(5-ciclobutanocarbonil-hexahidro-pirro-lo[3,4-c]pirrol-2-il)-1-fenil-propil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	424	
I-72	{(S)-3-[5-(2-metil-butiril)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	426	
I-73	{(S)-3-[5-(2-etil-butiril)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	440	
I-74	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pi-rrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-piridin-3-il-pro-pil}-carbamato de tert-butilo	479	
I-75	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pi-rrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-butil}-amida	488	

	del ácido ciclopentanocarboxílico		
I-76	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-piridin-3-il-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico	475	
I-77	{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-butil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico	488	
I-78	{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico	475	68,8- 73,6
I-79	{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico	491	93,3- 95,5
I-80	{(S)-3-[5-(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	495	
I-81	[(S)-3-(5-bencil-hexahidro-pirrol-2-il)-1-fenil-propil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	432	
I-82	{(S)-1-fenil-3-[5-(2,4,6-trifluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	499	
I-83	{(S)-3-[5-(1-bencil-5-oxo-pirrolidina-3-carbo-	543	

	nil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-84	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-bencil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	460	
I-85	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido (1S,5R)-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	486	
I-86	[(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-(3-fluor-fenil)-propil]-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	542	
I-87	N-[(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-(3-fluor-fenil)-propil]-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	438	
I-88	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido (2S,3S)-1-metil-5-oxo-2-piridin-3-il-pirrolidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	580,8	
I-89	4-dimetilamino-N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-butiramida; compuesto con ácido	491,9	

	trifluor-acético		
I-90	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1-metil-pirrolidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	489,8	
I-91	N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-morfolin-4-il-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético	519,9	
I-92	2-(2-aza-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	515,9	
I-93	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1-(furano-2-carbonil)-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	585,8	
I-94	N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-(5-morfolin-4-il-tetrazol-2-il)-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	573,8	
I-95	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1-metil-piperidina-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	503,8	
I-96	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida	517,9	

	del ácido 1-metil-azepano-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-97	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	551,8	
I-98	3-(2-aza-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético	529,9	
I-99	N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-piperidin-1-il-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	503,9	
I-100	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1-isopropil-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	531,9	
I-101	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1-etil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	517,9	
I-102	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1-isobutil-5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	545,9	
I-103	N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-	489,8	

	pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-pirrolidin-1-il-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-104	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1-metil-5-sulfamoil-1H-pirrol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	564,8	
I-105	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido (S)-1-acetil-pirrolidina-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	517,8	
I-106	{(S)-3-[5-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	515,9	
I-107	{(S)-1-fenil-3-[5-(1-pirimidin-2-il-piperidina-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	531,9	
I-108	{(S)-3-[5-(1-isobutil-5-oxo-pirrolidina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	509,9	
I-109	{(S)-3-[5-(1-metil-5-sulfamoil-1H-pirrol-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-	528,8	

	acético		
I-110	((S)-3-{5-[1-(furano-2-carbonil)-4-hidroxi-pirrolidina-2-carbonil]-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il}-1-fenil-propil)-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	549,8	
I-111	{(S)-3-[5-(4-bencil-morfolina-2-carbonil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il}-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	545,9	
I-112	{(S)-3-[5-(6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il}-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	562,7	
I-113	{(S)-3-[5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-sulfonil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il}-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	562,8	
I-114	{(S)-3-[5-(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il}-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	527,8	
I-115	((S)-3-{5-[3-(2-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il}-1-fenil-propil)-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	561,8	

I-116	{ (S) -1-fenil-3-[5-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	490,8	
I-117	{ (S) -1-fenil-3-[5-(1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	476,8	
I-118	{ (S) -3-[5-(5-etil-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	478,8	
I-119	[(S) -3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-(3-fluor-fenil)-propil]-carbamato de tert-butilo	496	
I-120	{ (S) -3-[5-(4-fluor-2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico	492	61,6- 66,3
I-121	2-cloro-N-{ (S) -3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-4-fluor-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	558,5	
I-122	N-{ (S) -3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-trifluormetil-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	574,6	

I-123	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-metoxi-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	536,6	
I-124	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-4-metoxi-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	536,6	
I-125	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	506,6	
I-126	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3,3-dimetil-butiramida; compuesto con ácido trifluor-acético	500,7	
I-127	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-succinamato de metilo; compuesto con ácido trifluor-acético	516,6	
I-128	2-cloro-N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	540,6	
I-129	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-ciano-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	531,6	

I-130	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2,4-difluor-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	542,6	
I-131	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2,6-difluor-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	542,6	
I-132	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3,4-difluor-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	542,5	
I-133	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-fluor-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	524,6	
I-134	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-4-fluor-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	524,5	
I-135	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido furano-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	496,5	
I-136	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-isobutiramida; compuesto con ácido trifluor-acético	472,6	

I-137	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-metil-butiramida; compuesto con ácido trifluor-acético	486,6	
I-138	3-cloro-N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-4-fluor-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	558,5	
I-139	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-tiofen-2-il-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	526,5	
I-140	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-trifluormetil-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	574,5	
I-141	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-4-ciano-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	531,5	
I-142	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-4-etoxi-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	550,5	
I-143	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3,5-difluor-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	542,5	

I-144	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	512,5	
I-145	4-cloro-N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	540,5	
I-146	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-metoxi-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	536,5	
I-147	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-fluor-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	524,5	
I-148	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3,4-dimetoxi-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	566,5	
I-149	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2,2-dimetil-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético	586,5	
I-150	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	512,5	

I-151	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido morfolina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	515,5	
I-152	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-oxalamato de etilo; compuesto con ácido trifluor-acético	502,5	
I-153	acetato de 1-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propilcarbamoil}-1-metil-etilo; compuesto con ácido trifluor-acético	530,5	
I-154	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-fenil-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	520,5	
I-155	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido (1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	546,6	
I-156	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	484,6	
I-157	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico; com-	497,5	

	puesto con ácido trifluor-acético		
I-158	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	576,5	
I-159	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	528,5	
I-160	3-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-1,1-dietil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	501,6	
I-161	3-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-1,1-diisopropil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	529,6	
I-162	3-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-1,1-dimetil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	473,6	
I-163	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	444,6	
I-164	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	474,6	

	dro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-metoxi-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-165	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-ciclopentil-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético	526,6	
I-166	acetato de {(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propilcarbamoil}-metilo; compuesto con ácido trifluor-acético	502,6	
I-167	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	550,6	
I-168	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-ciclopentil-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	512,6	
I-169	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-4-dimetilamino-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	549,6	
I-170	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	525,6	
I-171	3-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	535,6	

	dro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-1-metil-1-fenil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-172	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-metilsulfanil-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	490,6	
I-173	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	546,5	
I-174	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-carbamato de metilo; compuesto con ácido trifluor-acético	460,5	
I-175	1-bencil-3-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-1-metil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	549,6	
I-176	{(S)-3-[5-(2,6-dicloro-4-metanosulfonil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	592	
I-177	3-acetilamino-N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	563,6	
I-178	4-acetilamino-N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-	563,6	

	benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-179	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	555,6	
I-180	3-amino-N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético	473,6	
I-181	2-amino-N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	459,6	
I-182	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido (S)-pirrolidina-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	499,6	
I-183	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-ciano-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	469,6	
I-184	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido cicloheptanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	526,6	
I-185	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-ciano-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	526,6	

	dro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-ciclohexil-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-186	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-ciclopropil-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	484,6	
I-187	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	496,5	
I-188	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-isonicotinamida; compuesto con ácido trifluor-acético	507,6	
I-189	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-tereftalamato de metilo; compuesto con ácido trifluor-acético	564,5	
I-190	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-piperidin-1-il-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético	541,6	
I-191	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	495,6	
I-192	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	501,6	

	dro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-succinamida; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-193	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1H-indol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	545,6	
I-194	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	526,6	
I-195	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	509,6	
I-196	2-acetilamino-N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	501,6	
I-197	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido piridina-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	507,6	
I-198	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-4-metilamino-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	535,7	
I-199	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-4-metilamino-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	535,7	

	dro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-metilamino-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-200	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-dimetilamino-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	549,7	
I-201	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	587,7	
I-202	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 2,2,3,3-tetrametil-ciclopropanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	526,7	
I-203	2-acetilamino-N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-4-metilsulfanil-butiramida; compuesto con ácido trifluor-acético	575,7	
I-204	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	538,7	
I-205	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-	512,6	

	amida del ácido 5-amino-2H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-206	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidropirrólo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	546,5	
I-207	(S)-2-acetilamino-N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidropirrólo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-4-metilsulfanil-butiramida; compuesto con ácido trifluor-acético	575,6	
I-208	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidropirrólo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-dietilamino-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético	529,7	
I-209	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidropirrólo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-metil-nicotinamida; compuesto con ácido trifluor-acético	521,6	
I-210	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidropirrólo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 3-metil-furano-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	510,6	
I-211	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidropirrólo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-nicotinamida; compuesto con ácido trifluor-acético	507,5	
I-212	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-	508,5	

	pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}- amida del ácido pirazina-2-carboxílico; com- puesto con ácido trifluor-acético		
I-213	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahí- dro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-pro- pil}-2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	524,7	
I-214	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro- pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}- amida del ácido 3H-imidazol-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	496,6	
I-215	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahí- dro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-pro- pil}-2-metanosulfonil-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	522,6	
I-216	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro- pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}- amida del ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	527,6	
I-217	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahí- dro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-pro- pil}-2-imidazol-1-il-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	510,7	
I-218	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro- pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}- amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxí- lico; compuesto con ácido trifluor-acético	510,7	
I-219	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-	510,7	

	pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-220	{(S)-3-[5-(2,6-dicloro-4-metilsulfanil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico	MH+ 560	67,2- 72,6
I-221	fenilamida del ácido 5-{(S)-3-fenil-3-[(tetrahidro-furano-3-carbonil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	463,3	
I-222	(2,6-dimetil-fenil)-amida del ácido 5-{(S)-3-fenil-3-[(tetrahidro-furano-3-carbonil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	491,3	
I-223	[(S)-3-(5-bencenosulfonil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-1-fenil-propil]-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	484,2	
I-224	{(S)-1-fenil-3-[5-(tiofeno-2-sulfonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	490,2	
I-225	{(S)-3-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-	503,2	

	acético		
I-226	{ (S) -3- [5- (5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	536,3	
I-227	2,5-dimetil-4- (5- { (S) -3-fenil-3- [(tetrahidro-furano-3-carbonil) -amino] -propil} -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-sulfonil) -furano-3-carboxilato de metilo; compuesto con ácido trifluor-acético	560,3	
I-228	{ (S) -1-fenil-3- [5- (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	516,3	
I-229	1-metil-5- (5- { (S) -3-fenil-3- [(tetrahidro-furano-3-carbonil) -amino] -propil} -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-sulfonil) -1H-pirrol-2-carboxilato de metilo; compuesto con ácido trifluor-acético	545,3	
I-230	{ (S) -3- [5- (4-ciano-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	473,3	
I-231	{ (S) -1-fenil-3- [5- (1H-pirrol-2-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico;	437,4	

	compuesto con ácido trifluor-acético		
I-232	{ (S) -3- [5- (5-metoxi-1H-indol-2-carbonil) -hexahidro-pirrol-2-il] -1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	517,4	
I-233	{ (S) -1-fenil-3- [5- (piridina-2-carbonil) -hexahidro-pirrol-2-il] -propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	449,3	
I-234	{ (S) -3- [5- (2-metilamino-benzoil) -hexahidro-pirrol-2-il] -1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	477,4	
I-235	{ (S) -1-fenil-3- [5- (pirazina-2-carbonil) -hexahidro-pirrol-2-il] -propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	450,3	
I-236	{ (S) -3- [5- (5-metil-isoxazol-4-carbonil) -hexahidro-pirrol-2-il] -1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	453,3	
I-237	{ (S) -1-fenil-3- [5- (tetrahydro-furano-2-carbonil) -hexahidro-pirrol-2-il] -propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	442,4	
I-238	{ (S) -3- [5- (4-acetilamino-benzoil) -hexahidro-pirrol-2-il] -1-fenil-propil}-	505,4	

	amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-239	{(S)-3-[5-(isoquinolina-7-carbonil)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	499,4	
I-240	{(S)-1-fenil-3-[5-(quinolina-4-carbonil)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	499,4	
I-241	{(S)-3-[5-(3,5-dimetil-benzoil)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico	474	
I-242	{(S)-3-[5-(1H-indol-2-carbonil)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	487,4	
I-243	{(S)-3-[5-(benzofurano-2-carbonil)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	488,4	
I-244	{(S)-3-[5-(benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	504,4	
I-245	{(S)-3-[5-(1-metil-1H-indol-2-carbonil)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-car-	501,4	

	boxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-246	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-metil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	496,4	
I-247	{(S)-3-[5-(2-metoxi-3-metil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	492,4	
I-248	{(S)-3-[5-(4-metilamino-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	477,4	
I-249	((S)-3-{5-[4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il)-benzoil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il}-1-fenil-propil)-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	544,5	
I-250	{(S)-1-fenil-3-[5-(tetrahydro-furano-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	442,4	
I-251	{(S)-1-fenil-3-[5-(tiofeno-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	454,4	
I-252	{(S)-1-fenil-3-[5-(2-tiofen-2-il-acetil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida	468,4	

	del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-253	{(S)-3-[5-(3-cloro-tiofeno-2-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	488,3	
I-254	{(S)-3-[5-(2-metil-5-fenil-furano-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	528,4	
I-255	{(S)-3-[5-(5-fluor-2-metil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	480,4	
I-256	{(S)-3-[5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzoil]-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	531,4	
I-257	{(S)-3-[5-(benzo[b]tiofeno-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	504,4	
I-258	4-(5-{(S)-3-fenil-3-[(tetrahydro-furano-3-carbonil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrol-2-carbonil)-benzoato de tert-butilo; compuesto con ácido trifluor-acético	548,5	

I-259	3-(5-{(S)-3-fenil-3-[(tetrahidro-furano-3-carbonil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrol-[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-benzoato de tert-butilo; compuesto con ácido trifluor-acético	548,5	
I-260	{(S)-3-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrol-[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	467,4	
I-261	{(S)-3-[5-(1H-indol-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	487,4	
I-262	{(S)-3-[5-(benzofuran-4-carbonil)-hexahidro-pirrol-[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	488,4	
I-263	{(S)-3-[5-(2,3-dihidro-benzofuran-4-carbonil)-hexahidro-pirrol-[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	490,4	
I-264	{(S)-3-[5-(2-metoxi-benzoil)-hexahidro-pirrol-[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	478,4	
I-265	{(S)-3-[5-(3-metoxi-benzoil)-hexahidro-pirrol-[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida	478,4	

	del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-266	{(S)-3-[5-(3,3-dimetil-butiril)-hexahidro-pi- rrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	442,4	
I-267	[(S)-3-(5-ciclobutanocarbonil-hexahidro-pirro- lo[3,4-c]pirrol-2-il)-1-fenil-propil]-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	426,4	
I-268	{(S)-3-[5-(2-ciclohexil-acetil)-hexahidro-pi- rrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	468,4	
I-269	[(S)-3-(5-ciclopentanocarbonil-hexahidro-pi- rrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-1-fenil-propil]-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	440,4	
I-270	{(S)-3-[5-(2-ciclopentil-acetil)-hexahidro-pi- rrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	454,4	
I-271	{(S)-3-[5-(2,6-dicloro-benzoil)-hexahidro-pi- rrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	516,3	
I-272	{(S)-3-[5-(4-dimetilamino-benzoil)-hexahidro- pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-	491,4	

	amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-273	{(S)-3-[5-(3-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	466,4	
I-274	[(S)-3-(5-isobutiril-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il)-1-fenil-propil]-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	414,4	
I-275	{(S)-3-[5-(3-metil-butiril)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	428,4	
I-276	[(S)-1-fenil-3-(5-propionil-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il)-propil]-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	400,4	
I-277	{(S)-3-[5-(3-metil-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	462,4	
I-278	{(S)-3-[5-(4-metil-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	462,4	
I-279	{(S)-3-[5-(3-ciano-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del	473,3	

	ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-280	{(S)-3-[5-(4-cloro-2-etil-2H-pirazol-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	500,3	
I-281	{(S)-3-[5-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	486,3	
I-282	{(S)-1-fenil-3-[5-(2,4,5-trimetil-tiofeno-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	496,4	
I-283	{(S)-3-[5-(4-fluor-2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	494,4	
I-284	[(S)-3-(5-benzoil-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il)-1-fenil-propil]-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	448,4	
I-285	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1-metil-ciclohexanocarboxí-	526,6	

	lico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-286	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-morfolin-4-il-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético	543,7	
I-287	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético	556,7	
I-288	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-(1H-[1,2,4]triazol-3-il)-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético	525,7	
I-289	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	512,7	
I-290	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-furan-2-il-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético	524,7	
I-291	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-tiofen-2-il-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético	540,7	
I-292	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-piridin-3-il-propionamida; compuesto	535,7	

	con ácido trifluor-acético		
I-293	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-(3H-imidazol-4-il)-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético	524,7	
I-294	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	500,7	
I-295	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-(metanosulfonil-metil-amino)-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	551,7	
I-296	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	542,6	
I-297	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3,3,3-trifluor-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético	512,6	
I-298	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-dimetilamino-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	487,7	
I-299	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 2-metil-ciclopropanocarboxílico	484,6	

	lico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-300	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1-ciano-ciclopropanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	495,6	
I-301	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 5-acetil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	565,6	
I-302	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 2,4-dimetil-6-oxo-6H-pirano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	552,6	
I-303	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 4,6-dimetil-pirimidina-5-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	536,6	
I-304	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2,4-dimetil-nicotinamida; compuesto con ácido trifluor-acético	535,6	
I-305	(S)-2-amino-N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético	473,6	
I-306	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-	515,6	

	pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil)- amida del ácido (S)-2-amino-4-metil-pentanoi- co; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-307	(S)-2-amino-N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-ben- zoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1- fenil-propil}-3-metil-butiramida; compuesto con ácido trifluor-acético	501,6	
I-308	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahi- dro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-pro- pil)-butiramida; compuesto con ácido trifluor- acético	472,5	
I-309	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahi- dro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-pro- pil)-2,3-dimetil-benzamida; compuesto con áci- do trifluor-acético	534,5	
I-310	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahi- dro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-pro- pil)-2,6-dimetil-benzamida; compuesto con áci- do trifluor-acético	534,5	
I-311	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahi- dro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-pro- pil)-2-(4-fluor-fenil)-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	538,6	
I-312	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahi- dro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-pro- pil)-2-fenil-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético	534,6	
I-313	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahi-	584,6	

	dro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-4-metanosulfonil-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-314	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-metil-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	520,6	
I-315	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-metil-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	520,7	
I-316	N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-4-metil-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	520,7	
I-317	{(S)-3-[5-(3,4-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	474	
I-318	{(S)-3-[5-(4-amino-2,6-difluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	499,3	
I-319	{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-6-oxo-6H-piran-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	494,3	

I-320	{ (S) -1-fenil-3-[5-(2,4,6-trimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	492,4	
I-321	{ (S) -3-[5-(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	497,3	
I-322	[(S) -3-(5-ciclohexanocarbonil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-1-fenil-propil]-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	454,4	
I-323	{ (S) -3-[5-(furano-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	438,3	
I-324	{ (S) -3-[5-(furano-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	438,3	
I-325	{ (S) -3-[5-(4-metanosulfonil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	526,3	
I-326	{ (S) -3-[5-(2-metil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del	462,3	

	ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-327	{(S)-1-fenil-3-[5-(2-trifluormetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	516,3	
I-328	{(S)-1-fenil-3-[5-(tiofeno-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	454,2	
I-329	{(S)-3-[5-(2-dimetilamino-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	491,3	
I-330	{(S)-3-[5-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	480,3	
I-331	{(S)-3-[5-(2-metil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	463,3	
I-332	{(S)-3-[5-(3-metil-furano-2-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	452,3	
I-333	{(S)-3-[5-(3-fluor-2-metil-benzoil)-hexahidro-	480,3	

	pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-334	{(S)-3-[5-(2,6-difluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	484,3	
I-335	{(S)-3-[5-(2-cloro-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	482,3	
I-336	{(S)-3-[5-(2-metil-tiazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	469,3	
I-337	{(S)-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	452,3	
I-338	{(S)-3-[5-(4-metoxi-tiofeno-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	484,2	
I-339	{(S)-3-[5-(3-acetilamino-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	505,3	

I-340	{ (S) -3- [5- (2-acetilamino-2-fenil-acetil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	519,3	
I-341	{ (S) -1-fenil-3- [5- ((S) -pirrolidina-2-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	441,3	
I-342	{ (S) -3- [5- (4-cloro-2-metoxi-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	512,2	
I-343	{ (S) -3- [5- (isoquinolina-1-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	499,3	
I-344	{ (S) -1-fenil-3- [5- (quinolina-2-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	499,3	
I-345	{ (S) -1-fenil-3- [5- (quinolina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	499,3	
I-346	{ (S) -1-fenil-3- [5- (quinolina-6-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	499,3	

I-347	{ (S) -1-fenil-3-[5-(quinolina-8-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	499,3	
I-348	{ (S) -3-[5-(3-carbamoil-propionil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	443,3	
I-349	[(S) -3-(5-ciclopropanocarbonil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-1-fenil-propil]-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	412,3	
I-350	{ (S) -3-[5-(2-metil-butiril)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	428,4	
I-351	((S) -3-{5-[2-(metanosulfonil-metil-amino)-acetil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil)-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	493,4	
I-352	{ (S) -3-[5-(2,6-difluor-4-metoxi-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	514,4	
I-353	{ (S) -1-fenil-3-[5-(2,4,6-trifluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico	502,4	

	lico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-354	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-4-metoxi-1-fenil-butil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico	518	61,1- 84,5
I-355	{(S)-3-[5-((R)-2-acetilamino-3-metil-butiril)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	485,3	
I-356	{(S)-3-[5-(1-metil-5-oxo-pirrolidina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	467	
I-357	{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	478,2	
I-358	{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	493,2	
I-359	{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	524,3	

I-360	{ (S) -3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-4-hidroxi-1-fenil-butil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico	504	78,9- 84,9
I-361	{ (S) -1-fenil-3-[5-(2,4,6-trimetoxi-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	538,5	
I-362	{ (S) -1-fenil-3-[5-(2,3,6-tricloro-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	550,3	
I-363	{ (S) -3-[5-(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	529,5	
I-364	{ (S) -3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 2-oxo-imidazolidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	514,4	
I-365	{ (S) -3-[5-(2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	519,5	
I-366	2-ciclohexil-N-{ (S) -3-[5-(2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-acetamida; com-	519,5	

	puesto con ácido trifluor-acético		
I-367	N-{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-(4-fluor-fenil)-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	531,5	
I-368	N-{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	543,5	
I-369	1-{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-isopropil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	480,5	
I-370	{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 2-oxo-tiazolidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	524,4	
I-371	{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	489,4	
I-372	N-{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3,4-difluor-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	535,4	
I-373	1-{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-	514,5	

	fenil-propil}-3-fenil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-374	{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	541,5	
I-375	{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-pirano-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	507,5	
I-376	{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	477,5	
I-377	{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	503,4	
I-378	2-ciclohexil-N-{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	503,5	
I-379	N-{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-(4-fluor-fenil)-acetamida; compuesto	515,5	

	con ácido trifluor-acético		
I-380	N-{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	527,5	
I-381	{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	489,5	
I-382	{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	473,4	
I-383	N-{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	421,4	
I-384	N-{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3,4-difluor-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	519,4	
I-385	1-{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-fenil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	498,4	
I-386	{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexa-	525,5	

	nocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-387	{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-pirano-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	491,4	
I-388	{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-pirano-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	514,4	
I-389	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido (R)-tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	476,5	
I-390	{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido (R)-tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	478,4	
I-391	{(S)-1-fenil-3-[5-(2,4,5-trimetil-tiofeno-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido (R)-tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	496,4	
I-392	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido (S)-tetrahydro-furano-3-carboxílico;	476,5	

	compuesto con ácido trifluor-acético		
I-393	{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido (S)-tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	477,5	
I-394	{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido (S)-tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	478,5	
I-395	{(S)-1-fenil-3-[5-(2,4,5-trimetil-tiofeno-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido (S)-tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	496,4	
I-396	{(S)-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	529,4	
I-397	{(S)-1-fenil-3-[5-(quinolina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	499,4	
I-398	{(S)-1-fenil-3-[5-(quinolina-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico;	499,4	

	compuesto con ácido trifluor-acético		
I-399	{(S)-1-fenil-3-[5-(quinolina-6-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	499,4	
I-400	{(S)-1-fenil-3-[5-(quinolina-8-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	499,5	
I-401	{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido (R)-tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	477,7	
I-402	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-4-piridin-4-il-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	551,3	
I-403	{(S)-3-[5-(4-ciano-2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	499,2	
I-404	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-piridin-2-il-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	475	
I-405	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-piridin-2-il-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	447	

	pirrol-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-406	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-piridin-2-il-propil}-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	503	
I-407	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-piridin-2-il-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	477	
I-408	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-piridin-2-il-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	525	
I-409	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1,1-dioxo-hexahidro-1λ ⁶ -tiopirano-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	538	
I-410	{(S)-3-[5-[5-amino-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-4-carbonil]-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	559,4	
I-411	{(S)-1-fenil-3-[5-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahi-	582,3	

	dro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-412	((S)-3-{5-[1-(4-metoxi-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbonil]-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il}-1-fenil-propil)-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	612,3	
I-413	((S)-3-{5-[1-(2-metoxi-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbonil]-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il}-1-fenil-propil)-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	612,3	
I-414	((S)-3-{5-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbonil]-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il}-1-fenil-propil)-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	616,3	
I-415	{(S)-1-fenil-3-[5-(1-p-tolil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	596,3	
I-416	((S)-3-{5-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbonil]-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il}-1-fenil-propil)-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	600,3	
I-417	{(S)-3-[5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbo-	528,3	

	nil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydrofurano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-418	{(S)-3-[5-(5-metil-1-p-tolil-1H-pirazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydrofurano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	542,4	
I-419	((S)-3-{5-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil)-amida del ácido tetrahydrofurano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	558,4	
I-420	{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydrofurano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	554,4	
I-421	((S)-3-{5-[4,6-dimetil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidina-5-carbonil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil)-amida del ácido tetrahydrofurano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	575,3	
I-422	{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-2-piridin-4-il-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydrofurano-3-carboxílico; compuesto con	555,4	

	ácido trifluor-acético		
I-423	{(S)-3-[5-(2-bromo-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	529,2	
I-424	{(S)-3-[5-(2-fluor-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	467,3	
I-425	{(S)-3-[5-(3-cloro-piridina-4-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	483,3	
I-426	{(S)-3-[5-(2-metoxi-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	479,3	
I-427	{(S)-3-[5-(2-metanosulfonil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	526,3	
I-428	{(S)-1-fenil-3-[5-(2-trifluormetoxi-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	532,3	
I-429	{(S)-3-[5-(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-fura-	529,2	

	no-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-430	((S)-3-{5-[5-amino-1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-4-carbonil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il}-1-fenil-propil)-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	547,2	
I-431	((S)-3-{5-[5-amino-1-(2-metoxi-fenil)-1H-pirazol-4-carbonil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il}-1-fenil-propil)-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	559,2	
I-432	((S)-3-{5-[1-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carbonil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il}-1-fenil-propil)-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	562,2	
I-433	{(S)-3-[5-(3-bromo-2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	556,2	
I-434	{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-butyl}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico	540	71,3. 72,9
I-435	{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico	526	131,8 - 133,2

I-436	{ (S) -3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil}-amida del ácido pentanoico; compuesto con ácido trifluor-acético	463,3	
I-437	{ (S) -3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	461,3	
I-438	2-ciclopentil-N-{ (S) -3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil}-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	489,3	
I-439	{ (S) -3- [5- (2-metil-5-trifluormetil-oxazol-4-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	521,2	
I-440	{ (S) -3- [5- (2-amino-6-trifluormetil-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	531,3	
I-441	{ (S) -3- [5- (2,6-dimetil-4-nitro-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	521,3	
I-442	N-{ (S) -3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-	435,3	

	propil}-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-443	N-{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-butiramida; compuesto con ácido trifluor-acético	449,3	
I-444	{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	447,3	
I-445	{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-metil-1-fenil-propil}-carbamato de tert-butilo	493	
I-446	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-3a,6a-dimetil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico	502 (M+Na) 524	
I-447	{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 5-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-pirrolidina-3-carboxílico	571	93,3- 94,5
I-448	{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-butil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico	540	71,3- 72,9
I-449	{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-butil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexa-	540	86,4- 87,0

	nocarboxílico		
I-450	{ (S) -3- [5- (6-cloro-2-dimetilamino-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	526,1	
I-451	{ (S) -3- [5- (4-ciano-2,5-dimetil-tiofeno-3-carbonil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	507,1	
I-452	{ (S) -3- [5- (4-yodo-2,5-dimetil-tiofeno-3-carbonil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	608	
I-453	{ (S) -3- [5- (2,5-dimetil-tiofeno-3-carbonil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	482,1	
I-454	{ (S) -3- [5- (2,5-di-tert-butil-4-ciano-tiofeno-3-carbonil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	591,2	
I-455	{ (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida	502	94,3- 95,7

	del ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico		
I-456	{(S)-3-[5-(2-etoxi-4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico	520	
I-457	{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-metil-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	489	
I-458	{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-metil-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	461	
I-459	{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-metil-1-fenil-propil}-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	517	
I-460	{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-metil-1-fenil-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	539	
I-461	{(S)-3-[5-(4-bromo-2,5-di-tert-butil-tiofeno-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahi-	646,1	

	dro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-462	{(S)-3-[5-(3,5-dietil-isoxazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	495,2	
I-463	{(S)-3-[5-(2-metanosulfonil-4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	554	
I-464	(5-{5-[(S)-3-(ciclopentanocarbonil-amino)-3-fenil-propil]-hexahidro-pirrol-2-carbonil}-4,6-dimetil-pirimidin-2-iloxi)-acetato de metilo	564	
I-465	{(S)-3-[5-(2-bencilamino-4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	581	
I-466	ácido (5-{5-[(S)-3-(ciclopentanocarbonil-amino)-3-fenil-propil]-hexahidro-pirrol-2-carbonil}-4,6-dimetil-pirimidin-2-iloxi)-acético; compuesto con ácido trifluor-acético	550	
I-467	{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-6-oxo-6H-piran-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	492	113,0 -

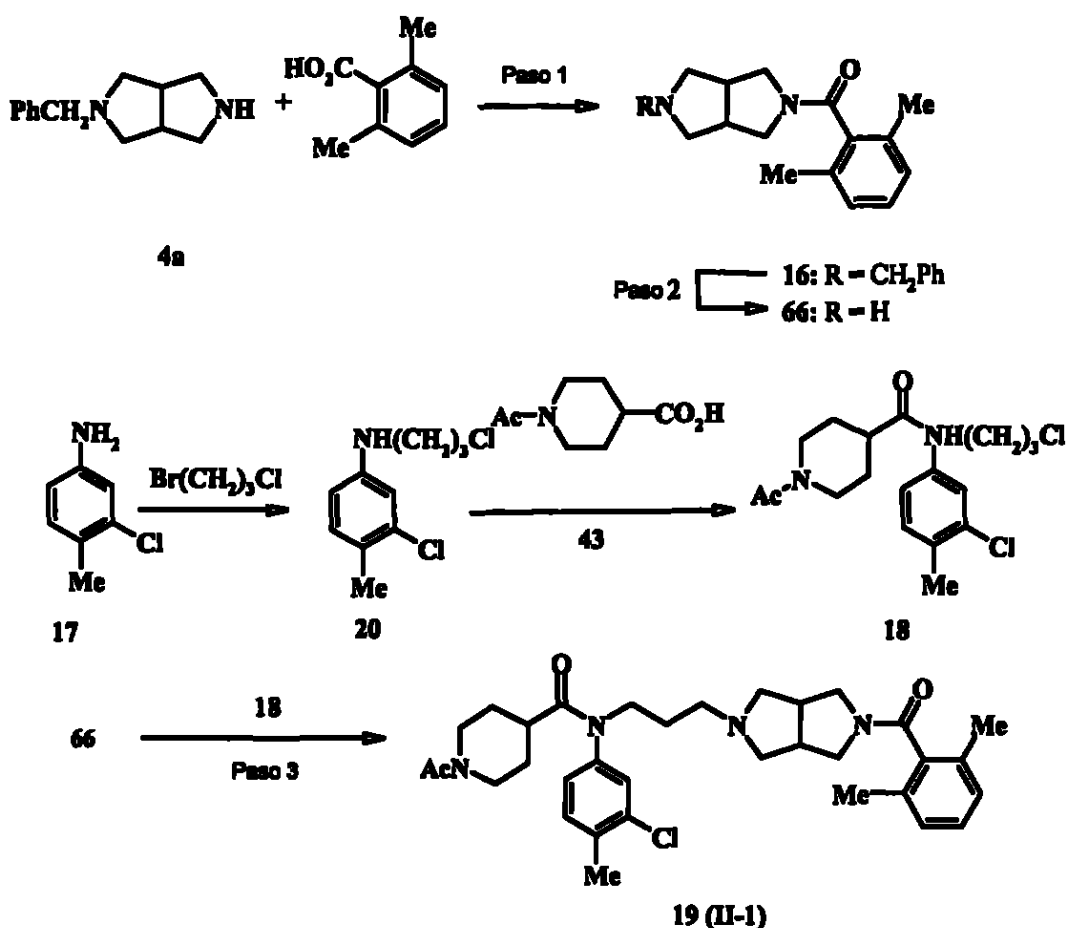
	fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico		113,7
I-468	{(S)-1-fenil-3-[5-(2,4,6-trimetil-bencenosulfonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico	524,6	
I-469	{(R)-3-[5-(2-dimetilamino-4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	519	
I-470	N-{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3,4-difluor-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	520	
I-471	{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	462	
I-472	2-ciclopentil-N-{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	490	
I-473	{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	504	
I-474	{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-	509	

	hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 2-oxo-tiazolidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
I-475	2-ciclohexil-N-{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	504	
I-476	{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 3,3-difluor-ciclobutanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	498	
I-477	{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 3-oxo-ciclobutanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	476	
I-478	N-{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3,4-difluor-bencenosulfonamida; compuesto con ácido trifluor-acético	556	
I-479	{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	448	
I-480	{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;	490	

	compuesto con ácido trifluor-acético		
I-481	{(S)-3-[5-(3-metil-benzofurano-2-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	502	
I-482	{(S)-3-[5-(7-metoxi-3-metil-1H-indol-2-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	531	
I-483	{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-pirano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	492	
I-484	[(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-(3-fluor-fenil)-propil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico	494	
I-485	[(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-(3-fluor-fenil)-propil]-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico	544	
I-486	{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico	506,3	

I-487	{ (S) -3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico	506,3	
I-488	{ (S) -3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 3,3-difluor-ciclobutanocarboxílico	498	

Los compuestos de fórmula I, en la que R¹ es aril, se obtienen de modo conveniente por una secuencia de alquilación representada en el esquema 5. El 2-bencil-octahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol (4a) se acila antes de efectuar la desbencilación del modo representado en el esquema 1. La acilación puede efectuarse por técnicas estándar descritas anteriormente. Los procedimientos de hidrogenólisis del grupo protector bencilo (paso 2) para obtener el compuesto 66 ya son conocidos en la técnica. En otras formas de ejecución de la invención, el compuesto 4a puede alquilarse o sulfonilarse antes de la hidrogenólisis del grupo bencilo, tal como se ha descrito anteriormente.

Esquema 5

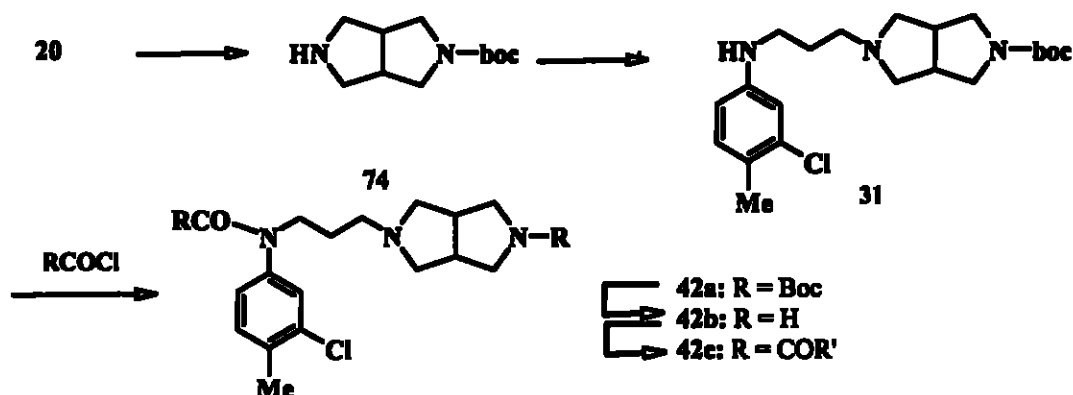
Se obtiene la (3-cloro-4-metil-fenil)-(3-cloro-propil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico (18) p r la 5 metodología general descrita por S. Imamura y col. (WO 01/25200) (esquema 5). El experto en la materia reconocerá inmediatamente que el compuesto 18 contiene un fragmento derivado de una aril-amina, un ácido carboxílico y una cadena alquileno difuncional. La sustitución de otras aril- o 10 heteroaril-aminas y otros ácidos carboxílicos proporciona rápidamente compuestos análogos del 18 con otras sustituciones en el anillo arilo, con heteroaril-aminas y con otros restos acilo.

La alquilación de una aril-amina 17 (u opcionalmente una heteroaril-amina) con 1-bromo-3-cloropropano permite obtener el compuesto 20. La reacción puede llevarse a cabo por ejemplo en presencia de una base del tipo TEA, DIPEA o DBU o de una base inorgánica del tipo Na_2CO_3 , NaHCO_3 , K_2CO_3 o Cs_2CO_3 : opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase, y en un disolvente del tipo acetonitrilo, DMF, DMSO, 1,4-dioxano, THF o tolueno. Aquí se ejemplifica con el bromo-cloro-propano, pero también es posible utilizar otros compuestos propileno difuncionales. Como alternativa, el nucleófilo puede ser una sal metálica de la amina (es decir, una forma desprotonada) en un disolvente idóneo, por ejemplo THF, DMF o 1,4-dioxano. La reacción se lleva a cabo con preferencia tratando la amina 17 y el bromo-cloro-propano con K_2CO_3 o Cs_2CO_3 disuelto en DMF o bien con MeCN, DBU en MeCN o K_2CO_3 y el éter 18-corona-6 (1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano) en THF. Con frecuencia se añade el yoduro potásico para la generación "in situ" de un yoduro de alquilo. Las condiciones óptimas de alquilación pueden variar en función de la naturaleza de los reactivos y el experto en la materia podrá optimizar las condiciones específicas de reacción sin tener que experimentar de forma indebida.

La acilación de la amina secundaria resultante 20 con el ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico o con el correspondiente cloruro de ácido carboxílico o con otros ácidos carboxílicos, se lleva a cabo por métodos estándar que se han descrito anteriormente. Los análogos de urea y

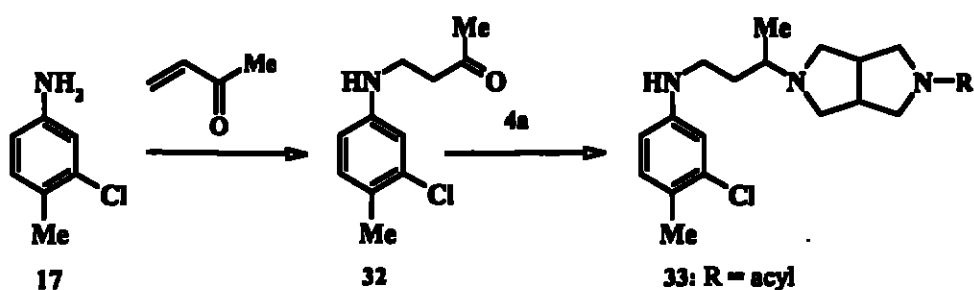
sulfonamida se obtienen empleando un isocianato o un cloruro de sulfonilo en lugar del ácido carboxílico.

Esquema 6



5 Como alternativa, la aril-amina se desactiva de modo
suficiente para que pueda realizarse directamente la
alquilación del compuesto 74 u otro derivado de octahidro-
pirrolo[3,4-c]pirrol con el compuesto 20 sin tra-
modificación del grupo funcional aril-amina obteniéndose el
10 compuesto 31 que puede acilarse seguidamente. Se ejemplifica
la reacción en el esquema 6 utilizando un grupo protector Boc
que después se elimina en condiciones ácidas para realizar la
elaboración final de los compuestos de la invención
(conversión de 42a en 42c).

Esquema 7



Puede realizarse la metilación del tramo de enlace propileno partiendo de derivados de butanona que son fácil-

mente asequibles y haciendo reaccionar una aril-heteroaril-amina con la metil-vinil-cetona (esquema 7). La alquilación reductora de los compuestos 32 y 66 (u otra amida descrita en la solicitud) y la acilación del 33 se efectúan del modo descrito anteriormente.

La síntesis de los compuestos, en los que R⁶ es diferente de hidrógeno, se presenta en los ejemplos 37, 38, 40 y 41.

Los compuestos representativos de la presente invención, en los que R¹ es un grupo arilo o heteroarilo, se recogen en la tabla 2.

Tabla 2

II-1	NOMBRE	EM ¹	p.eb.
II-2	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,6-dimetil-benzoil) - hexahidro-pirrolol[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	579	58,1-65,2
II-3	N - {3 - [5 - (2,6-dimetil-benzoil) - hexahidro-pirrolol[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - N - (4-fluor-fenil) - bencenosulfonamida; compuesto con ácido trifluor-acético	536,6	
II-4	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolol[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	580	91,8-96,9
II-5	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolol-	596	67,2-72,6

	[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico		
II-6	{3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	596	
II-7	[3-(5-bencil-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	537	
II-8	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4,5-trimetil-tiofeno-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	599,3	
II-9	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	581,4	
II-10	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,6-difluor-4-metoxi-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	617,4	
II-11	{3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-	603,3	

	metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-12	{3-[5-(2-cloro-6-metil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	599,4	
II-13	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,6-dicloro-4-metil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	633,3	
II-14	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4,6-trimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	593,4	
II-15	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	570,4	
II-16	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-dimetilamino-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido tri-	594,4	

	fluor-acético		
II-17	{3-[5-(4-cloro-2-metoxi-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	615,4	
II-18	{3-[5-(5-acetil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	610,5	
II-19	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico	589	67,0- 74,1
II-20	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido clorhídrico	573	152,4 - 161,3
II-21	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido furano-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	521,4	
II-22	N-(3-cloro-4-metil-fenil)-N-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo-	497,5	

	[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-isobutíramida; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-23	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil- piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-3,4- c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tio- feno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	537,4	
II-24	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil- piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-3,4- c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido ciclo- hexanocarboxílico; compuesto con ácido tri- fluor-acético	537,5	
II-25	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil- piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-3,4- c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido morfo- lina-4-carboxílico; compuesto con ácido tri- fluor-acético	540,5	
II-26	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil- piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-3,4- c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido iso- xazol-5-carboxílico; compuesto con ácido tri- fluor-acético	522,4	
II-27	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil- piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-3,4- c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 4-me- til-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	553,4	

II-28	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido pirrolidina-1-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	524,5	
II-29	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-3,3-dimetil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	498,5	
II-30	N-(3-cloro-4-metil-fenil)-N-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	496,4	
II-31	N-(3-cloro-4-metil-fenil)-2-ciclopentil-N-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	537,5	
II-32	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	550,5	
II-33	N-(3-cloro-4-metil-fenil)-N-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-4-metanosulfonil-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético	609,5	

II-34	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido piperidina-1-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	538,5	
II-35	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	534,5	
II-36	1 - (3-cloro-4-metil-fenil) - 3 - (4-cloro-fenil) - 1 - {3 - [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - urea; compuesto con ácido trifluor-acético	580,4	
II-37	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] - butil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	594	60,9- 62,4
II-38	{3 - [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - p-tolil-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	546	60,9- 61,1
II-39	(3 - {5 - [5-cloro-2 - (2,5-dimetil-pirrol-1-il) - benzoil] - hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il} - propil) - (3-cloro-4-metil-fenil) - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	678,3	

II-40	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-metil-quinolona-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	616,3	
II-41	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-cloro-4-metil-6-pirrolidin-1-il-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	668,4	
II-42	(3-cloro-4-metil-fenil)-(3-{5-[2-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-benzoil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	684,4	
II-43	{3-[5-(3-bromo-2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	657,4	
II-44	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-2-piridin-4-il-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	658,5	
II-45	(2-isopropil-fenil)-amida del ácido 5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-me-	608,5	

	til-fenil)-amino]-propil)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-46	(2,6-dimetil-fenil)-amida del ácido 5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	594,5	
II-47	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4,6-trimetil-bencenosulfonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	629,5	
II-48	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(tiofeno-2-sulfonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	593,4	
II-49	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	606,5	
II-50	{3-[5-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; com-	639,5	

	puesto con ácido trifluor-acético		
II-51	4-(5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-sulfonil)-2,5-dimetil-furano-3-carboxilato de metilo; compuesto con ácido trifluor-acético	663,6	
II-52	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	619,6	
II-53	{3-[5-(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	600,6	
II-54	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4-ciano-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	576,5	
II-55	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,6-dimetoxibenzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	611,6	
II-56	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil-	579,6	

	benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-57	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(furano-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	541,5	
II-58	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(furano-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	541,5	
II-59	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(piridina-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	552,5	
II-60	3-(5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-benzoato de metilo; compuesto con ácido trifluor-acético	609,6	
II-61	4-((3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-carbamoil)-piperidina-1-carbo-	637,6	

	xilato de tert-butilo		
II-62	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,6-dimetil-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido piperidina-4-carboxílico	537,5	
II-63	{3 - [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - fenil-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	532	60,1. 61,1
II-64	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4-metanosulfonyl-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	629,2	
II-65	4 - (5 - {3 - [(1-acetil-piperidina-4-carbonil) - (3-cloro-4-metil-fenil) - amino] - propil} - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil) - benzoato de metilo; compuesto con ácido trifluor-acético	609,3	
II-66	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (1H-pirrol-2-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	540,4	
II-67	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2-metil-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-	565,4	

	4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-68	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2-trifluormetil-benzoil) -hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	619,5	
II-69	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (5-metil-tiofeno-2-carbonil) -hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	571,5	
II-70	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (1-metil-1H-pirrol-2-carbonil) -hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	554,5	
II-71	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (tiofeno-3-carbonil) -hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	557,5	
II-72	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (piridina-2-carbonil) -hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	552,5	

II-73	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-metilamino-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	580,6	
II-74	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4-metoxi-2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	609,6	
II-75	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	583,6	
II-76	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-metil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	566,5	
II-77	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(3-metil-furano-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	555,5	
II-78	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-	552,5	

	il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-79	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(3-fluor-2-metil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	583,6	
II-80	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,6-difluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	587,6	
II-81	{3-[5-(2-cloro-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	585,5	
II-82	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(3H-imidazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	541,5	
II-83	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(5-metil-isoxazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido	556,5	

	trifluor-acético		
II-84	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2-metil-tiazol-4-carbonil) -hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	572,5	
II-85	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (1-metil-1H-pirazol-3-carbonil) -hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	555,6	
II-86	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (tetrahidro-furano-2-carbonil) -hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	545,5	
II-87	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (4-metoxi-tiofeno-3-carbonil) -hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	587,5	
II-88	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2-metoxi-benzoil) -hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	581,5	
II-89	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (4-dimetilami-	594,6	

	no-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-90	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(isoquinolina-1-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	602,5	
II-91	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-metil-ciclohexanocarbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	571,6	
II-92	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(quinolina-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	602,5	
II-93	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(1H-indol-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	590,5	
II-94	{3-[5-(benzofurano-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperi-	591,3	

	dina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-95	{3-[5-(benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	607,4	
II-96	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(1-metil-1H-indol-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	604,4	
II-97	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-metoxi-3-metil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	595,5	
II-98	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(1H-indol-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	590,5	
II-99	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(3-cloro-tiofeno-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	591,5	

II-100	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-metil-5-fenil-furano-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	631,6	
II-101	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(5-fluor-2-metil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	583,6	
II-102	{3-[5-(1-bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	659,7	
II-103	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4,6-trimetoxi-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	641,6	
II-104	{3-[5-(3-cloro-2,6-dimetoxi-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	645,6	
II-105	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-hexahidro-pirro-	645,6	

	lo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-106	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2,6-difluor-3-metil-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pi-rrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	601,6	
II-107	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2-fluor-6-tri-fluormetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]-pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-ace-til-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	637,6	
II-108	{3- [5- (6-cloro-2-fluor-3-metil-benzoil) -hexa-hidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil} - (3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-ace-til-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	617,6	
II-109	{3- [5- (2-cloro-6-fluor-3-metil-benzoil) -hexa-hidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil} - (3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-ace-til-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	617,5	
II-110	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2,4,6-tri-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pi-rrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido	605,5	

	trifluor-acético		
II-111	{3-[5-(3-cloro-2-fluor-6-trifluormetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	671,6	
II-112	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-metanosulfonil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	615,6	
II-113	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-ciclopropano-carbonil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	605,6	
II-114	4-((3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida)-1-dimetilamida del ácido piperidina-1,4-dicarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	608,6	
II-115	4-((3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida)-1-etilamida del ácido piperidina-1,4-dicarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	608,6	
II-116	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,6-dimetil-	644,6	

	benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-dimetilsulfamoil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-117	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil)-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	633,5	
II-118	{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-piridin-2-il-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	532,5	
II-119	(3,4-dicloro-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	600	
II-120	{3-[5-(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	632,5	
II-121	(3-{5-[5-amino-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-4-carbonil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; com-	662,5	

	puesto con ácido trifluor-acético		
II-122	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (1-fenil-5-tri-fluormetil-1H-pirazol-4-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; com-puesto con ácido trifluor-acético	685,5	
II-123	(3-cloro-4-metil-fenil) - (3- {5- [1- (4-metoxi-fenil) -5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbo-nil] -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il} -propil) -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	715,5	
II-124	(3-cloro-4-metil-fenil) - (3- {5- [1- (2-metoxi-fenil) -5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbo-nil] -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il} -propil) -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	715,5	
II-125	(3-cloro-4-metil-fenil) - (3- {5- [1- (4-cloro-fe-nil) -5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbonil] -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il} -propil) -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carbo-xílico; compuesto con ácido trifluor-acético	719,5	
II-126	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (1-p-tolil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbonil) -hexahi-dro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico;	699,5	

	compuesto con ácido trifluor-acético		
II-127	(3-cloro-4-metil-fenil) - (3-{5-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbonil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il}-propil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	703,5	
II-128	{3-[5-(5-amino-1-p-tolil-1H-pirazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	646,5	
II-129	(3-{5-[5-amino-1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-4-carbonil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il}-propil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	650,5	
II-130	(3-cloro-4-metil-fenil)-(3-[5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	631,5	
II-131	(3-cloro-4-metil-fenil)-(3-[5-(5-metil-1-p-tolil-1H-pirazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	645,5	
II-132	(3-cloro-4-metil-fenil)-(3-[5-(5-metil-2-p-	645,5	

	tolil-2H-pirazol-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-133	(3-cloro-4-metil-fenil)-(3-{5-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	661,5	
II-134	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzofurano-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	609,5	
II-135	{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-fenil-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	531	
II-136	{3-[5-(2-bromo-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	632,3	
II-137	{3-[5-(2-acetilamino-4-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	626,4	

II-138	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-fluor-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	570,3	
II-139	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(3-cloro-piridina-4-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	586,3	
II-140	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-metoxi-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	582,3	
II-141	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-metanosulfonyl-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	629,3	
II-142	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-metanosulfonylamino-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	644,3	
II-143	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-(2,6-dicloro-piridin-4-il)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-	617,2	

	carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-urea; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-144	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-(3,5-dimetil-iso-xazol-4-il)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	565,3	
II-145	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-ciclopentil-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	538,3	
II-146	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-3-tiofen-3-il-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	552,3	
II-147	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-3-furan-2-ilmetil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	550,3	
II-148	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-3-[1-(2,2,2-trifluor-acetil)-piperidin-3-il]-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	650,3	
II-149	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dime-	650,3	

	til-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-3-[1-(2,2,2-trifluor-acetil)-piperidin-4-il]-urea; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-150	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-ciclohexilmetil-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	566,4	
II-151	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-3-(5-metil-2-trifluormetil-furan-3-il)-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	618,3	
II-152	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-3-fenil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	546,3	
II-153	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	580,2	
II-154	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-3-(4-fluor-fenil)-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	564,3	
II-155	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dime-	560,3	

	til-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-3-p-tolil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-156	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	630,3	
II-157	(3-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-ureido)-acetato de etilo; compuesto con ácido trifluor-acético	556,3	
II-158	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-3-(4-fluor-bencil)-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	578,3	
II-159	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-3-(4-metoxi-bencil)-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	590,3	
II-160	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea; compuesto con ácido tri-	614,2	

	fluor-acético		
II-161	3-(4-acetil-fenil)-1-(3-cloro-4-metil-fenil)- 1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-he- xahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}- urea; compuesto con ácido trifluor-acético	588,3	
II-162	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-(3,4-difluor-fe- nil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbo- nil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]- propil}-urea; compuesto con ácido trifluor- acético	582,2	
II-163	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil-6- oxo-6H-piran-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo- [3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	598	
II-164	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-(4-dimetilamino- fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbo- nil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]- propil}-urea; compuesto con ácido trifluor- acético	589,3	
II-165	4-(3-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-{3-[5-(2,4-di- metil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo- [3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-ureido)-piperidi- na-1-carboxilato de bencilo; compuesto con ácido trifluor-acético	687,3	
II-166	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dime- til-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo-	576,3	

	[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-3-(4-metoxi-fenil)-urea; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-167	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-ciclohexil-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	552,4	
II-168	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-3-(4-metilsulfanil-fenil)-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	592,3	
II-169	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	616,2	
II-170	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-(4-cloro-2-trifluormetil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	648,3	
II-171	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-3-(4-metil-bencil)-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	574,4	

II-172	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-(3,4-dicloro-bencil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	630,3	
II-173	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-(4-ciano-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	571,4	
II-174	{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3,4-dimetil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	559	
II-175	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-3a,6a-dimetil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	608,610	
II-176	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil-6-oxo-6H-piran-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	590	
II-177	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con	563	

	ácido trifluor-acético		
II-178	{3-[5-(5-acetil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	603,1	
II-179	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	574,1	
II-180	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4,5-trimetil-tiofeno-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	592,1	
II-181	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	572,1	
II-182	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	638,2	
II-183	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,6-dicloro-4-	692	

	metanosulfonil-benzoil)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-184	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-2-piridin-4-il-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	651,2	
II-185	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	650,2	
II-186	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	625,2	
II-187	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	509,3	
II-188	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido ciclo-	523,3	

	pentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-189	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-3-[1-(2,2,2-trifluor-acetil)-piperidin-3-il]-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	649,3	
II-190	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-hidroxil-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	595	107,9 - 409,8
II-191	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-bis-hidroximetil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	640	
II-192	{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-p-tolil-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico	538	
II-193	{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-fenil-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico	525	
II-194	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-metil-5-trifluormetil-oxazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico;	624,1	

	compuesto con ácido trifluor-acético		
II-195	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2-fenil-5-tri-fluormetil-oxazol-4-carbonil) -hexahidro-pi-rrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; com-puesto con ácido trifluor-acético	686,1	
II-196	{3- [5- (2-amino-6-trifluormetil-benzoil) -hexa-hidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) -amida del ácido 1-ace-til-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	634,1	
II-197	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2,6-dimetil-4-nitro-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pi-rrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	624,3	
II-198	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (1,3,5-trime-til-1H-pirazol-4-carbonil) -hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	583,4	
II-199	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-ace-til-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	569,3	
II-200	N- (3-cloro-4-metil-fenil) -N- {3- [5- (2,4-dime-	483,3	

	til-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-201	N-(3-cloro-4-metil-fenil)-N-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-butiramida; compuesto con ácido trifluor-acético	497,3	
II-202	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido penta-noico; compuesto con ácido trifluor-acético	511,3	
II-203	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido ciclo-propanocarboxílico; compuesto con ácido tri-fluor-acético	495,3	
II-204	3-(4-cloro-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piri-dina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pi-rrol-2-il]-propil}-1-p-tolil-urea	546	60,5- 62,5
II-205	{3-[5-(5-cloro-2-metoxi-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-pipe-ridina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	615,1	
II-206	[3-(5-benzoil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-propil]-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico;	551,2	

	compuesto con ácido trifluor-acético		
II-207	{3-[5-(2,4-bis-trifluormetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	687,1	
II-208	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetoxi-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	611,2	
II-209	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,3-dihidro-benzofurano-7-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	593,2	
II-210	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,3-dimetoxi-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	611,3	
II-211	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-cloro-5-metilsulfanil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	631,2	
II-212	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4-fluor-3-tri-	637,2	

	fluormetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]-pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-213	{3-[5-(3-cloro-2-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	603,2	
II-214	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,3-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	579,3	
II-215	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-etoxi-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	595,3	
II-216	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,3-difluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	587,2	
II-217	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-fluor-5-metil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-pipe-	583,3	

	ridina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-218	{3-[5-(2-cloro-4,5-difluor-benzoil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	621,2	
II-219	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4,5-trifluor-benzoil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	605,2	
II-220	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-difluor-benzoil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	587,2	
II-221	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dicloro-benzoil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	621,2	
II-222	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,5-dicloro-benzoil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	621,2	

II-223	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,3-dicloro-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	621,2	
II-224	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,5-difluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	587,2	
II-225	{3-[5-(2-cloro-4-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	603,2	
II-226	{3-[5-(4-cloro-2-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	603,2	
II-227	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4-metoxi-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	581,3	
II-228	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-trifluorometoxi-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-	635,3	

	2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-229	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(3-trifluormetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	619,3	
II-230	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(3-metoxi-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	581,3	
II-231	acetato de 2-(5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-fenilo; compuesto con ácido trifluor-acético	609,3	
II-232	{3-[5-(2-bromo-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	631,2	
II-233	{3-[5-(5-bromo-2-cloro-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido tri-	665,2	

	fluor-acético		
II-234	{3-[5-(4-acetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	593,3	
II-235	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,5-dimetoxi-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	611,3	
II-236	2-(5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-benzoato de metilo; compuesto con ácido trifluor-acético	609,3	
II-237	{3-[5-(2,5-bis-trifluormetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	687,3	
II-238	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,3,4-trifluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	605,3	
II-239	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-fluor-3-tri-	637,3	

	fluormetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]-pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-240	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dicloro-5-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	639,2	
II-241	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4-fluor-2-trifluormetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]-pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	637,3	
II-242	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(3-fluor-5-trifluormetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]-pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	637,3	
II-243	{3-[5-(2-acetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	593,3	
II-244	{3-[5-(4-bromo-2-metil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperi-	645,2	

	dina-4-carboxílico; compuesto con ácido tri-fluor-acético		
II-245	{3-[5-(2-bromo-3-metil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido tri-fluor-acético	645,2	
II-246	{3-[5-(2-bromo-5-metil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido tri-fluor-acético	645,2	
II-247	{3-[5-(3-bromo-2-metil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido tri-fluor-acético	645,2	
II-248	{3-[5-(3,5-bis-trifluormetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	687,2	
II-249	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	569,3	

II-250	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (3-fluor-4-tri-fluormetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c] -pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	637,3	
II-251	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2,5-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	579,3	
II-252	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (4-trifluormetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	619,3	
II-253	{3- [5- (2-bromo-5-metoxi-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	661,2	
II-254	{3- [5- (2-cloro-3-metil-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	599,3	
II-255	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (3-dimetilamino-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-	594,3	

	11]-propil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-256	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-yodo-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	677,2	
II-257	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-etil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	579,3	
II-258	(3-cloro-4-metil-fenil)-[3-(5-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-benzoil})-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	624,3	
II-259	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(6-fluor-4H-benzo[1,3]dioxina-8-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	627,2	
II-260	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,5-dibromobenzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido tri-	709	

	fluor-acético		
II-261	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (4-metoxi-2-metil-benzoil) -hexahidro-pirroló [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	595,3	
II-262	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (5-fluor-2-metoxi-benzoil) -hexahidro-pirroló [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	599,2	
II-263	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (3-metoxi-2-metil-benzoil) -hexahidro-pirroló [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	595,2	
II-264	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (5-fluor-2-trifluormetil-benzoil) -hexahidro-pirroló [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	637,2	
II-265	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (cinolina-4-carbonil) -hexahidro-pirroló [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	603,2	
II-266	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2,6-dimetoxi-	612,2	

	piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-267	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4-trifluormetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	620,2	
II-268	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4-metil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	566,2	
II-269	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(3-metil-piridina-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	566,2	
II-270	{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-pirimidin-2-il-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	533	
II-271	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 5-oxo-1-(2,2,2-trifluor-etil)-pirrolidina-3-carboxílico	619	68,8- 72,9

II-272	{3-[5-(6-cloro-2-dimetilamino-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	629,1	
II-273	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4-ciano-2,5-dimetil-tiofeno-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	610,1	
II-274	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4-yodo-2,5-dimetil-tiofeno-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	711	
II-275	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,5-dimetil-tiofeno-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	585,1	
II-276	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(3,6-dimetoxi-piridazina-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	613,1	
II-277	{3-[5-(4-bromo-2,5-di-tert-butil-tiofeno-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-	749,1	

	il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-278	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,5-di-tert-butil-4-ciano-tiofeno-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	694,2	
II-279	3-(4-cloro-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-1-fenil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	532	
II-280	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1,1-dioxo-hexahidro-1λ ⁶ -tiopirano-4-carboxílico	586	101,3 - 102,7
II-281	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-hidroxi-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	596	97,3- 98,1
II-282	{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-ciclohexil}-fenil-amida del ácido ciclopentanocarboxílico	515	108,7 - 109,3
II-283	{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-fenil-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluoracético	475	130,3 - 130,7

II-284	{3-[5-(4-cloro-2-metil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	599,1	
II-285	{3-[5-(3-cloro-2-metil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	599,1	
II-286	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-cloro-3-trifluormetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	653,1	
II-287	{3-[5-(3-bromo-2-metoxi-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	661	
II-288	{3-[5-(5-cloro-2-metil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	599,1	
II-289	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(3-cloro-piridina-2-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pi-	586,1	

	rrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-290	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4-metil-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	613,1	
II-291	{3-[5-(2-cloro-4-metanosulfonil-benzoil)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	663,1	
II-292	{3-[5-(2-cloro-3-fluor-benzoil)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	603,1	
II-293	{3-[5-(4-bromo-2-cloro-benzoil)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	665	
II-294	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-ciano-benzoil)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-	576,1	

	acético		
II-295	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2,2,3,3-tetrametil-ciclopropanocarbonil) -hexahidro-pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	571,2	
II-296	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2-etil-butiril) -hexahidro-pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	545,2	
II-297	{3- [5- (2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil) -hexahidro-pirrol-2-il] -propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	639	
II-298	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (4-ciano-bencenosulfonil) -hexahidro-pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	612,1	
II-299	{1- [4- ((3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrol-2-il] -propil} -carbamoil) -piperidina-1-carbonil] -2-metil-propil} -carbonato de tert-butilo; compuesto con ácido trifluor-acético	738,2	

II-300	[4-((3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-carbamoil)-piperidin-1-il]-oxo-acetato de metilo; compuesto con ácido trifluor-acético	625,1	
II-301	4-((3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-carbamoil)-piperidina-1-carboxilato de metilo; compuesto con ácido trifluor-acético	597,1	
II-302	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-(2-amino-3-metil-butiril)-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	638,2	
II-303	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	597,2	
II-304	ácido [4-((3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-carbamoil)-piperidin-1-il]-oxo-acético; compuesto con ácido trifluor-acético	611,1	
II-305	{3-[5-(6-cloro-2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-	614	oil

	propil}- (3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-306	(3-cloro-4-metil-fenil) -{3-[5-(2,4-dimetil-6-metilsulfanil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	626	oil
II-307	{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(4-trifluor-metil-pirimidin-2-il)-amida del ácido ciclo-pentanocarboxílico	544	
II-308	(3-cloro-4-metil-fenil) -{3-[5-(4-ciano-2-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	594	
II-309	(3-cloro-4-metil-fenil) -{3-[5-(2-dimetilamino-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	595	
II-310	(3-cloro-4-metil-fenil) -{3-[5-(4-dimetilamino-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	595,1	

II-311	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -2-metil-propil} -amida del ácido ciclopentanocarboxílico	536	
II-312	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -3a,6a-dimetil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	609; 611	
II-313	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil) -3a,6a-dimetil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	624; 626 (M+Na) 646; 648	
II-314	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (4-dimetilamino-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	569	
II-315	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (4-dimetilamino-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	642	
II-316	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (4-dimetilamino-piridina-3-sulfonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	630,8	

II-317	ácido [4-(5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-3-cloro-fenoxi]-acético; compuesto con ácido trifluor-acético	658,8	
II-318	{3-[5-(5-bromo-2-metilsulfanil-pirimidina-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	678	
II-319	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-dimetilsulfamoil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	646,3	
II-320	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil)-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	635	
II-321	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-dimetilsulfamoil-azetidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	618	
II-322	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-	607	

	c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil)-azetidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-323	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-metanosulfonil-azetidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	589	
II-324	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-2-hidroxi-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	538	
II-325	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	550	
II-326	ácido [5-(5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-carbonil)-4,6-dimetil-piridin-2-ilsulfanil]-acético; compuesto con ácido trifluor-acético	670	
II-327	{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-fluor-fenil)-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-	494	

	acético		
II-328	{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-(3-fluor-fenil)-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico	544	
II-329	3-((3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo	625	
II-330	{2-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-etil}-(3-fluor-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	537	
II-331	2-ciclopentil-N-{2-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-etil}-N-(3-fluor-fenil)-acetamida	494	
II-332	N-{2-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-etil}-N-(3-fluor-fenil)-propionamida	440	
II-333	N-{2-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-etil}-N-(3-fluor-fenil)-3-metil-butiramida	468	
II-334	{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-p-tolil-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	547	
II-335	{3-[5-(2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbo-	562	

	nil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-p-tolil-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico		
II-336	(3-cloro-4-metil-fenil)-(3-[5-(6-dimetilamino-2-etoxi-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	639	
II-337	(3-cloro-4-metil-fenil)-(3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil)-amida del ácido 1,1-dioxo-hexahidro-1λ ⁶ -tiopirano-4-carboxílico	587	
II-338	5-(5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de tert-butilo	706	
II-339	(3-cloro-4-metil-fenil)-(3-[5-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	606	
II-340	{3-[5-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	648	
II-341	4-(5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de tert-butilo	640	

	dro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo		
II-342	[3-((3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-carbamoil)-pi-rrolidin-1-il]-oxo-acetato de metilo	611	
II-343	metil-fenil-amida del ácido 5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	580	
II-344	bencilamida del ácido 5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	580	
II-345	1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-3-metil-3-fenil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético	561	
II-346	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-azetidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	553	
II-347	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-	567	

	c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-propionil-azetidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-348	ácido {2-[3-((3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-carbamoil)-azetidin-1-il]-2-oxo-etoxi}-acético; compuesto con ácido trifluor-acético	627	
II-349	ácido 4-[3-((3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-carbamoil)-azetidin-1-il]-4-oxo-butírico; compuesto con ácido trifluor-acético	611	
II-350	3-((3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-carbamoil)-azetidina-1-carboxilato de metilo; compuesto con ácido trifluor-acético	569	
II-351	[3-((3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-carbamoil)-azetidin-1-il]-oxo-acetato de metilo; compuesto con ácido trifluor-acético	597	
II-352	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-ciclopropanocarbonil-azetidina-3-carboxílico;	579	

	compuesto con ácido trifluor-acético		
II-353	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-butiril-azetidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	581	
II-354	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-(2-metoxi-acetil) -azetidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	583	
II-355	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] -2,2-dimetil-propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	609	
II-356	4- (5- {3- [(1-acetil-piperidina-4-carbonil) - (3-cloro-4-metil-fenil) -amino] -propil} -hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-sulfonil) -3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo	676	
II-357	{3- [5- (2-azetidin-1-il-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	607	
II-358	4- (5- {3- [(1-acetil-piperidina-4-carbonil) - (3-cloro-4-metil-fenil) -amino] -propil} -hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil) -1,3,5-trimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo	654	

II-359	5-(5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-1,2,4-trimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo	654	
II-360	ácido 4-(5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico	612	
II-361	{3-[5-(2,6-bis-dimetilamino-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	638	
II-362	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-sulfonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	667	
II-363	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico	552	
II-364	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-metil-piridina-3-sulfonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	602	
II-365	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(3-metil-benzofurano-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-ace-	605	

	til-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-366	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (7-metoxi-3-metil-1H-indol-2-carbonil) -hexahidro-pirrol- [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	634	
II-367	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrol- [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido tetra-hidro-pirano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	540	
II-368	N- (3-cloro-4-metil-fenil) -N- {3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrol- [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético	470	
II-369	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrol- [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido ciclo-propanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	496	
II-370	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrol- [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-pirrolidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	567	
II-371	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (4,6-dimetil-	621	

	pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil)-pirrolidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-372	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-metanosulfonil-pirrolidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	603	
II-373	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-ciclopropanocarbonil-pirrolidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	593	
II-374	3-((3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-carbamoil)-pirrolidina-1-carboxilato de metilo; compuesto con ácido trifluor-acético	583	
II-375	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-dimetilsulfamoil-pirrolidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	632	
II-376	ácido [3-((3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-carbamoil)-	597	

256

	pirrolidin-1-il]-oxo-acético; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-377	2-(5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-sulfonil)-benzoato de metilo; compuesto con ácido trifluor-acético	645	
II-378	ácido 2-(5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-sulfonil)-benzoico; compuesto con ácido trifluor-acético	631	
II-379	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-metanosulfonil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	617	
II-380	3-((3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida)-1-dimetilamida del ácido pirrolidina-1,3-dicarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	596	
II-381	(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-ciclopropanosulfonil-pirrolidina-3-carboxílico;	629	

	compuesto con ácido trifluor-acético		
II-382	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-iso-butiril-pirrolidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	595	
II-383	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-propionil-pirrolidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	581	
II-384	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-etil) -pirrolidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	607	
II-385	ácido 4- (5- {3- [(1-acetil-piperidina-4-carbonil) - (3-cloro-4-metil-fenil) -amino] -propil} -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-sulfonil) -3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico	648,3	
II-386	8- (5- {3- [(1-acetil-piperidina-4-carbonil) - (3-cloro-4-metil-fenil) -amino] -propil} -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil) -3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de tert-butilo	706	
II-387	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (1-metil-1H-imidazol-2-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-	555	

	c[pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico		
II-388	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico	554	
II-389	(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-8-carbonil) -hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico	606	
II-390	(5-cloro-tiazol-2-il) - {3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	572	
II-391	3- [4- (5- {3- [(1-acetil-piperidina-4-carbonil) - (3-cloro-4-metil-fenil) -amino] -propil} -hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil) -3,5-dimetil-pirazol-1-il]-benzoato de metilo	703	
II-392	(5-cloro-tiazol-2-il) - {3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético	572	
II-393	ácido 3- (3- (3-cloro-4-metil-fenil) -3- {3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-urei-	591	

	do)-benzoico; compuesto con ácido trifluor-acético		
II-394	3-(3-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-ureido)-benzoato de etilo; compuesto con ácido tri-fluor-acético	619	
II-395	1. Los espectros de masas observados son (M)+ o (M+H)+ y son consistentes con el compuesto		

Dosificación y administración

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una gran variedad de formas de dosificación oral y de excipientes. La administración oral puede realizarse en formas del tipo tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. Los compuestos de la presente invención son eficaces cuando se administran por otras vías, incluida la continua (goteo intravenoso), tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que incluye un agente mejorador de la penetración), bucal, nasal, administración por inhalación y mediante supositorio, entre otras vías de administración. El modo preferido de administración es generalmente el oral, utilizando un régimen conveniente de dosis diarias, que puede ajustarse con arreglo a la severidad de la enfermedad y a la respuesta del paciente al ingrediente activo.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales utilizables farmacéuticamente, junto con uno o

varios excipientes, vehículos o diluyentes convencionales, pueden colocarse dentro de la forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitarias pueden
5 contener los ingredientes convencionales en proporcionales convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y las formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz idónea del ingrediente activo, proporcionada al intervalo de dosis diarias que se
10 pretende administrar. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación prolongada o líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para
15 el uso oral; o en la forma de supositorios para la administración rectal o vaginal; o en la forma de soluciones inyectables estériles para el uso parenteral. Una preparación típica contiene del 5% al 95% de compuesto o compuestos activos (p/p). El término "preparación" o "forma de dosifi-
20 cación" puede incluir formulaciones tanto sólidas como líquidas del compuesto activo y el experto en la materia sabrá apreciar que un ingrediente activo puede formar parte de diferentes preparaciones en función del órgano o tejido que son objeto del tratamiento, de la dosis deseada y de los
25 parámetros farmacocinéticos.

El término "excipiente" empleado en esta descripción significa un compuesto que es útil para fabricar la composición farmacéutica, es por lo general seguro, no tóxico

y no molest en sentido biológico ni en tros sentidos. El término "excipiente" utilizado incluye tanto uno como varios excipientes.

La frase "sal farmacéuticamente aceptable" de un
5 compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen: (1) las sales de
10 adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o las formadas
con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido
15 malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido
1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácid
bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-
20 naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónic ,
ácido trimetilacético, ácido tert-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido
25 hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) las sales formadas cuando un protón ácido, presente en el compuesto original, se reemplaza por un ion metálico, p.ej., un ion de metal alcalino, un i n

de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica como la etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son
5 las sales formadas con el ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio. Se da por supuesto que todas las referencias a las sales farmacéuticamente aceptables incluyen
10 las formas de adición de disolvente (solvatos) y las formas cristalinas (polimorfas) definidas en esta descripción, de la misma sal de adición de ácido.

Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos (oblas huecas),
15 supositorios y gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede contener además una o más sustancias que actúen además como diluyentes, aromas, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material de encapsulado. En los
20 polvos, el excipiente es en general un sólido finamente dividido, mezclado con el principio activo finamente dividido. En las tabletas, el principio activo se mezcla por lo general con el excipiente que tiene una capacidad aglutinante suficiente en proporciones idóneas y se compacta para
25 adquirir la forma y tamaño deseados. Los excipientes idóneos incluyen pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetil-

celulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Además del principio activo, las preparaciones sólidas pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

Otras formas idóneas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida, entre las que se cuentan las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas y suspensiones acuosas. Se incluyen también las preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse en preparaciones de forma líquida inmediatamente antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbita o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión ya conocidos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (p.ej. por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en formas de dosificación unitarias en ampollas, jeringuillas pre-ensadas, recipientes de infusión de pequeño volumen o recipientes multidosis, que contienen

además un conservante. Las composiciones pueden adoptar también la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes acei-
5 tosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales (p.ej. aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p.ej. oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, por ejemplo agentes conservantes, humectantes,
10 emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede presentarse en forma pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución para la reconstitución antes del uso en un vehículo idóneo,
15 p.ej. agua estéril, libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de emplasto (parche) transdérmico. Los ungüentos y las cremas
20 pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o
25 colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas en forma de rombos que contienen un principio activo en una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que

contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y las lociones bucales que contiene el principio activo en un excipiente líquido idóneo.

5 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y después se dispersa en ella de modo homogéneo el
10 principio activo, por ejemplo, por agitación. A continuación se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes del volumen adecuado, se deja enfriar y solidificar.

 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Se conocen como adecuados en la técnica los pesarios, tampones, cremas, geles,
15 pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen excipientes idóneos.

 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios
20 convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, una pipeta un nebulizador. Las formulaciones pueden suministrar en forma de dosis individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, el uso puede efectuarse por parte del
25 mismo paciente que se administra un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión. En el caso del nebulizador, el uso puede realizarse por ejemplo mediante una bomba pulverizadora que atomice una cantidad fija, calibrada.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. En general, el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Semejante tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización. Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo, el diclorodifluormetano, el triclorofluormetano o el diclorotetrafluoroetano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla pulverulenta que contiene el compuesto en una base polvo idónea, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El excipiente pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos p.ej. de gelatina o en envases de tipo blíster, a partir de los que puede administrarse el polvo mediante un inhalador.

Si se desea, las formulaciones pueden fabricarse con un recubrimiento entérico, adaptado a la liberación continuada o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos

de la presente invención pueden formularse en dispositivos de entrega de fármaco transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de entrega son ventajosos en el caso de que sea necesaria una entrega continuada y cuando es crucial la sumisión o cumplimiento de un régimen de tratamiento por parte del paciente. Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos se incorporan a menudo a un soporte sólido, adhesivo sobre la piel. El compuesto de interés puede combinarse además con un mejorador de penetración, p.ej. la azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de entrega con liberación continua se insertan de modo subcutáneo en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos llevan encapsulado el compuesto en una membrana lípida soluble, p.ej. caucho de silicona o un polímero biodegradable, p.ej. ácido poliláctico.

Las formulaciones idóneas junto con los vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente idóneos se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1995, coordinado por E. W. Martin, editorial Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. El científico experto en formulaciones podrá modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de esta solicitud para obtener numerosas formulaciones para una vía de administración concreta sin convertir en inestables las composiciones de la presente invención ni comprometer su actividad terapéutica.

La modificación de los compuestos presentes para convertirlos en compuestos más solubles en agua o en otro vehículo puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante modi-

ficaciones menores (formulación de la sal, esterificación, etc.), que son bien conocidas de los expertos en la materia. También es conocido en la técnica el modo de modificar la vía de administración o el régimen de dosificación de un
5 compuesto particular con el fin de adaptar la farmacocinética de los compuestos presentes y conseguir de ellos el máximo efecto beneficioso para los pacientes.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" empleado en esta descripción significa la cantidad requerida para
10 reducir los síntomas de una enfermedad en un individuo. La dosis deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. Tal dosificación puede variar dentro de amplios límites en función de numerosos factores, por ejemplo la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado de
15 salud general del paciente, otros medicamentos con los que se está tratando al paciente, la vía y la forma de administración y las preferencias y la experiencia del facultativo que atiende al enfermo. Para la administración oral podría ser apropiada una dosificación diaria de 0,01 a 100 mg/kg de
20 peso corporal por día en caso de monoterapia y/o de terapia de combinación. Una dosificación diaria preferida se sitúa entre 0,1 y 500 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal y especialmente preferida entre 1,0 y 10 mg/kg de peso corporal por día. Por
25 lo tanto, para la administración a una persona de 70 kg de peso, el margen de dosificación debería ser de 7 mg a 0,7 g por día. La dosis diaria puede administrarse en una dosis única o dividirse en varias dosis, por ejemplo entre 1 y 5

dosis al día. En general se inicia el tratamiento con dosis pequeñas que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación se incrementa la dosis en pequeñas cantidades hasta llegar al efecto óptimo para el paciente concreto. El
5 experto en tratar enfermedades descritas en esta solicitud será capaz, sin necesidad de experimentar inoportunamente y basándose en sus conocimientos y experiencia personales y en las enseñanzas de esta solicitud, de acertar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente
10 invención para una enfermedad y paciente concretos.

En las formas de ejecución de la invención, el compuesto activo o su sal puede administrarse en combinación con otros agentes antivíricos, por ejemplo inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa, otros inhibidores no
15 nucleósidos de transcriptasa inversa, inhibidores de proteasa del VIH y/o inhibidores de fusión vírica. Cuando el principio activo o su derivado o su sal se administran en combinación con otro agente antivírico, la actividad puede resultar incrementada con respecto a la que posee el compuesto
20 original. Cuando el tratamiento consiste en una terapia de combinación, la administración puede ser concurrente o secuencial con respecto a la de los derivados de nucleósido. La "administración concurrente" empleada en esta descripción incluye por tanto la administración de los agentes al mismo
25 tiempo o en tiempos diferentes. La administración de dos o más agentes al mismo tiempo puede llevarse a cabo mediante una formulación única que contenga dos o más principios activos o mediante la administración prácticamente simultánea

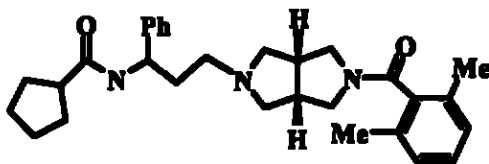
de dos o más formas de dosificación con un único principio activo.

Además, el tratamiento de una infección de VIH, empleado en esta descripción, incluye también el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o estado patológico asociado o mediado por la infección del VIH o de los síntomas clínicos de la misma.

Las preparaciones farmacéuticas se presentan con preferencia en formas de dosificación unitarias. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo tabletas, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. La forma unitaria de dosificación puede ser también una cápsula, una tableta, un sello, una pastilla tal cual o puede ser un envase que contenga un número apropiado de una cualquiera de dichas formas.

Ejemplo 1

{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico (I-3; esquema 1)



paso 1 - Se añade una solución de 2-bencil-octahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol (4a, 1,22 g, 4,97 mmoles) en DCM (20 ml) a una solución de (3-oxo-1-fenil-propil)-amida del ácido

ciclopentanocarboxílico (10, 1,0 g, 4,97 mmoles) en tolueno (8 ml) que contiene HOAc (0,34 ml). Se añade en dos porciones separadas por 0,5 h el triacetoxiborhidruro sódico (1,26 g, 5,96 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 18 h a temperatura ambiente. Se interrumpe la reacción por adición de una solución 0,5 M de KOH (30 ml) y se extrae el producto con DCM (3x50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (MgSO₄) y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con (hidróxido amónico al 10 % en metanol) al 4 % en DCM, obteniéndose 11 en forma de líquido viscoso (0,62 g, 29% del rendimiento teórico). RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 1,46-1,64 (m, 2H), 1,65-1,94 (m, 7H), 1,96-2,11 (m, 1H), 2,23-2,44 (m, 4H), 2,45-2,83 (m, 9H), 3,59 (q, 2H, J = 18,2, 12,8 Hz), 5,11 (q, 1H, J = 6,2, 5,8 Hz), 7,07-7,39 (m, 10H), 7,93 (d, 1H, J = 7,1 Hz); EM (ES+) m/z = 432 (M + H)⁺.

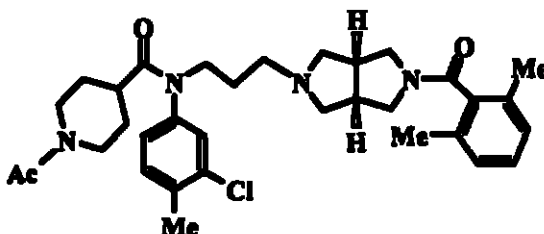
paso 2 - Se añade hidróxido de paladio (0,2 g) y formiato amónico (2,92 g, 0,046 moles) a una solución de [3-(5-bencil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-1-fenil-propil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico (11, 2,0 g, 0,004 moles) en EtOH (50 ml). Se calienta la solución a reflujo durante 2 h y se filtra a través de un lecho de CELITE®. Se concentra la solución resultante con vacío y se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (CH₂Cl₂: MeOH: NH₄OH = 60:10:1), obteniéndose 12: RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 1,4-1,8 (m, 11H), 2,15-2,42 (m, 6H), 2,55-2,65 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 2H), 4,33 (q, 1H), 7,15-7,35 (m, 5H), 8,2 (dd, 1H); RMN-C¹³ (DMSO-d₆) δ = 25,96, 26,00,

30,15, 30,45, 35,60, 39,07, 39,35, 39,62, 39,90, 40,18, 40,46, 40,74, 41,37, 43,43, 44,61, 51,02, 52,14, 54,02, 60,20, 60,30, 126,64, 126,82, 128,51, 144,46, 174,81; EM (ES+) $m/z = 341 (M + H)^+$;

5 paso 3 - A una solución de [3-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-1-fenil-propil]-amida del ácido ciclopentano-carboxílico (12, 0,20 g, 0,585 mmoles) en diclorometano se le añade a T.A. el ácido 2,6-dimetilbenzoico. A la solución resultante se le añade sucesivamente EDCI (0,14 g, 0,760
10 mmoles), HOBT (0,10 g, 0,760 mmoles) y diisopropiletilamina (0,3 ml, 1,755 mmoles). Se agita la mezcla durante una noche a T.A. Se lava la mezcla reaccionante con una solución de NaHCO_3 al 5 %, se seca (MgSO_4) y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna
15 flash a través de gel de sílice (MeOH al 5% en CH_2Cl_2), obteniéndose 13: p.f. = 60,9-63,9 °C; RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) $\delta =$ 1,4-1,9 (m, 10H), 2,1 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,3-2,5 (m, 5H), 3,35 (m, 1H), 3,5 (dd, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,15-7,35 (m, 6H), 8,0 (d, 1H); RMN- ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) $\delta =$
20 18,85, 18,98, 25,96, 26,00, 30,12, 30,42, 35,73, 39,05, 39,33, 39,60, 39,88, 41,69, 44,56, 50,49, 51,05, 52,37, 53,11, 60,37, 126,64, 126,67, 126,89, 127,53, 127,61, 128,31, 128,52, 133,05, 138,25, 144,39, 167,72, 174,81; EM (ES+) m/z 473 ($M + H$) $^+$; análisis elemental de $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$. 0,15M CH_2Cl_2 :
25 calculado C 74,45; hallado C 74,55; calculado H 8,14; hallado H 7,74; calculado N 8,64; hallado N 8,95.

Ejemplo 2

(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) - hexahidro-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico (II-1)



5

paso 1 - Se añaden el 1-cloro-3-yodopropano (3,0 ml, 28,49 mmoles) y carbonato de cesio (18,0 g, 56,49 moles) a una solución de 2-cloro-4-aminotolueno (4 g, 28,49 mmoles) en DMF (8 ml). Se agita la mezcla durante una noche a T.A. Se
10 añade agua (15 ml) a la mezcla y se extrae la solución resultante con hexano. Se lava de nuevo la fase orgánica con agua y se seca (MgSO_4). Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (EtOAc al 5% en hexano), obteniéndose 20: RMN- ^1H (CHCl_3) δ =
15 1,5 (s, 1H), 2,05 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 3,3 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 6,4 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,0 (d, 1H).

paso 2 - Se enfría a 0°C una solución de (3-cloro-4-metil-fenil)-(3-cloro-propil)-amina (20, 3,20 g, 14,70 mmoles) en CH_2Cl_2 (100 ml). Se trata la mezcla con trietil-
20 amina (4,9 ml, 35,28 mmoles) y cloruro de 1-acetil-piperidina-4-carbonilo (5,57 g, 29,40 mmoles) y se mantiene en agitación a 0°C durante 5 h. Se añade una solución saturada de NaHCO_3 a la mezcla y se agita esta durante 20 min. Se evapora el disolvente y se extrae la mezcla con EtOAc. Se
25 lava la fase orgánica con HCl 2N y salmuera, se seca (MgSO_4)

y se purifica por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (MeOH al 5% en EtOAc), obteniéndose 18:

RMN- ^1H (CHCl_3) δ = 1,55-1,8 (br, 4H), 2,0 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,3-2,4 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 3,3 (t, 2H), 6,97 (dd, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,32 (d, 1H); RMN- ^{13}C (CHCl_3) δ = 20,19, 21,68, 28,94, 31,17, 39,64, 42,64, 48,03, 126,63, 128,79, 132,47, 135,79, 137,12, 141,27, 169,27, 174,58; EM (ES+) m/z = 370 (M + H).

paso 3 - A una solución del 2-bencil-octahidro-
10 pirrolo[3,4-c]pirrol (4b, 1,03 g, 5,11 mmoles) en DCM (30 ml) se le añade a T.A. el ácido 2,6-dimetilbenzoico (1,53 g, 10,22 mmoles), BOP-Cl (2,60 g, 10,22 mmoles), DMAP (1,24 g, 10,22 mmoles) y Et_3N (1,5 ml, 10,22 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante una noche a T.A. y se lava con
15 NaHCO_3 del 5 % y salmuera. Se seca la mezcla resultante (MgSO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (CH_2Cl_2 : MeOH: NH_4OH = 4000:10:1), obteniéndose 16: EM (ES+) m/z = 235 (M + H) $^+$.

20 paso 4 - Se añade hidróxido de paladio (0,13 g) y formiato amónico (2,45 g, 0,038 moles) a una solución de (5-bencil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-(2,6-dimetil-fenil)-metanona (16, 1,30 g, 3,88 mmoles) en EtOH (30 ml). Se calienta la solución a reflujo durante 2 h y se filtra a
25 través de un lecho de CELITE $^{\text{®}}$. Se eliminan los disolventes volátiles por evaporación con vacío y se purifica el product de la reacción en bruto por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (CH_2Cl_2 : MeOH: NH_4OH = 120:10:1),

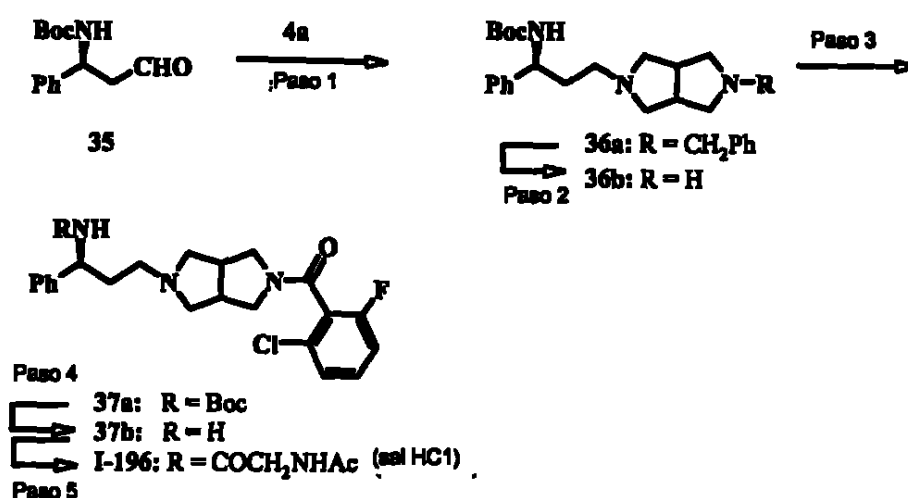
obteniéndose 66: RMN- H^1 ($CHCl_3$) δ = 2,13 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,65 (dd, 1H), 2,2-2,95 (m, 3H), 3,08-3,25 (m, 2H), 3,35 (dd, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,85-3,95 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,15 (q, 1H); EM (ES+) m/z = 245 (M + H).

5 paso 5 - Se disuelven la (3-cloro-4-metil-fenil)-(3-cloro-propil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico (17, 0,22 g, 0,61 mmoles) y la (2,6-dimetil-fenil)-(hexahidro-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il)-metanona (18, 0,15 g, 0,61 mmoles) en MeCN (15 ml). Se añaden a la mezcla el K_2CO_3
10 (0,25 g, 1,84 mmoles) y el yoduro potásico (0,11 g, 0,67 mmoles) y se calienta la solución resultante a reflujo durante una noche. Se enfría la mezcla, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos de EtOAc, se lavan con salmuera, se secan ($MgSO_4$) y se concentran. Se
15 purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (MeOH al 5% en CH_2Cl_2), obteniéndose 19: p.f. = 58,1-65,2 °C; RMN- H^1 ($DMSO-d_6$) δ = 1,5-1,65 (m, 6H), 1,95 (s, 3H), 2,12 (d, 6H), 2,23-2,52 (m, 12H), 2,68-2,85 (m, 4H), 3,2-3,25 (m, 1H), 3,45 (dd, 1H),
20 3,6-3,7 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 7,1-7,2 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,43 (d, 1H); RMN- C^{13} ($DMSO-d_6$) δ = 18,84, 18,93, 19,60, 21,53, 26,64, 28,37, 29,04, 39,05, 39,33, 39,61, 39,88, 41,63, 45,23, 47,46, 50,62, 52,37, 53,13, 60,18, 60,60, 127,42, 127,52, 127,57, 128,29, 128,62, 132,43, 132,96,
25 133,05, 134,13, 135,64, 138,24, 141,63, 167,65, 168,18, 173,47; EM (ES+) m/z = 578 (M + H); análisis elemental de $C_{33}H_{43}ClN_4O_3 \cdot 0,2M CH_2Cl_2$: calculado C 66,89; hallado C 66,70;

calculado H 7,34; hallado H 7,10; calculado N 9,40; hallado N 9,50.

Ejemplo 3

2-acetilamino-N-(3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexa-
5 hidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-acetamida
(I-196)



paso 1 - Se añade una solución del 4a (6,25 g, 31 mmoles) en DCM (200 ml) al 35 (1,0 g, 4,97 mmoles). A la
10 mezcla resultante se le añade en dos porciones el NaBH(OAc), (9,86 g, 47 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 18 h a T.A. Se lava la mezcla reaccionante con una solución de NaHCO₃ al 5 % (100 ml). Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄) y se concentra con vacío. Se purifica el producto en brut por
15 cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con DCM con un 3,5% de MeOH (que contiene un 10% de NH₄OH), de este modo se obtienen 6,8 g (46%) de 36a en forma de líquido viscoso: EM (ES+) m/z = 436 (M + H)⁺.

paso 2 - Se añade hidróxido de paladio (0,2 g) y
20 formiato amónico (6,3 g, 0,100 moles) a una solución de 36a

(4,36 g, 0,010 moles) en EtOH (200 ml). Se calienta la solución a reflujo durante 2 h y se filtra a través de un lecho de CELITE®. Se concentra la solución resultante con vacío, obteniéndose 3,5 g (100%) del compuesto 36b: EM (ES+) m/z = 346 (M + H)⁺.

paso 3 - A una solución de 36b (3,5 g, 10,0 mmoles) en DMF (100 ml) se le añade a T.A. el ácido 2-cloro-6-fluorbenzoico (1,75 g, 10,0 mmoles). A la solución resultante se le añaden sucesivamente EDCI (2,0 g, 10,0 mmoles), HOBt (1,35 g, 10,0 mmoles) y NaHCO₃ (3,4g, 40,0 mmoles) y se agita la mezcla durante una noche a T.A. Se evapora el disolvente a presión reducida y se disuelve el residuo en DCM (100 ml). Se lava la fase orgánica con HCl del 2%, agua y una solución saturada de NaHCO₃, se seca (Na₂SO₄) y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (MeOH al 3,5 % en DCM), obteniéndose 3,3 g (66%) del 37a: EM (ES+) m/z = 502 (M + H)⁺.

paso 4 - A una solución del 37a (3,3 g, 6,6 mmoles) en DCM (50 ml) se le añade una solución de HCl etéreo (100 ml, 1 N en éter). Se agita la mezcla reaccionante durante 18 h. Se concentra la solución a presión reducida, obteniéndose 3,6 g (110%) de 37b HCl en forma de sólido blanco: EM (ES+) m/z = 401 (M + H)⁺.

paso 5 - En un reactor se pesa el ácido acetilaminoacético (6,1 mg, 52,5 μmoles) y se le añade carbodiimida fijada sobre resina (78 mg, 2,0 equiv.). Se añade el HOBt (60 μmoles, 1,7 equiv. en DMF al 10 % en DCM, 1,0 ml) y se agita la mezcla reaccionante durante 1h. Se añade una solución de

37b HCl en DCM (35 μ moles, 500 μ l, c n 30 μ l de DIEA). Se agita la mezcla reaccionante durante 72 h. Se filtra la resina, se lava con DCM (3 x 1,0 ml) y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa, obteniéndose I-196: EM (ES+) m/z = 501 (M+H)⁺.

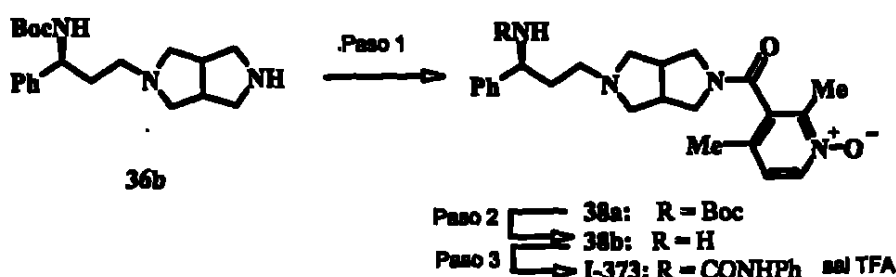
Ejemplo 4

N-{3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol - [3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-fenil-propionamida (I-312)

Se sintetiza el I-312 de la misma manera que en el ejemplo 3, excepto que en el paso 5 se sustituye el ácido acetilamino-acético por el ácido 2-metilfenil-acético, obteniéndose I-312 que se aísla en forma de la sal TFA: EM (ES+) m/z = 534 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

1-{3-[5-(2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-fenil-urea (I-373)



20

paso 1 - A una solución de 36b (0,456 g, 1,1 nmoles) en DMF (10 ml) se le añade a T.A. el N-óxido del ácido 2,4-dimetil-3-piridina-carboxílico (0,184 g, 1,1 nmoles). A la solución resultante se le añaden sucesivamente EDCI (0,221 g,

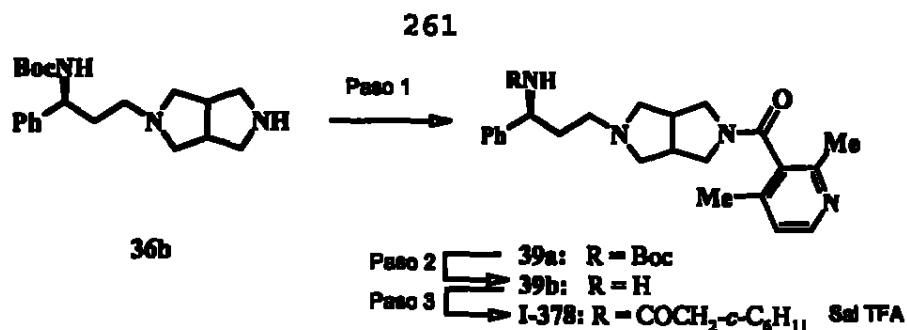
1,2 mmoles), HOBT (0,149 g, 1,1 mmoles) y NaHCO_3 (0,370g, 4,4 mmoles). Se agita la mezcla durante una noche a T.A., después se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo en DCM (25ml). Se lava la fase orgánica con HCl del 2%, agua, una solución saturada de NaHCO_3 , se seca (Na_2SO_4) y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (MeOH al 3,5% en CH_2Cl_2), obteniéndose 0,360 g (66%) de 38a: EM (ES+) m/z = 495 (M + H)⁺.

10 paso 2 - A una solución de 38a (0,36 g, 0,73 mmoles) en DCM (20 ml) se le añade una solución de HCl (1 N en éter, 20 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 18 h. Se concentra la solución a presión reducida, obteniéndose 0,31 g (100%) de 38b HCl en forma de sólido blanco: EM (ES+) m/z =
15 395 (M + H)⁺.

paso 3 - En un reactor se pesa el isocianato de fenil (8,1 mg, 75 μmoles) y se le añade el 38b HCl (50 μmoles) en DCM (500 μl que contienen 60 μl de DIEA). Se agita la mezcla reaccionante durante 18 h. Se evapora el disolvente a presión
20 reducida. Se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa, obteniéndose I-373: EM (ES+) m/z = 514 (M + H)⁺.

Ejemplo 6

2-ciclohexil-N-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-aceta-
25 mida, sal TFA (I-378)



paso 1 - Se obtiene del modo descrito en el paso 1 del ejemplo 5, excepto que el N-óxido del ácido 2,4-dimetil-3-piridina-carboxílico se sustituye por el ácido 2,4-dimetil-3-piridina-carboxílico, obteniéndose 0,643 g (61%) de 39a: EM (ES+) m/z = 479 (M + H)⁺.

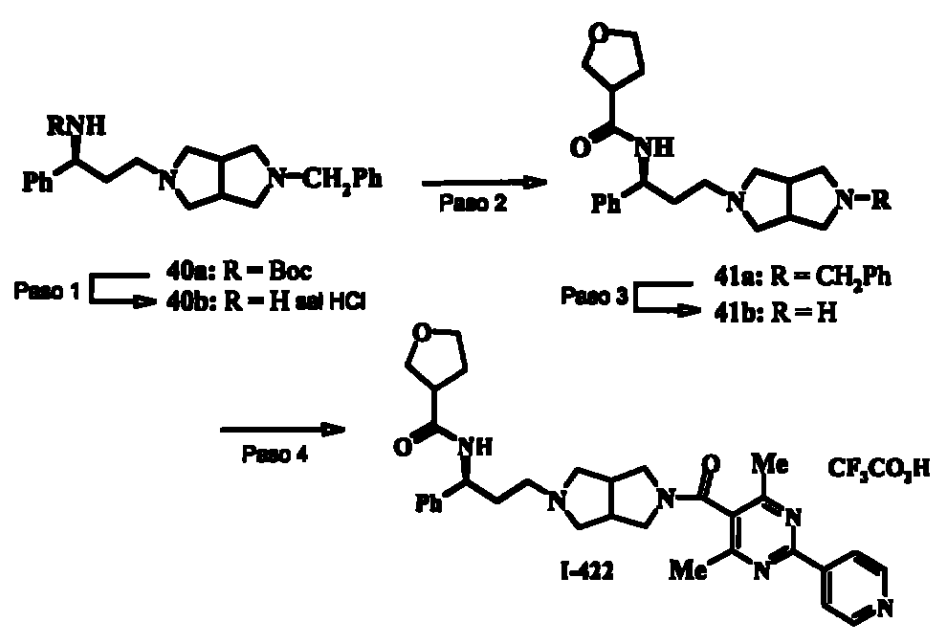
paso 2 - Se obtiene del modo descrito en el paso 2 del ejemplo 5, excepto que se emplea el 39a del paso 1, obteniéndose 0,790 g (100%) de 39b sal HCl: EM (ES+) m/z = 379 (M + H)⁺.

paso 3 - En un matraz se pesa el ácido ciclohexilacético (10,6 mg, 75 μ moles) y se le añade el 39b.2HCl (50 μ moles) en DCM (500 μ l que contienen 60 μ l de DIPEA). Se agita la mezcla reaccionante durante 18 h y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa, obteniéndose I-378 en forma de sal TFA: EM (ES+) m/z = 503 (M + H)⁺.

Ejemplo 7

{3-[5-(4,6-dimetil-2-piridin-4-il-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico, sal TFA (I-422)

281



paso 1 - A una solución de 40a (5,85 g, 13,4 mmoles) en DCM (50 ml) se le añade una solución de HCl (1 N en éter, 50 ml) y se agita la mezcla reaccionante durante 18 h. Se concentra la solución a presión reducida, obteniéndose 6,3 g (100%) del 40b HCl en forma de sólido blanco: EM (ES+) m/z = 336 (M + H)⁺.

paso 2 - A una solución de 40b HCl (6,3 g, 13,4 mmoles) en DMF (50 ml) se le añade a T.A. el ácido tetrahidro-3-furoico (1,29 ml, 13,4 mmoles). A la solución resultante se le añaden sucesivamente EDCI (2,7 g, 14,1 mmoles), HOBT (1,81 g, 13,4 mmoles) y NaHCO₃ (4,5g, 53,6 mmoles). Se agita la mezcla durante una noche a T.A. Se evapora el disolvente a presión reducida y se disuelve el residuo en DCM (25 ml). Se lava la fase orgánica con HCl del 2%, agua, una solución saturada de NaHCO₃, se seca (Na₂SO₄) y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (MeOH al 3,5 % en DCM), bte-

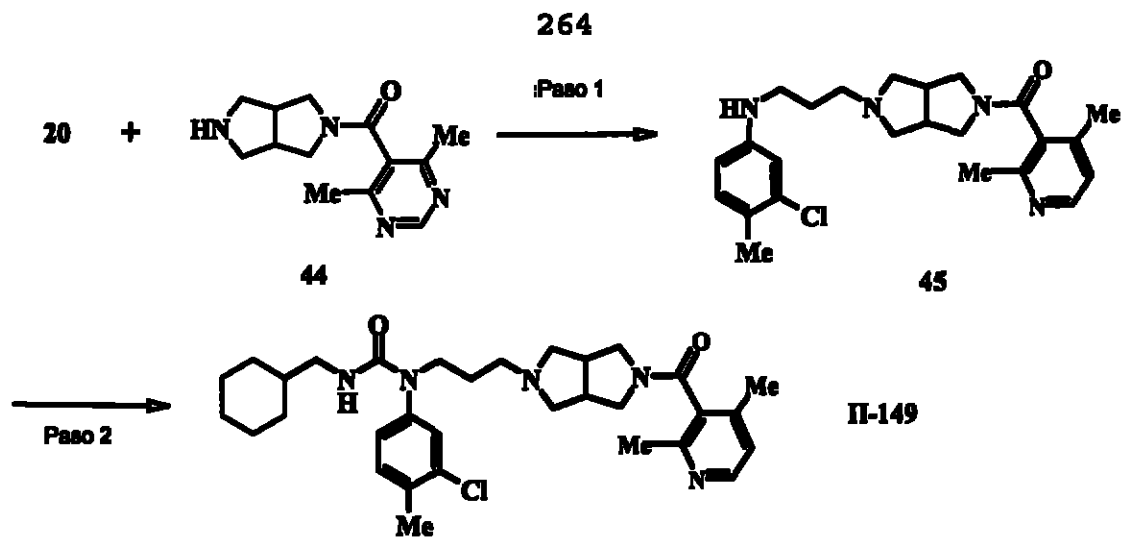
niéndose 5,23 g (90% del rendimiento teórico) de 41a: EM (ES+) $m/z = 434$ (M + H)⁺.

paso 3 - Se añaden el hidróxido de paladio (0,2 g) y formiato amónico (3,0 g, 46 mmoles) a una solución de 41a (2,0 g, 4,6 mmoles) en EtOH (100 ml). Se calienta la solución a reflujo durante 5 h y se filtra a través de un lecho de CELITE®. Se concentra la solución resultante con vacío, obteniéndose 1,40 g (89%) de 41b: EM (ES+) $m/z = 344$ (M + H)⁺.

paso 3 - Se pesa en un matraz el ácido 4,6-dimetil-2-piridin-4-il-pirimidina-5-carboxílico (18,7 mg, 75 μ moles, obtenido del modo descrito en T. Gebhard y col., J. Med. Chem. 2004, 47(8), 1939-1955 y WO2002081449 A1) y se le añade carbodiimida fijada sobre resina (120 mg, 2,0 equiv.). Se añade el HOBt (85 μ moles, en DMF al 10% en DCM, 1,0 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 18 h. Se añade una solución de 41b (50 μ moles) en DCM (500 μ l que contienen 60 μ l de DIEA). Se prosigue la agitación de la mezcla reaccionante durante 18 h. Se filtra la resina y se lava con DMF (1,0 ml) y DCM (2 x 1,0 ml). Se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa, obteniéndose I-422: EM (ES+) $m/z = 555$ (M + H)⁺.

Ejemplo 8

1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-ciclohexilmetil-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-urea, sal TFA (II-149)



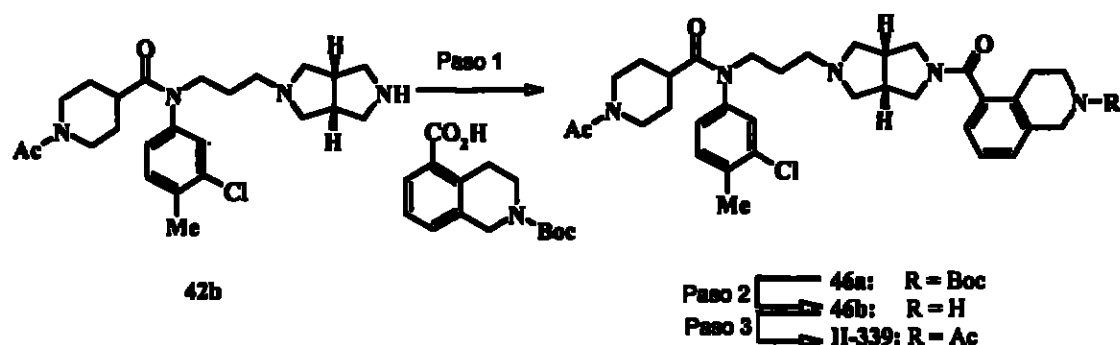
paso 1 - A una solución de 44 (0,90 g, 3,7 mmoles) en MeCN (80 ml) se le añaden sucesivamente 20 (0,887 mg, 4,1 mmoles), KI (0,681 g, 4,1 mmoles) y DIPEA (1,3 ml, 7,4 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80° C durante 18 h. Se interrumpe la reacción con agua y se extrae tres veces con EtOAc. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice eluyendo con MeOH al 3,5 % en DCM (que contiene un 0,4% de amoníaco), de este modo se obtienen 1,06 g (67%) de 45: EM (ES+) m/z = 426 (M + H)⁺.

paso 2 - Se carga en un matraz el isocianato de cicl - hexanoaminametilo (7,5 mg, 52,5 μmoles) y se añade el 45 (35 μmoles) en DCM (500 μl). Se agita la mezcla reaccionante durante 18 h. Se purifica el residuo por HPLC preparativa en fase inversa, obteniéndose II-149: EM (ES+) m/z = 566 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

{3-[5-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-5-carbonil)hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-

4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico (II-339)



Se obtiene la (3-cloro-4-metil-fenil) - [3-(hexahidro-pi-
 5 rrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-propil]-amida del ácido 1-acetil-pi-
 peridina-4-carboxílico (42b) por los procedimientos descritos
 en el ejemplo 2, excepto que en primer lugar se alquila el 4a
 con el 18 del modo descrito en el paso 4 y se elimina el
 grupo protector bencilo por hidrogenólisis catalítica del
 10 modo descrito en el paso 3.

paso 1 - A una solución de 42b (0,1 g, 0,224 mmoles),
 boc-5-hidroxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (62 mg,
 0,224 mmoles, Arch Corp. n° de catálogo: AR02230), EDCI (51
 mg, 0,268 mmoles) y HOBT (41 mg, 0,268 mmoles) en DMF (2 ml)
 15 se le añade a T.A. la DIPEA (80 μ l, 0,336 mmoles). Se agita
 la mezcla resultante a T.A. durante 16 h, después se reparte
 entre EtOAc y agua. Se extrae de nuevo la fase acuosa d s
 veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan
 (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo
 20 por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente
 de DCM al 100% (tiempo de funcionamiento isocrático: 2 min) a
 una mezcla 1:1 de DCM y una solución de DCM/MeOH/ NH_4OH
 (80/10/1) durante 20 minutos con un caudal de 25 ml/min, ob-

teniéndose 0,142 g (90%) de 46a en forma de espuma ligeramente rosa: RMN- C^{13} ($CDCl_3$) δ = 20,19, 21,77, 26,62, 27,20, 28,74, 28,89, 29,56, 39,78, 41,09, 41,28, 42,47, 45,93, 48,47, 50,99, 53,00, 54,34, 60,27, 60,75, 80,31, 124,34, 126,71, 128,88, 131,62, 132,39, 135,64, 136,88, 141,53, 155,20, 168,99, 169,15, 174,30; EM (ES+) m/z = 706 (M + H) $^+$.

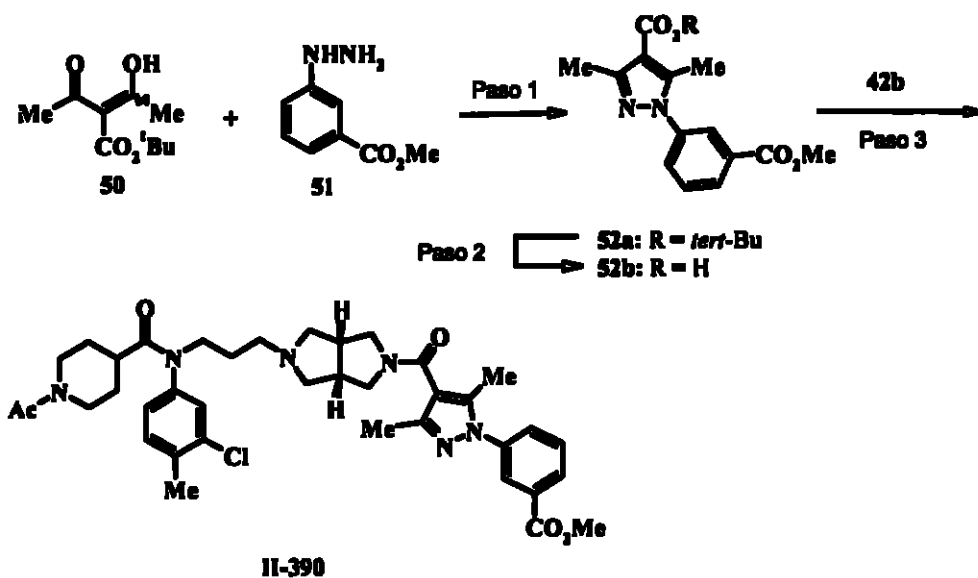
paso 2 - A una solución de 46a (0,11 g, 0,156 mmoles) en DCM (2,5 ml) se le añade a T.A. el TFA (0,5 ml). Se agita la solución resultante a T.A. durante 2 h, después se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de DCM al 100% hasta el 100% de una solución de DCM/MeOH/ NH_4OH (80/10/1) durante 20 minutos, a continuación se mantiene esta composición durante 10 min más con un caudal de 25 ml/min, obteniéndose 0,060 g (64%) de 46b: RMN- H^1 (CD_3OD) δ = 1,51-1,78 (m, 6H), 2,30-2,56 (m, 11H), 2,61 (dd, 1H, J = 9, 8 Hz), 2,69-2,98 (m, 6H), 3,00-3,14 (m, 3H), 3,42 (dd, 1H, J = 12, 6 Hz), 3,58 (dd, 1H, J = 15, 3 Hz), 3,63-3,93 (m, 5H), 4,02 (m, 2H), 4,43 (bd, 1H, J = 12 Hz), 7,03-7,26 (m, 4H), 7,37-7,47 (m, 2H); RMN- C^{13} (CD_3OD) δ = 20,19, 21,54, 26,90, 28,05, 29,78, 30,37, 41,28, 42,34, 42,54, 43,52, 44,29, 47,16, 50,27, 52,30, 54,21, 55,72, 61,91, 125,38, 127,75, 128,40, 128,93, 130,11, 132,08, 133,77, 137,16, 138,32, 138,85, 171,40, 171,83; EM (ES+) m/z = 606 (M + H) $^+$.

paso 3 - Se agita a T.A. durante 16 h una solución de 46b (30 mg, 49,5 μ moles), piridina (0,5 ml) y Ac_2O (0,5 ml), a continuación se diluye con MeOH (2 ml). Se agita la mezcla resultante a T.A. durante 1 h, después se concentra y se

concentra por evaporación junto con tolueno. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de DCM del 100% DCM a una solución 1:1 de DCM y DCM/MeOH/ NH_4OH (80/10/1) durante 20 minutos con un caudal de 25 ml/min, de este modo se obtienen 22 mg (66%) del II-339; RMN- ^1H (CD_3OD) δ = 1,51-1,78 (m, 6H), 2,05 (s, 3H), 2,19 y 2,16 (2s, 3H), 2,28-2,55 (m, 8H), 2,60 (m, 1H), 2,73-2,96 (m, 5H), 3,04 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,55-3,90 (m, 7H), 4,43 (bd, 1H, J = 12 Hz), 4,71 (d, 2H, J = 15 Hz), 7,16 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), dos señales de protón quedan ocultas detrás de las señales del metanol deuterado; RMN- ^{13}C (CD_3OD) δ = 19,77, 21,12, 21,42, 21,66, 26,81, 27,59, 29,37, 29,95, 40,62, 40,85, 41,92, 42,08, 43,13, 44,82, 45,16, 46,74, 52,00, 53,78, 55,42, 61,05, 61,51, 125,37, 125,52, 127,90, 128,00, 128,46, 128,71, 129,71, 133,35, 135,46, 135,81, 136,21, 138,01, 142,38, 170,66, 171,42, 172,21, 176,17; EM (ES+) m/z 648 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 10

3-[4-(5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-3,5-dimetil-pirazol-1-il]-benzoato de metilo (II-390)



paso 1 - A una suspensión de ácido 3-hidrazinobenzico (1,52 g, 9,99 mmoles) (CAS # 38235-71-1) en agua (20 ml) y HOAc (20 ml) se le añade a T.A. el 50 (2 g, 9,99 mmoles, 5 obtenido con arreglo al procedimiento descrito en Org. Prep. Proc. Int. 2001, 34(4), 357-409). Se agita la mezcla resultante a T.A. durante 30 min y después se vierte sobre 400 ml de una mezcla 1:1 de agua enfriada con hielo y EtOAc. Se extrae la fase acuosa una vez con EtOAc. Se reúnen las fases 10 orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta que el extracto acuoso queda básico. Se secan las fases orgánicas (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se utiliza el residuo directamente sin más purificación ni caracterización. Al residuo disuelto en DCM (100 ml) se le 15 añade el trimetilsilildiazometano (5 ml de una solución 2M en hexano, 10 mmoles) a T.A. Se agita la mezcla resultante a T.A. durante 30 min, después se interrumpe la reacción añadiendo metanol. Se agita la mezcla a T.A. durante 30 min, después se concentra. Se purifica el residuo por 20 cromatografía a través de SiO₂, eluyendo con un gradiente de

hexano/EtOAc (hexano 100% durante 2 minutos, después un gradiente hasta el 20% de EtOAc durante 20 minutos que se mantiene durante 10 minutos más) con un caudal de 55 ml/min, obteniéndose 1,09 g (33%) de 52a: RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ = 1,59 (s, 9H), 2,48 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 7,54-7,64 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,09 (m, 1H); EM (ES+) m/z = 331 (M + H).

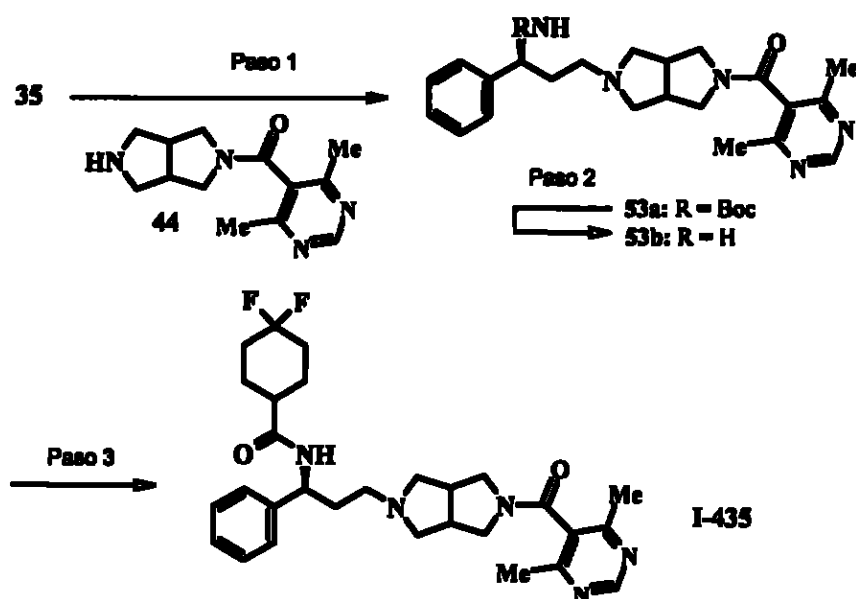
paso 2 - A una solución de 52a (1,088 g, 3,293 mmoles) en DCM (50 ml) y trietilsilano (5 ml) se le añade el TFA (5 ml). Se agita la mezcla resultante a T.A. durante 48 h, después se concentra, obteniéndose 0,9 g (99% del rendimiento teórico) de 52b: RMN- H^1 ($DMSO-d_6$) δ = 2,27 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 7,58 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,87-7,95 (m, 2H); EM (ES+) m/z = 502 (M + H)⁺.

paso 3 - A una solución de 42b (75 mg, 0,168 mmoles), 52b (51 mg, 0,185 mmoles), EDCI (39 mg, 0,201 mmoles), HOBT (31 mg, 0,201 mmoles) y DMF (1,5 ml) se le añade a T.A. la diisopropiletilamina (DIPEA, 0,15 ml, 0,839 mmoles). Se agita la mezcla resultante a T.A. durante 16 h, después se reparte entre EtOAc y agua. Se extrae la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se reúnen los extractos, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de DCM 100% (isocrática durante 1 min) hasta una solución 1:1 de DCM y DCM/MeOH/ NH_4OH (80/10/1) durante 20 minutos, después 2:8 durante 10 min con un caudal de 25 ml/min, de este modo se obtienen 66 mg (8% del rendimiento teórico) de II-390: RMN- H^1 (CD_3OD) δ = 1,45-1,78 (m, 6H), 2,04 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,31-2,53 (m, 9H), 2,53-2,73 (m, 2H), 2,77-2,97

(m, 3H), 3,58-3,78 (m, 6H), 3,84 (bd, 1H, $J = 10$ Hz), 3,94 (s, 3H), 4,42 (bd, 1H, $J = 12$ Hz), 7,16 (dd, 1H, $J = 6, 2$ Hz), 7,38 (1H, $J = 2$ Hz), 7,41 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,67 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,11 (m, 2H); RMN- C^{13} (CD_3OD) $\delta = 12,26, 12,99, 20,18, 24,54, 28,02, 29,76, 30,35, 41,25, 42,32, 43,54, 47,14, 50,28, 52,22, 53,43, 54,22, 55,24, 61,41, 61,90, 118,72, 127,55, 128,39, 130,09, 130,69, 131,13, 131,30, 133,24, 133,75, 136,62, 138,31, 140,79, 140,93, 142,75, 149,05, 166,81, 167,77, 171,82, 176,56$; EM (ES+) $m/z = 703$ ($M + H$)⁺.

Ejemplo 11

{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico (I-435)



15

paso 1 - A la mezcla de 35 (0,20 g, 0,82 mmoles, CAS 135865-78-0) y 44 (0,18 g, 0,75 mmoles) en DCM (10 ml) se le añade el triacetoxiborhidruro sódico (0,24 g, 1,12 mmoles) y se agita la solución resultante a T.A. durante 3 h. Se diluye

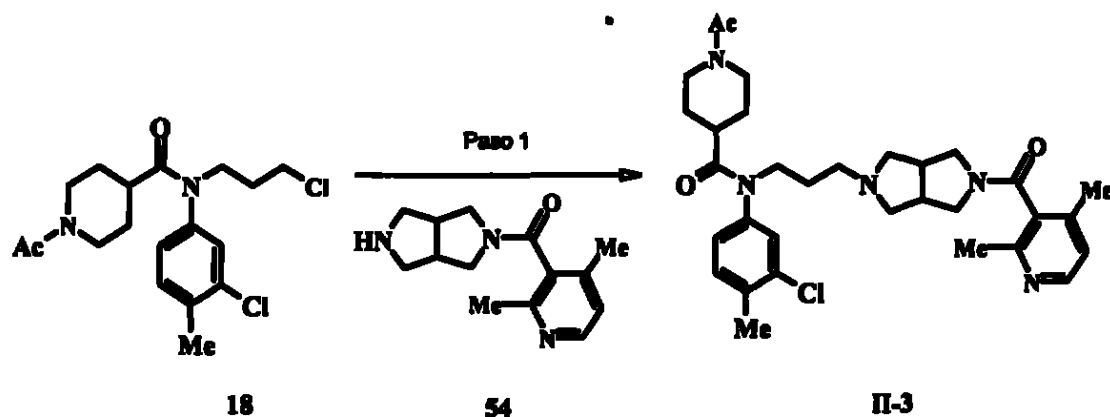
la mezcla con DCM y se lava con una solución saturada de NaHCO_3 . Se seca la capa orgánica (MgSO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con $\text{DCM}:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (140:10:1), de este modo se obtienen 0,29 g (80 %) de 53a: EM (ES+) $m/z = 480$ (M + H).

paso 2 - Se añade HCl metanólico (10 ml, 1,25 M) al 53a (0,29 g, 0,60 mmoles) y se calienta la mezcla a 50° C durante 2 h. Se concentra la mezcla con vacío, obteniéndose el 53b que se utiliza en el paso siguiente sin ninguna purificación adicional.

paso 3 - A una solución del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico (0,13 g, 0,78 mmoles) en tolueno (5 ml) se le añade el cloruro de tionilo (66 μl , 0,90 mmoles). Se calienta a reflujo durante 2 h. Se evaporan el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo y se diluye el cloruro de ácido residual con DCM (4 ml) y tolueno (2 ml). Se añade la solución del cloruro de ácido a una mezcla de 53b en una solución saturada de Na_2CO_3 (5 ml) y H_2O (3 ml) y se agita a T.A. durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con H_2O y se extrae con DCM. Se seca la capa orgánica (MgSO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con $\text{DCM}:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (120:10:1), de este modo se obtienen 0,16 g (50 %) de I-435: p.f. = 131,8-133,2 °C; EM (ES+) $m/z = 526$ (M + H).

Ejemplo 12

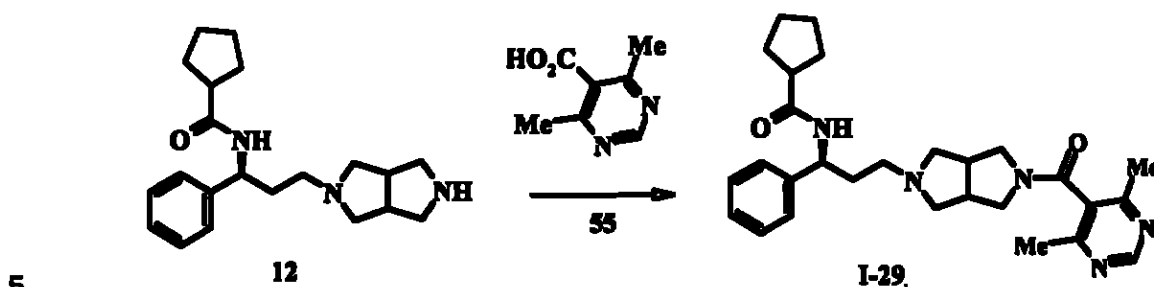
(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico (II-3)



A una solución de 18 (0,35 g, 1,15 mmoles), 54 (0,18 g, 0,76 mmoles) y MeCN (10 ml) se le añaden el K_2CO_3 (0,31 g, 2,30 mmoles) y el KI (0,25 g, 1,53 mmoles) y se calienta la solución resultante a reflujo durante una noche. Se enfría la
 10 mezcla, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos de EtOAc, se lavan con salmuera, se secan ($MgSO_4$) y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con DCM:MeOH: NH_4OH (150:10:1), de este modo se obtienen 0,25 g
 15 (57 %) de II-3: p.f. = 81,5-83,6 °C; RMN- H^1 (DMSO- d_6) δ = 1,3-1,6(m, 8H), 1,95 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,65-2,85 (m, 5H), 3,2-3,3 (m, 1H), 3,4-3,8 (m, 6H), 4,2-4,3 (d, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,15-7,25 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 8,3 (d, 1H); EM (ES+) m/z 580 (M + H); análisis
 20 elemental del $C_{32}H_{42}ClN_5O_3$. 0,3M CH_2Cl_2 : calculado C 65,78; hallado C 65,74; calculado H 7,38; hallado H 7,30; calculado N 12,07; hallado N 11,58.

Ejemplo 13

{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pi-rrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ci-clopentanocarboxílico (I-29)



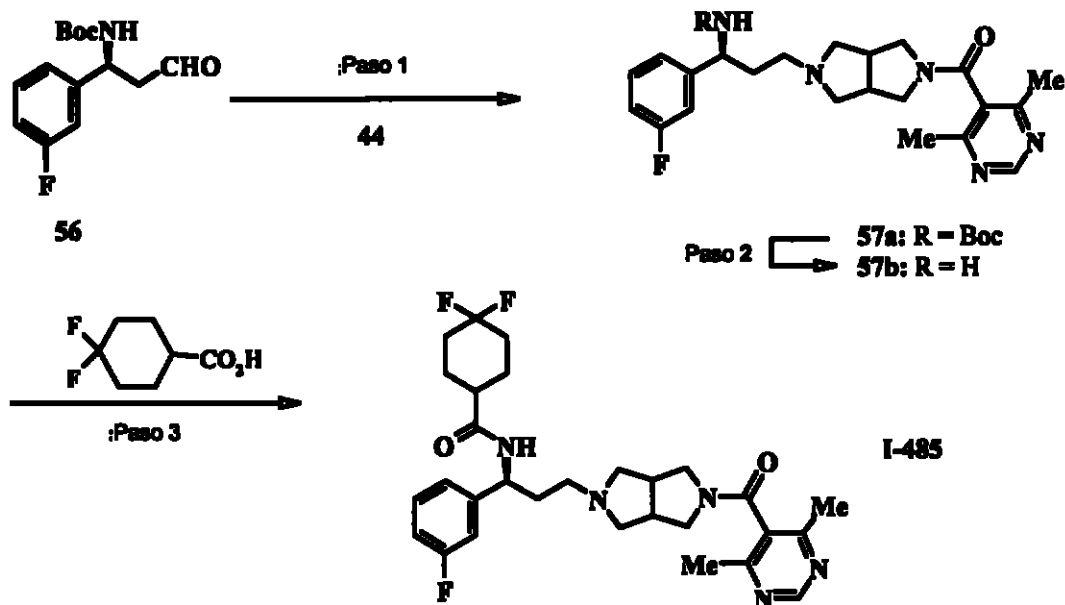
A una solución de 12 (0,24 g, 0,70 mmoles) en DCM (10 ml) se le añaden el ácido 4,6-dimetil-pirimidina-5-carboxílico (55, 0,12 g, 0,84 mmoles), EDCI (0,17 g, 0,91 mmoles), HOBT (0,12 g, 0,91 mmoles) y DIPEA (0,36 ml, 2,10 mmoles). Se agita la mezcla a T.A. durante 3 h. Se lava la mezcla reaccionante con una solución saturada de NaHCO₃ y se seca la capa orgánica (Na₂SO₄). Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO₂ eluyendo con DCM:MeOH:NH₄OH (150:10:1), de este modo se obtienen 0,27 g (81 %) de I-29: p.f. = 48,0-49,0 °C; EM (ES+) m/z = 476 (M + H); análisis elemental del C₂₈H₃₇N₅O₂. 0,2M CH₂Cl₂: calculad C 68,76; hallado C 68,61; calculado H 7,65; hallado H 7,51; calculado N 14,22; hallado N 14,28.

10

15

Ejemplo 14

20 {3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pi-rrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-(3-fluor-fenil)-propil}-amida del ácido (S)-4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico (I-485)



paso 1 - A una solución de 56 (562 mg, 2,1 mmoles, obtenido del modo descrito en WO2004/018425) y 44 (518 mg, 2,1 mmoles) en DCM (20 ml) que contiene HOAc (0,31 ml) se le

5 añade en 1 porción el NaBH(OAc)₃ (579 mg, 2,73 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 18 h a T.A. Se interrumpe la reacción por adición de una solución de K₂CO₃ al 10 % (20 ml) y se continúa la agitación durante 30 min. Se

10 extrae el producto dos veces con DCM (25 ml). Se reúnen los extractos, se secan (MgSO₄) y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con DCM/un 5% de MeOH (que contiene un 2% de NH₄OH), de este modo se obtienen 821 mg (79% del rendimiento teórico) de 57a en forma de espuma blanca: EM

15 (ES+) m/z = 498 (M+H)⁺.

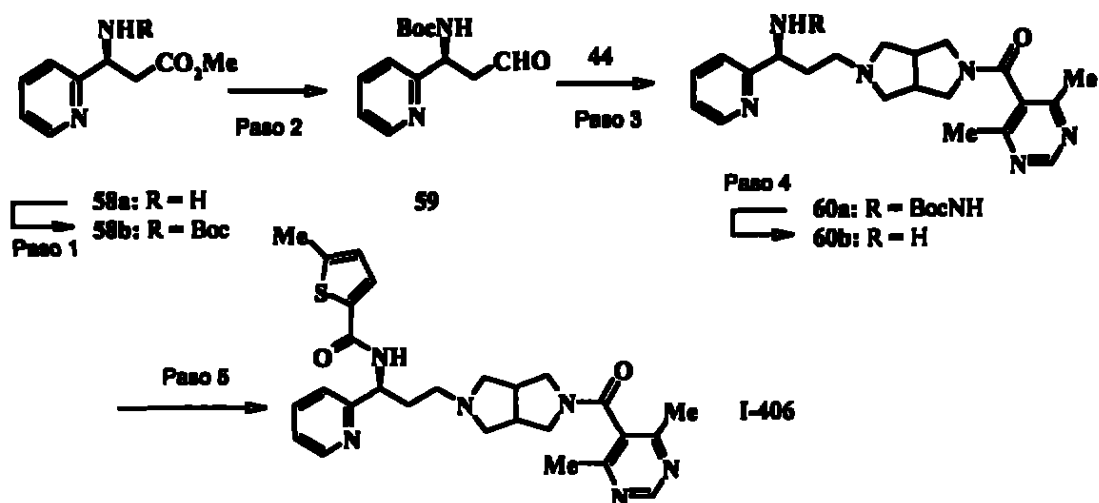
paso 2 - Se calienta a 65°C una solución de 57a (821 mg, 1,65 mmoles) disuelto en HCl 10 M en MeOH (40 ml) durante 2 h. Se evapora el MeOH a presión reducida y se reparte con precaución el residuo entre DCM (35 ml) y una solución de

K_2CO_3 al 20 %. Se extrae la capa acuosa con DCM (2 x 35 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4) y se concentran con vacío, obteniéndose 641 mg (98%) de 57b en forma de líquido viscoso: EM (ES+) $m/z = 398$ (M+H)⁺.

5 paso 3 - A una solución de 57b (98 mg, 0,25 mmoles) en DCM (4 ml) se le añade a T.A. el ácido 4,4-difluorciclohexanocarboxílico (49 mg, 0,30 mmoles). A la solución resultante se le añaden sucesivamente EDCI (61,4 mg, 0,32 mmoles), HOBT (43 mg, 0,32 mmoles) y DIPEA (0,13 ml, 0,74 mmoles). Se agita
10 la mezcla durante 4 h. Se lava la mezcla reaccionante con salmuera y se seca (Na_2SO_4), seguidamente se concentra con vacío. Se somete el producto en bruto a cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con DCM/un 7,5% de MeOH (que contiene un 2% de NH_4OH), de este modo se obtienen 113 mg
15 (84%) de I-485 en forma de espuma blanca: EM (ES+) $m/z = 544$ (M+H)⁺.

Ejemplo 15

{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-cl]pirrol-2-il]-1-piridin-2-il-propil}-amida del ácido 5-
20 metil-tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluoracético (I-406)



paso 1 - A una mezcla enfriada (0°) de Na_2CO_3 (418 mg, 3,95 mmoles) en THF:H₂O (2:1) se le añade en una porción el diclorhidrato del (S)-3-amino-3-piridin-2-il-propionato de metilo (58a, 200 mg, 0,79 mmoles; obtenido de modo similar al descrito para el isómero 3-piridilo en J. Org. Chem. 2002, 67, 7819). Se añade en 1 porción una solución de (BOC)₂O (189 mg, 0,86 mmoles) en THF (2 ml) y se agita la mezcla reaccionante a 0° C durante 1 h, después a T.A. durante 2 h.

Se extrae el producto con EtOAc (2 x 25 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (MgSO₄) y se concentran c n vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con DCM/un 5,0% de MeOH (que contiene un 2% de NH₄OH), de este modo se obtienen 157 mg (71%) de 58b en forma de líquido viscoso: EM (ES+) m/z = 281 (M+H)⁺.

paso 2 - A una solución de 58b (561 mg, 2,0 mmoles) en DCM (20 ml) enfriada a -78° se le añade por goteo el DIBAL-H (4,0 ml de una solución 1,0 M en DCM, 4,0 mmoles) a una velocidad tal que la temperatura se mantenga por debajo de -70° C. Pasada 1 h se interrumpe la reacción por adición de MeOH

(5 ml) y H_2O (1 ml) a -78°C , seguidamente se deja calentar a T.A. Se filtra la mezcla a través de un lecho de CELITE®. Se seca el líquido filtrado (Na_2SO_4) y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con DCM/un 6,0% de MeOH (que contiene un 2% de NH_4OH), de este modo se obtienen 416 mg (83%) de 59 en forma de líquido viscoso; EM (ES+) $m/z = 251$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

paso 3 - A una solución de 59 (220 mg, 0,88 mmoles) y 44 (215 mg, 0,88 mmoles) en DCM (10 ml) que contiene HOAc (0,13 ml) se le añade en 1 porción el $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (224 mg, 1,05 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 5 h. Se interrumpe la reacción añadiendo una solución de K_2CO_3 al 10 % (10 ml) y se agita durante 30 min más. Se extrae el producto con DCM (2 x 20 ml). Se reúnen los extractos, se secan (Na_2SO_4) y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con DCM/7,5% de MeOH (que contiene un 2% de NH_4OH), de este modo se obtienen 304 mg (72%) de 60a en forma de líquido viscoso: EM (ES+) $m/z = 479$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

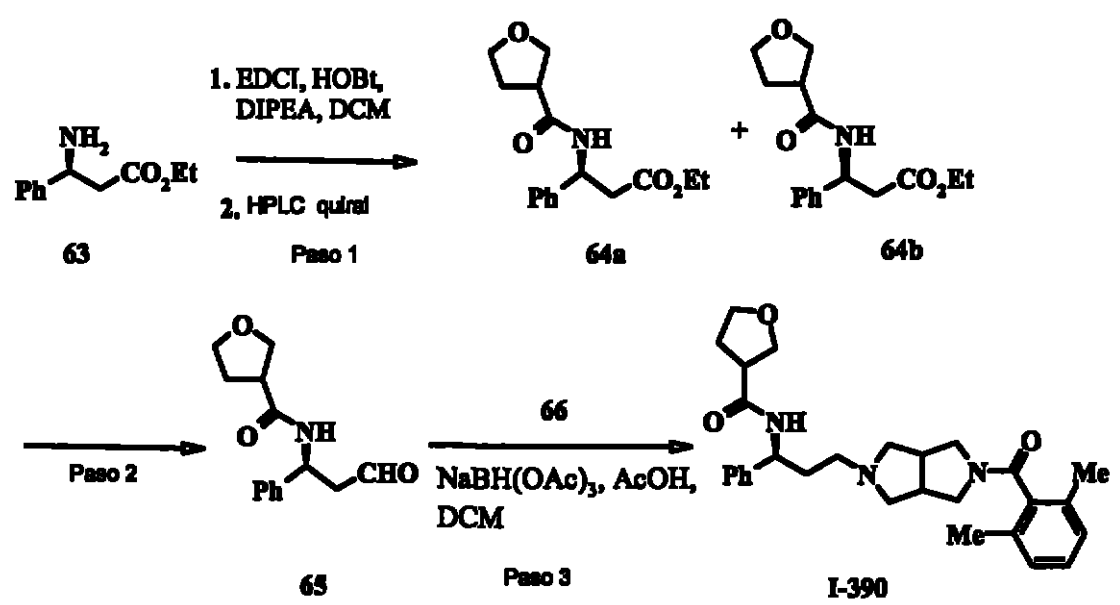
paso 4 - Se calienta a 65°C durante 2 h una solución de 60a (304 mg, 0,64 mmoles) en HCl 10 M y MeOH (10 ml). Se evapora el MeOH a presión reducida y se reparte con precaución el residuo entre DCM (35 ml) y una solución de K_2CO_3 al 20 % (20 ml). Se extrae de nuevo la fase acuosa con DCM (2 x 35 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4) y se concentran con vacío, obteniéndose 60b en forma

de líquido viscoso (254 mg), que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación: EM (ES+) m/z = 379 (M+H)⁺.

paso 5 - Al ácido 5-metil-2-tiofenocarboxílico (10,7 mg, 0,075 mmoles) y HOBt (1,0 ml de una solución 0,06 M en DCM:DMF = 9:1) se le añade la carbodiimida fijada sobre resina (81 mg) y se agita la mezcla durante 18 h. Se añade una solución de 60b (500 µl de una solución 0,1 M en DCM) y se continúa la agitación durante 18 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose I-406: EM (ES+) m/z = 503 (M + H)⁺.

Ejemplo 16

{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrólo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido (3S,3'S)-tetrahidro-furano-3-carboxílico (I-390)



15

paso 1 - A una mezcla de ácido tetrahidro-3-furoico (1,55 g, 13,34 mmoles) y clorhidrato del (S)-3-amino-3-fenilpropanoato de etilo (63, 3,06 g, 13,34 mmoles) en 50 ml de DCM se le añaden sucesivamente a T.A. el EDCI (3,42 g,

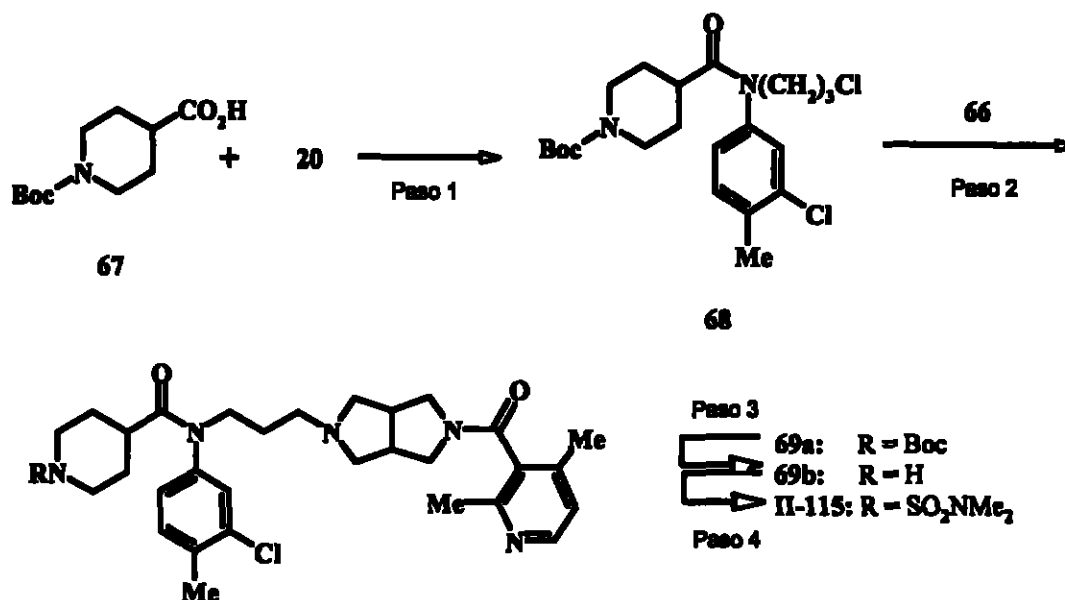
16,01 mmoles), HOBt (2,16 g, 16,01 mmoles) y DIPEA (11,62 ml, 66,74 mmoles). Se agita la mezcla durante una noche a T.A. Se lava la mezcla reaccionante con una solución de NaHCO_3 al 5 %, se seca (MgSO_4) y se concentra con vacío. Se purifica el
5 producto en bruto por HPLC preparativa empleando una columna Chiralcel OD-H y eluyendo con 2-propanol al 20 % en hexanos, de este modo se obtienen 1,5 g de (3S,3'S)-3-fenil-3-[(tetra-hidro-furano-3-carbonil)-amino]-propionato de etilo (64a): tiempo de retención: 14:71 min, p.f. = 84,6-85,9 °C, EM (ES+)
10 $m/z = 291 \text{ M}^+$.

paso 2 - Se enfría a -78°C una solución de DIBAL-H (1M en DCM, 7,5 ml, 7,5 mmoles) y se añade por goteo y con agitación sobre una solución de 64a (1,1 g, 3,7 mmoles) y DCM (20 ml) enfriada a -78 °C. Se prosigue la agitación durante 2
15 h a -78° C, después se añade por goteo a -78°C ácido clorhídrico 2N (1 ml) y se deja calentar la mezcla a T.A. Se añade más HCl 2N (20 ml), se separan las fases y se extrae la fase acuosa tres veces con DCM (3x). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO_4) y se concentran. Se purifica el
20 producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc/DCM (del 0 al 100% de EtOAc), de este modo se obtienen 0,33 g de 65: EM (ES+) $m/z = 248 \text{ (M + H)}^+$.

paso 3 - Se lleva a cabo del modo descrito en el pas 3 del ejemplo 14, obteniéndose el I-390: EM (ES+) $m/z = 476 \text{ (M + H)}^+$.
25

Ejempl 17

(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-dimetilsulfamoil-piperidina-4-carboxílico (I-115)



5

paso 1 - A una mezcla agitada de ácido Boc-isonipecó-
tico (67, 2,12 g, 9,22 mmoles), piridina (1,9 ml, 23,6
mmoles) y DCM (13 ml) se le añade en atmósfera de nitrógeno y
a T.A. el SOCl₂ (0,8 ml, 11 mmoles). Pasados 25 min se añade
10 por goteo una solución de 20 (2,21 g, 10,16 mmoles), TEA (4,5
ml, 32,33 mmoles) y DMAP (0,12 g, 0,92 mmoles) en DCM (16 ml)
y se continúa la agitación durante 72 h. Se añade por gote
HCl del 5% (20 ml), se separan las capas y se extrae la capa
acuosa tres veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se
15 secan (MgSO₄) y se concentran. Se purifica el producto en
bruto por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un

gradiente de EtOAc/hexanos (del 0 al 30%), de este modo se obtienen 2,2 g de 68: EM (ES+) $m/z = 451$ ($M + Na$)⁺.

paso 2 - A una solución de 68 (0,52 g, 1,2 mmoles) y 66 (0,3 g, 1,2 mmoles) en MeCN (30 ml) se le añade el K₂CO₃ (0,33 g, 2,4 mmoles) e yoduro potásico (0,22 g, 1,32 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante una noche. Se añade más 68 (0,2 g, 0,46 mmoles) y se continúa el calentamiento durante 6 h. Se añade una tercera parte alícuota de 68 (0,2 g, 0,46 mmoles) y se continúa la reacción durante 18 h más. Se enfría la mezcla a T.A., se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos de EtOAc, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄) y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con MeOH (que contiene un 10% de NH₄OH)/DCM (del 0 al 4%), de este modo se obtienen 0,244 g de 69a: EM (ES+) $m/z = 637$ ($M + H$)⁺.

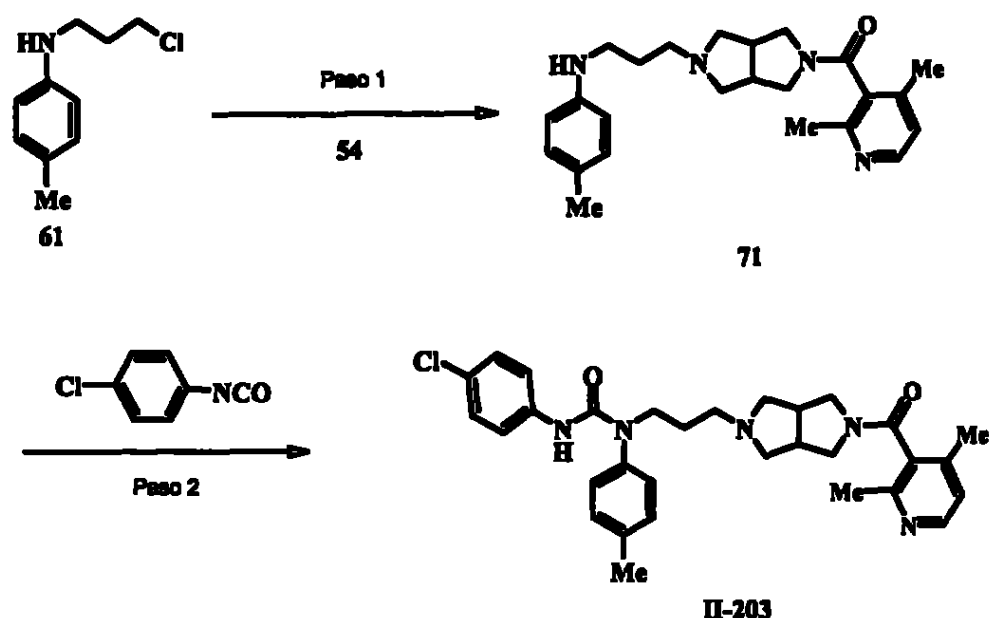
paso 3 - Al 69a (0,24 g, 0,37 mmoles) disuelto en DCM (9 ml) se le añade el TFA (1 ml) y se agita la mezcla a T.A. durante una noche. Se evaporan los disolventes, se suspende el residuo en tolueno y se vuelve a concentrar (2x). Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con MeOH (que contiene un 10% de NH₄OH)/DCM (del 0 al 7%), de este modo se obtienen 0,194 g de 69b: MS (ES+) $m/z = 537$ ($M + H$)⁺.

paso 4 - A una solución de 69b (0,019 g, 0,035 mmoles) y DIPEA (0,02 ml, 0,105 mmoles) en 1 ml de DCM se le añade a T.A. el cloruro de dimetilsulfamóilo (0,01 g, 0,07 mmoles) y se agita la mezcla durante una noche a T.A. Se concentra la

mezcla reaccionante con vacío y se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose II-115: EM (ES+) $m/z = 644$ ($M + H$)⁺.

Ejemplo 18

3-(4-cloro-fenil)-1-{3-[(3aS,6aR)-5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-1-p-tolil-urea (II-203)



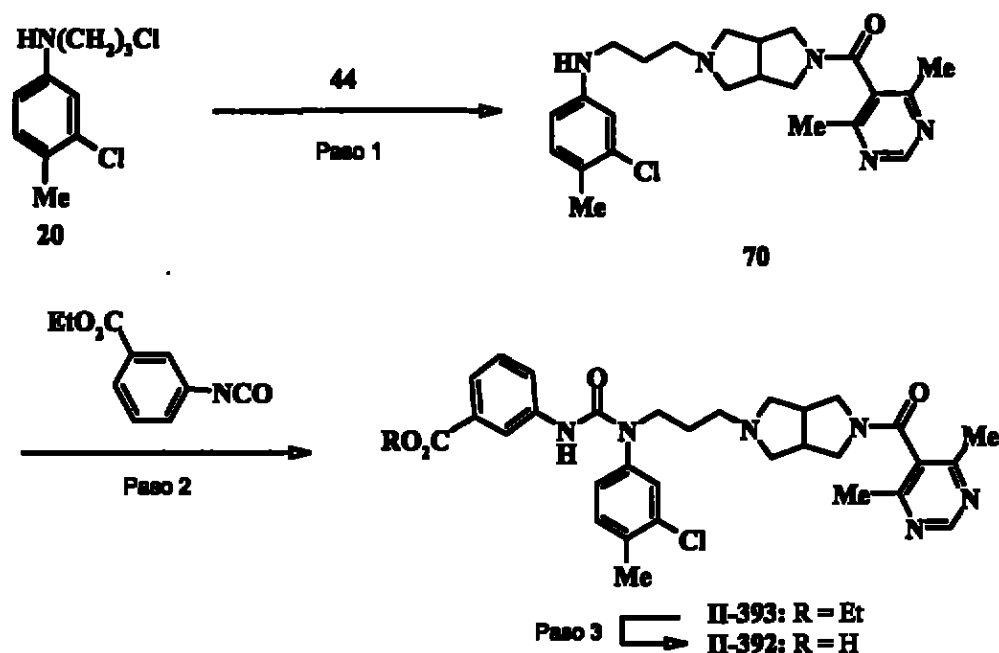
paso 1 - A una solución de 61 (0,20 g, 1,13 mmoles) y 54 (0,18 g, 0,75 mmoles) en MeCN (10 ml) se le añaden K_2CO_3 (0,20 g, 1,51 mmoles) e yoduro potásico (0,18 g, 1,13 mmoles) y se calienta la solución resultante a reflujo durante una noche. Se enfría la mezcla, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos de EtOAc, se lavan con salmuera, se secan ($MgSO_4$) y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (DCM:MeOH: $NH_4OH = 130:10:1$), obteniéndose 0,16 g (54%) de 71: EM (ES+) $m/z = 393$ ($M + H$).

paso 2 - A una solución de 71 (0,16 g, 0,41 mmoles) en DCM (5 ml) se le añaden el 1-cloro-4-isocianato-benceno (0,09

g, 0,62 mmoles) y TEA (0,13 ml, 0,91 mmoles). Se mantiene la mezcla en agitación a T.A. durante 2 h, después se diluye con DCM y se lava con agua. Se seca la capa orgánica (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por 5 cromatografía de columna flash a través de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH} = 200:10:1$), obteniéndose 0,19 g (rendimiento: 83 %) de II-203: p.f. = 60,5-62,5 °C, EM (ES+) m/z = 546 (M + H).

Ejemplo 19

10 3-(3-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-ureido)-benzoato de etilo; compuesto con ácido trifluor-
acético (II-393) y ácido 3-(3-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-
15 c]pirrol-2-il]-propil}-ureido)-benzoico (II-392)



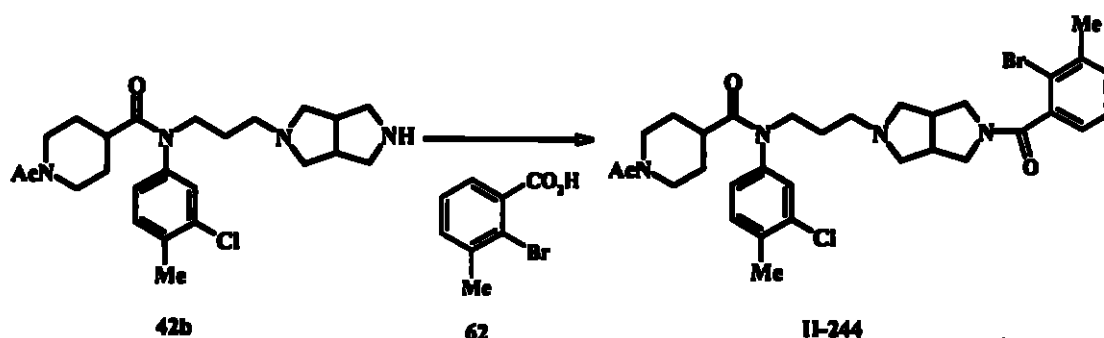
paso 1 - A una solución de 20 (1,77 g, 8,12 mmoles) y 44 (2,0 g, 8,12 mmoles) en MeCN (10 ml) se le añaden NaHCO_3

(1,36 g, 16,24 mmoles) y KI (1,34 g, 8,12 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a reflujo durante una noche. Se enfría la mezcla, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos de EtOAc, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄) y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con MeOH (que contiene un 10% de NH₄OH)/DCM (del 0 al 4%), obteniéndose 2,7 g de 70: EM (ES+) m/z 428 (M + H)⁺.

pasos 2 y 3 - Se agita una solución de 3-isocianatobenzoato de etilo y 70 y THF durante una noche a T.A. Se evapora el disolvente, obteniéndose el II-393 que puede purificarse por cromatografía a través de SiO₂. Se disuelve el producto en bruto en MeOH (1 ml) y se trata con una solución de NaOH al 10 % (en exceso). Se agita la mezcla reaccionante durante una noche a T.A. Se acidifica la mezcla reaccionante con TFA, se evaporan los disolventes, se disuelve el producto en bruto en MeOH al 5 % en DCM, se filtra y se concentra, obteniéndose el ácido carboxílico II-392: EM (ES+) m/z = 591 (M + H)⁺.

Ejemplo 20

20 {3-[5-(2-bromo-3-metil-benzoil)-hexahidro-pirrólo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico (II-244)

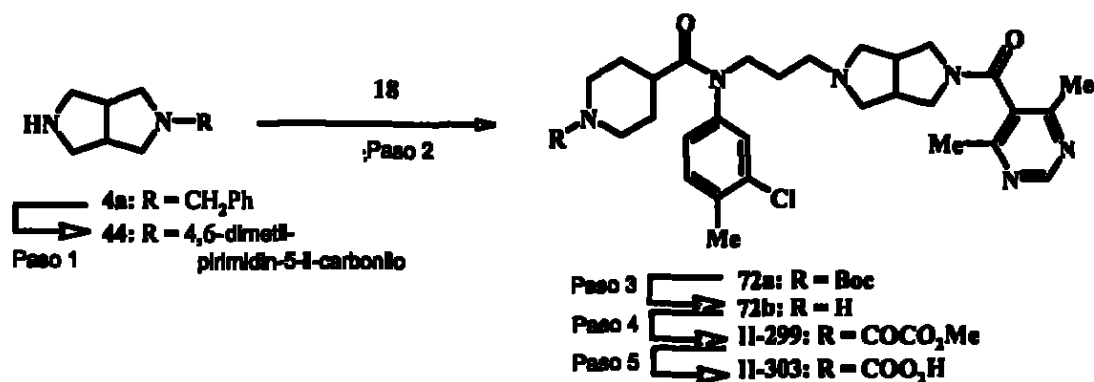


304

Se agita durante 18 h una mezcla de ácido 2-bromo-3-metil-benzoico (62, 0,016 g, 0,075 mmoles), carbodiimida fijada sobre resina (0,078 g, 0,15 mmoles) y HOBT (0,012 g, 0,085 mmoles) en DCM:DMF (1 ml, 10:1). Se añade una solución de 42b (0,022 g, 0,05 mmoles) y DIPEA (0,03 ml, 0,17 mmoles) en DCM (1 ml). Se continúa la agitación durante 24 h, se filtra la resina y se lava con DMF (1 ml) y dos veces con DCM (1 ml). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose el II-244: EM (ES+) m/z = 644 (M + H)⁺.

Ejemplo 21

sal clorhidrato del ácido [4-((3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-carbamoil)-piperidin-1-il]-oxo-acético (II-303)



paso 1 - A una mezcla de ácido 4,6-dimetil-pirimidina-5-carboxílico (0,85 g, 5,58 mmoles, T. J. Kress y c l., Heterocycles 1994, 38, 1375) y 4a (1,13 g, 5,58 mmoles, C. J. Ohnmacht y col., J. Heterocycl. Chem. 1983, 20, 321) en DCM (25 ml) se le añade sucesivamente a T.A. EDCI (1,43 g, 6,7 mmoles), HOBT (0,9 g, 6,7 mmoles) y DIPEA (3,9 ml, 22,34

mmoles) y se agita la mezcla durante una noche a T.A. Se lava la mezcla reaccionante con una solución de NaHCO_3 al 5 %, se seca (MgSO_4) y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con MeOH (que contiene un 10% de NH_4OH)/ DCM (del 0 al 4%), de este modo se obtienen 1,5 g de (5-bencil-hexahidro-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il)-(4,6-dimetil-pirimidin-5-il)-metanona: EM (ES+) $m/z = 337$ ($M + H$)⁺. A una solución de la amida del paso anterior (1,5 g, 4,45 mmoles) en MeOH (50 ml) se le añade formiato amónico (2,81 g, 44,58 mmoles). Se humecta previamente paladio sobre carbón con MeOH y se añade lentamente y se calienta la mezcla a reflujo durante 8h. Se separa el catalizador por filtración y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con MeOH (que contiene un 10% de NH_4OH)/ DCM (del 0 al 4%), de este modo se obtienen 0,941 g de 44b: EM (ES+) $m/z = 247$ ($M + H$)⁺.

paso 2 - A una solución de 18 (0,6 g, 1,39 mmoles) y 44 (0,31 g, 1,27 mmoles) en MeCN (20 ml) se le añaden la DIPEA (0,44 ml, 2,54 mmoles) y el KI (0,23 g, 1,39 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante una noche. Se enfría la mezcla, se diluye con agua y se extrae con EtOAc . Se reúnen los extractos de EtOAc , se lavan con salmuera, se secan (MgSO_4) y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con MeOH (que contiene un 10% de NH_4OH)/ DCM (del 0 al 4%), de este modo se obtienen 0,347 g de 72a: EM (ES+) $m/z = 639$ ($M + H$)⁺.

pas 3 - A una solución de 72a en DCM (9 ml) se le añade el TFA (1 ml) y se agita la mezcla a T.A. durante una noche. Se evaporan los disolventes y se suspende el residuo en tolueno y se vuelve a concentrar (2x). Se purifica el
5 residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (que contiene un 10% de NH_4OH) (del 0 al 4% de MeOH), de este modo se obtienen 0,347 g de 72b: EM (ES+) $m/z = 539$ ($M + H$)⁺.

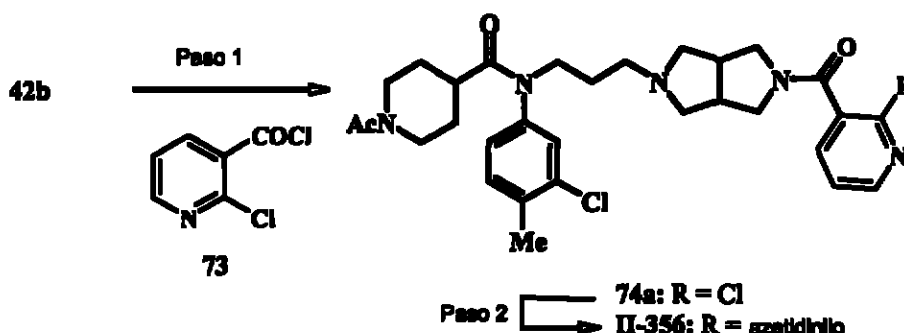
paso 4 - A una mezcla de 72b (0,3 g, 0,55 mmoles) y
10 cloruro de metil-oxalilo (0,057 ml, 0,61 mmoles) en DCM (5 ml) se le añade a T.A. la DIPEA (0,145 ml, 0,83 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante una noche a T.A., después se lava con una solución de NaHCO_3 al 5 %, se extrae de nuevo con DCM (5x), se seca (MgSO_4) y se concentra con
15 vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con MeOH (que contiene un 10% de NH_4OH)/DCM (del 0 al 4%), de este modo se obtienen 0,304 g de II-299: p.f. = 60,3-62 °C; análisis elemental del $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{ClN}_6\text{O}_5$ (que contiene 0,15 moles de CH_2Cl_2):
20 calculado C 60,53; H, 6,53; N, 13,17; hallado C 60,59; H, 6,49; N, 12,99; MS (ES+) $m/z = 625$ ($M + H$)⁺.

paso 5 - A una solución de II-299 (0,194 g, 0,31 mmoles) en MeOH (3 ml) se le añade una solución de NaOH (0,019 g, 0,47 mmoles) en agua (1 ml). Se agita la mezcla
25 durante una noche a T.A. Se evaporan los disolventes con una corriente de nitrógeno, se disuelve el residuo de nuevo en MeOH, se acidifica con HCl (solución 1M en éter de etilo), se agita durante 15 min a T.A., seguidamente se concentra c n

vacío. Se disuelve el residuo en DCM, se agita durante 15 min y se filtra para eliminar el NaCl. Se añade ciclohexano y se separa una fase aceitosa. Se decantan los disolventes y se seca el producto con vacío, obteniéndose 0,12 g de II-303:
 5 p.f. = 172,4-175,2° C; análisis elemental del $C_{31}H_{39}ClN_5O_5$ (que contiene 1 mol de HCl y 0,55 moles de CH_2Cl_2), calculado: C, 54,58; H, 5,97; N, 12,10; hallado: C, 54,66; H, 5,88; N, 12,03; MS (ES+) m/z = 611 (M + H) ⁺.

Ejemplo 22

10 {3-[5-(2-azetidín-1-il-piridina-3-carbonil)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico (II-356)

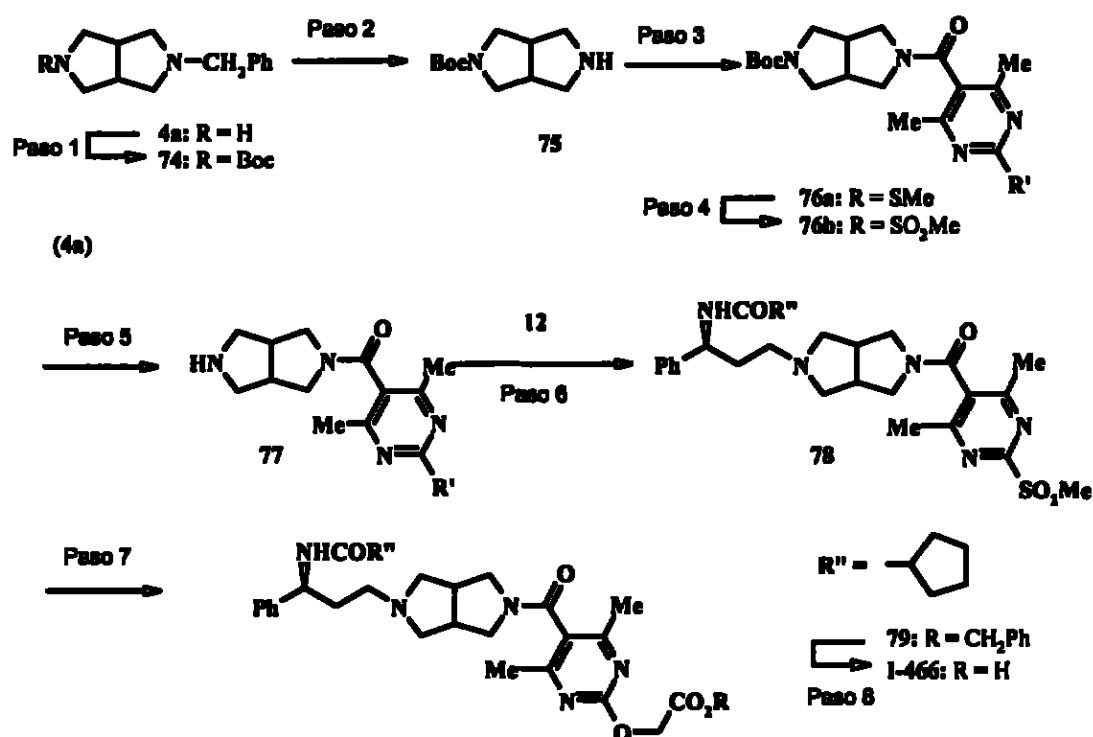


A una mezcla de 42b (0,063 g, 0,138 mmoles) y cloruro
 15 de 2-cloronicotinoílo (73, 0,027 g, 0,15 mmoles) en DCM (3 ml) se le añade a T.A. la DIPEA (0,05 ml, 0,27 mmoles). Se agita la mezcla durante una noche a T.A. y se evapora el disolvente. El residuo obtenido contiene el 74a y se trata con una solución de azetidina (0,1 ml, exceso) en THF (2 ml).
 20 Se calienta la mezcla reaccionante a 80° C con agitación durante 4 h. Se enfría la mezcla reaccionante a T.A. y se evaporan los disolventes con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice

eluyendo con MeOH (que contiene un 10% de NH_4OH)/DCM (del 0 al 4%). Se disuelve el material recuperado en DCM y se añade ciclohexano, de ello resulta la separación de un aceite. Se decantan los disolventes y se seca el producto con vacío, obteniéndose 0,045 g de II-356: p.f. = $72,9-74^\circ\text{C}$; análisis elemental del $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{ClN}_5\text{O}_3$ (que contiene 0,5 moles de C_6H_{12} y 0,5 moles de H_2O), calculado: C 65,69; H 7,66; N 12,77; hallado: C 65,99; H 7,47; N 12,61; EM (ES+) $m/z = 607 (\text{M}+\text{H})^+$.

Ejemplo 23

- 10 ácido (5-{(5-[(S)-3-(ciclopentanocarbonil-amino)-3-fenil-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil}-4,6-dimetil-pirimidin-2-iloxi)-acético; compuesto con ácido tri-fluor-acético (I-466)



- 15 paso 1 - Se añade a T.A. una solución de $(\text{BOC})_2\text{O}$ (15,7 g, 72 μmoles) en THF (20 ml) a una solución de 4a (12g, 59,3 μmoles) en THF (100 ml), se agita la solución resultante

durante 18 h y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en EtOAc (100 ml) y se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaHCO_3 (25 ml), ácido cítrico 1M (25 ml) y salmuera (1x25 ml), se seca (MgSO_4) y se concentra con vacío.

5 Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc al 10 % en DCM, de este modo se obtienen 11,7 g (65%) de 74: RMN- ^1H (CDCl_3) δ = 1,46 (s, 9H), 2,37-2,40 (m, 2H), 2,62-2,68 (m, 2H), 2,76-2,79 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,51-3,57 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 7,23-7,31
10 (m, 5H); EM (ES+) m/z = 303 ($M + H$) $^+$.

paso 2 - Se añade el hidróxido de paladio (0,1 g) a una solución de 74 (1,0 g, 3,3 mmoles) en EtOH (50 ml). Se hidrogena la solución a presión atmosférica durante una noche y se filtra a través de un lecho de CELITE®. Se concentra la
15 solución resultante con vacío, obteniéndose 0,6 g (85%) de 75: EM (ES+) m/z = 213 ($M + H$) $^+$.

paso 3 - Se agita a 65°C durante una noche una solución de 75 (0,6 g, 2,82 mmoles), cloruro de dimetilsulfamóilo (0,3 ml, 2,82 mmoles), ácido 4,6-dimetil-2-metilsulfanil-pirimi-
20 dina-5-carboxílico (0,56 g, 2,82 mmoles), N,N-dimetilbutilamina (1,16 ml, 8,4 mmoles) y DMAP (34 mg, 0,000282 moles) en DMF (5 ml). Se elimina la DMF con vacío. Se disuelve el residuo en EtOAc (30 ml), se lava con una solución saturada de NaHCO_3 (25 ml), ácido cítrico 1M (25 ml) y salmuera (25
25 ml), se seca (MgSO_4) y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de SiO_2 eluyendo con MeOH al 20% en DCM, de este modo se obtienen 0,6 g (54%) de 76a: EM (ES+) m/z = 393 ($M + H$) $^+$.

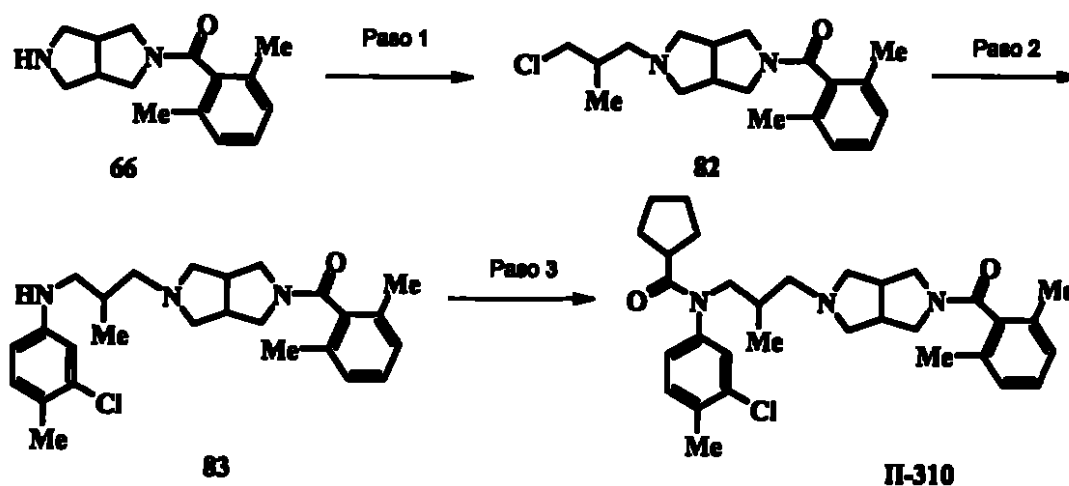
- paso 4 - Se enfría a 0°C una solución de 76a (1 g, 2,54 mmoles) en DCM (15 ml) y se le añade en porciones el MCPBA (1,3 g, 7,6 mmoles). Se prosigue la agitación durante 2 h. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM (15 ml), se lava con una solución saturada de NaHCO₃ (25 ml), salmuera (25 ml), se seca (MgSO₄) y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con MeOH al 10 % en CH₂Cl₂, de este modo se obtienen 0,34g (31%) de 76b: EM (ES+) m/z = 425 (M + H)⁺.
- 10 paso 5 - Se disuelve el carbamato 76b (0,12 g, 0,00028 moles) en TFA al 50% en DCM (5 ml) y se agita a T.A. durante 1 h. Se eliminan los disolventes con vacío y se seca el residuo con vacío durante 5 h a 40°C, obteniéndose 0,12 g de 77: EM (ES+) m/z = 325 (M + H)⁺.
- 15 paso 6 - Se añade la (3-oxo-1-fenil-propil)-amida del ácido ciclopentanocarboxílico (12, 0,41 g, 1,68 mmoles) a una solución de 77 sal TFA (0,51 g, 1,18 mmoles) en DCM (5 ml) y se añade el NaBH(OAc)₃ (0,35 g, 1,65 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a T.A. durante 18 h, se diluye con EtOAc
- 20 (25 ml), se lava con una solución saturada de NaHCO₃ (25 ml), salmuera (25 ml), se seca (MgSO₄) y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con MeOH al 10 % en DCM, de este modo se obtienen 0,4 g (61%) de 78: EM (ES+) m/z = 554
- 25 (M + H)⁺.
- paso 7 - A una mezcla de 78 (0,14 g, 2,51 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,16 g, 5,0 mmoles) en DMF (2 ml) se le añade glicolato de bencilo (0,05 g, 3 mmoles) y se agita la mezcla

resultante a 70° C durante 8 h. Se elimina la DMF c n vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10 % en DCM, de este modo se obtienen 0,1g (62%) de 79: EM (ES+) m/z = 640 (M + H)⁺.

- 5 paso 8 - Se añade paladio sobre carbón (20 mg) a una solución de 79 (0,1 g, 0,15 mmoles) en EtOH (20 ml). Se hidrogena la solución a presión atmosférica durante una noche y se filtra a través de un lecho de CELITE®. Se concentra la solución resultante con vacío, obteniéndose 78 mg (91%) de I-
10 466: p.f. = 117,3-119,0° C; EM (ES+) m/z = 550 (M + H)⁺.

Ejemplo 24

(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) - hexahidro-pirrol-2-il] - 2-metil-propil} - amida del ácido ciclopentanocarboxílico (II-310)



- 15 paso 1 - Se añaden el 1-bromo-3-cloro-2-metil-propano (0,17 ml, 1,45 mmoles) y la TEA (0,24 ml, 1,71 mmoles) a una solución de (2,6-dimetil-fenil) - (hexahidro-pirrol-2-il) - metanona (66, 358 mg, 1,47 mmoles) en DMF (6 ml).
20 Se agita la mezcla durante una noche a T.A. Se añade agua y se extrae la mezcla con DCM. Se seca la capa orgánica

(Na_2SO_4) y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO_2 (gel de sílice) eluyendo con un gradiente DCM: MeOH: NH_4OH (de 98:1,4:0,14 a 96:3,5:0,35 durante 40 min.), de este modo se obtiene el 82 (224 mg, 46%); EM (LCMS) $m/z = 335$ (M + H).

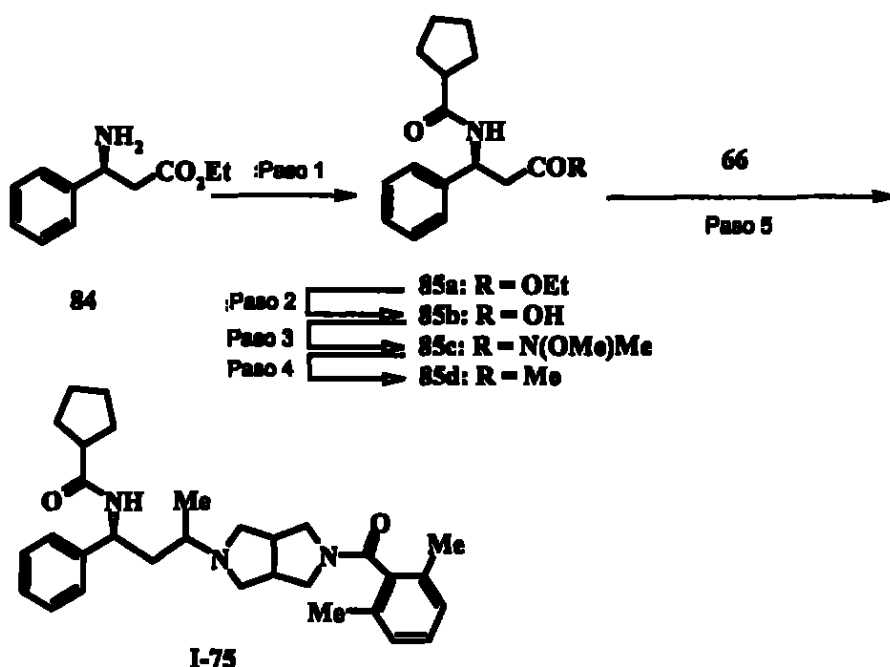
paso 2 - A una solución de 82 (224 mg, 0,67 mmoles) en DMF (3 ml) se le añaden el KI (120 mg, 0,72 mmoles), la 3-cloro-4-metil-fenilamina (105 mg, 0,74 mmoles) y la DIPEA (0,12 ml, 0,69 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 80° C durante 4 h. Se deja enfriar la mezcla a T.A., se diluye con agua y se extrae con DCM. Se reúnen los extractos de DCM, se secan (Na_2SO_4) y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con una mezcla de CH_2Cl_2 : MeOH: NH_4OH (99:0,7:0,07), de este modo se obtiene el 83 (146 mg, 49%) en forma de sólido blanco mate: EM (LCMS) $m/z = 440$ (M + H).

paso 3 - Se añaden el cloruro de ciclopentanocarbonilo (0,07 ml, 0,06 mmoles) y la DIPEA (0,02 ml, 0,11 mmoles) a una solución de 83 (28,5 mg, 0,06 mmoles) en tolueno (1 ml). Se agita la solución resultante a 50° C durante 1 hora. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con DCM. Se reúnen los extractos de DCM, se secan (Na_2SO_4) y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de DCM: MeOH: NH_4OH (de 99:0,7:0,07 a 96:3,5:0,35 durante 50 min.), de este modo se obtiene el II-310 (14 mg, 40%): RMN- ^1H (CDCl_3) $\delta = 0,9$ (d, 3H), 1,35-1,45 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,6-1,85 (m, 5), 2,1-2,5 (m, 15H),

2,65-2,9 (m, 3H), 3,22-3,3 (m, 1H), 3,4-3,9 (m, 4H), 6,95-7,4 (m, 3H), 7,1-7,3 (m, 3H); EM (ES+) m/z = 536 (M + H).

Ejemplo 25

{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-5 c]pirrol-2-il]-1-fenil-butil}-amida del ácido ciclopentano-carboxílico (I-75)



pasos 1 y 2 - A una solución del clorhidrato del (S)-3-amino-3-fenilpropanoato de etilo (84, 5,0 g, 21,76 mmoles) en 10 H₂O (50 ml), una solución saturada de Na₂CO₃ (50 ml), DCM (50 ml) y tolueno (20 ml) se le añade el cloruro del ácido ciclopentilcarboxílico (2,9 ml, 23,93 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante una noche a T.A. Se extrae la mezcla con DCM y se seca la capa orgánica (MgSO₄), se filtra 15 y se concentra con vacío. Se vuelve a disolver el residuo que contiene el 85a en H₂O (50 ml) y se le añaden THF (50 ml) y LiOH.H₂O (2,73 g, 65,06 mmoles). Pasadas 3 h se lava la mezcla con éter. Se acidifica la fase acuosa con HCl 2N y se

extrae con EtOAc. Se seca la capa orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose 5,56 g (97%) de 85b; RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 1,5-1,65(m, 2H), 1,65-1,95 (m, 6H), 2,55 (t, 1H), 2,8-3,0 (qd, 2H), 5,4-5,5 (m, 1H), 6,4-6,45 (d, 1H), 7,2-7,45 (m, 5H).

paso 3 - Se añaden el clorhidrato de la N,O-dimetilhidroxilamina (0,92 g, 9,50 mmoles), el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (3,61 g, 9,50 mmoles) y la DIPEA (5,5 ml, 31,68 mmoles) a una solución de 85b (2,07 g, 7,92 mmoles) en DCM (80 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante una noche a T.A., se vierte sobre una solución 2N de NaOH y se agita durante 10 min. Se lava la fase orgánica con H₂O, HCl 2N y salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO₂ eluyendo con n-hexano:EtOAc (1:2), de este modo se obtienen 1,24 g de 85c (rendimiento: 51 %); RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 1,55-1,65(m, 2H), 1,65-1,95 (m, 6H), 2,65 (q, 1H), 2,8 (dd, 1H), 3,1 (s, 3H) 3,1-3,2 (dd, 1H), 3,45 (s, 3H), 5,43 (m, 1H), 7,15-7,45 (m, 5H), 7,4 (d 1H).

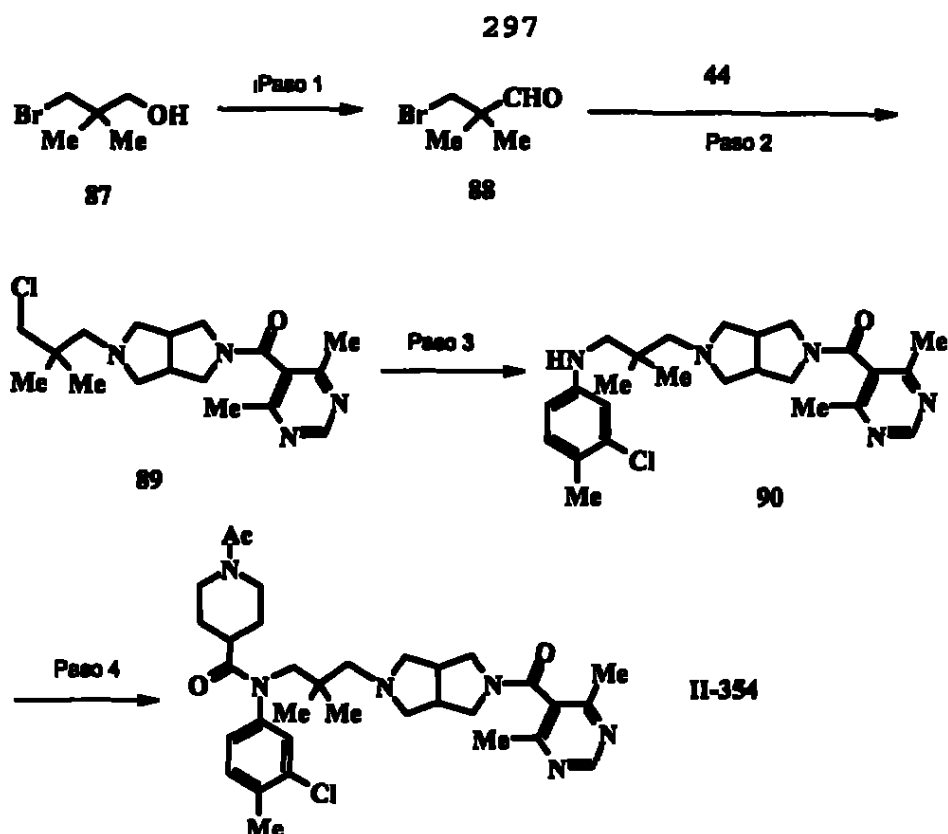
paso 4 - A una solución de 85c (1,06 g, 3,50 mmoles) en THF (15 ml) se le añade por goteo a -78 °C el MeMgCl (3,7 ml, 3M en THF). Se calienta la mezcla a T.A. durante 3 h y se agita a T.A. durante una hora más. Se interrumpe la reacción con K₂HPO₄ 1N y se extrae con Et₂O. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de

SiO₂ eluyendo con n-hexano:EtOAc (1:1), de este modo se obtienen 0,89 g (98%) del 85d.

paso 5 - A una solución de (2,6-dimetil-fenil)-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-metanona (66, 0,12 g, 0,52 mmoles) en DCM (7 ml) y THF (7 ml) se le añade la (3-oxo-1-fenil-butil)-amida del ácido ciclopentanocarboxílico (85d, 0,15 g, 0,57 mmoles). Se añade el tetraisopropóxido de titanio (0,34 ml, 1,15 mmoles) a la mezcla. Después de 30 min se añade el NaBH(OAc)₃ (0,16 g, 0,78 mmoles) y se agita la mezcla a T.A. durante 4 h. Se añade una solución saturada de NaHCO₃ a la mezcla y se agita durante 10 min. Se extrae la mezcla con DCM y se seca la capa orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (SiO₂) eluyendo con DCM:MeOH:NH₄OH (150:10:1), de este modo se obtiene el I-75: EM (ES+) m/z = 488 (M + H); análisis elemental del C₃₁H₄₁N₃O₂·0,3M H₂O): calculado C 75,51; hallado C 75,53; calculado H 8,50; hallado H 8,29; calculado N 8,52; hallado N 8,53.

Ejemplo 26

20 (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2,2-dimetil-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico (II-354)



- paso 1 - Se añade el reactivo de Dess-Martin (1,12 g, 2,64 mmoles) a una solución de 3-bromo-2,2-dimetil-propan-1-ol (87, 0,37 ml, 3,00 mmoles) en DCM (20 ml) mantenida a 0° C. Se agita la mezcla reaccionante a 0° C durante 1 h. Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla reaccionante a T.A. durante 30 min más. Se añade Et₂O (40 ml) y se vierte la mezcla sobre 20 ml de una mezcla 9:1 de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃.
- Se agita la mezcla hasta obtener una solución transparente (10 minutos). Se separan las capas y se lava la capa de Et₂O con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2x) y agua (2x). Se seca la capa orgánica (Na₂SO₄) y concentra, obteniéndose el 88 (393 mg). Se utiliza el producto en bruto sin más purificación para el paso siguiente.

paso 2 - Se trata una solución de 3-bromo-2,2-dimetil-propionaldehído (88, 393 mg, 23,8 mmoles) y 44 (620 mg, 25,2 mmoles) en DCM (6 ml) con HOAc (0,2 ml, 34,9 mmoles) y NaBH(OAc)₃ (530 mg, 25,0 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 2 h a T.A. y después se interrumpe la reacción por adición de NaOH acuoso (2 M, 2,4 ml, 0,48 mmoles). Se extrae la mezcla con DCM. Se reúnen los extractos de DCM, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂: MeOH: NH₄OH (de 99:0,7:0,07 a 96:3,5:0,35 durante 50 min.), de este modo se obtiene el 89 (95 mg, 10%): EM (LCMS) m/z = 397 (M + H).

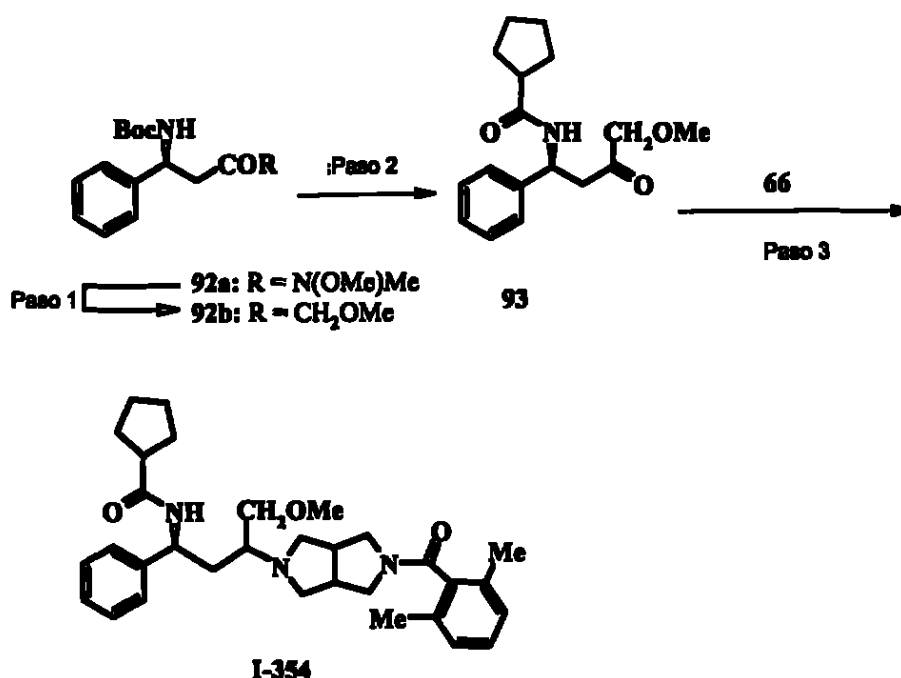
paso 3 - Se trata una solución de 89 (95 mg, 0,24 mmoles) en MeCN (1 ml) con 3-cloro-4-metil-fenilamina (76 mg, 0,53 mmoles) y TEA (0,035 ml, 0,25 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 50° C durante una noche. Se deja enfriar la mezcla a T.A., se diluye con agua y se extrae con DCM. Se reúnen los extractos de CH₂Cl₂, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂: MeOH: NH₄OH (de 99:0,7:0,07 a 96:3,5:0,35 durante 50 min.), de este modo se obtiene el 90 (25 mg, 23%): EM (LCMS) m/z = 456 (M + H).

paso 4 - Se añaden el cloruro de 1-acetil-piperidina-4-carbonilo (24 mg, 0,13 mmoles) y la TEA (0,02 ml, 0,14 mmoles) a una solución de 90 (25 mg, 0,054 mmoles) en DCM (2 ml). Se agita la solución resultante durante una noche. Se diluye la mezcla con agua y se extrae con DCM. Se reúnen los

extractos de DCM, se secan (Na_2SO_4) y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH (de 98:1,4:0,14 a 93:6:0,6 durante 50 min.), de este modo se obtiene el II-354 (9 mg, 27%): RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 0,75 (s, 6H), 1,2-1,6 (m, 4H), 1,95 (s, 3H), 2,1 (s, 2H), 2,2-2,5 (m, 16H), 2,65-2,85 (m, 4H), 3,25-3,35 (m, 1H), 3,6-3,8 (m, 4H), 4,2-4,3 (m, 1H), 7,25-7,5 (m, 3H), 8,95 (s, 1H); EM (ES+) m/z = 609 (M + H).

10 Ejemplo 27

{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-4-metoxi-1-fenil-butil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico (I-354)



15 paso 1 - A una solución de tributil-metoximetil-estannano (0,71 g, 2,14 mmoles, T. S. Kaufman, Syn. Lett. 1997, 12, 1377-1378) en THF (5 ml) se le añade por goteo a -78°C el $n\text{-BuLi}$ (1,4 ml, 1,5M en hexano) y se agita la mezcla

reaccionante durante 10 min a -78°C . Se añade lentamente una solución de 92a (0,22 g, 0,71 mmoles) en THF (3 ml) a la mezcla y una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante durante 30 min a -78°C . Se añade una solución saturada de NH_4Cl a la mezcla y se calienta a T.A. Se extrae la mezcla con EtOAc y se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con n-hexano:EtOAc (2:1), de este modo se obtienen 0,13 g (62 %) de 92b: RMN- ^1H (CDCl_3) δ = 1,42 (s, 9H), 2,85-3,1 (dd, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 5,1 (br, 1H), 5,38 (br, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H).

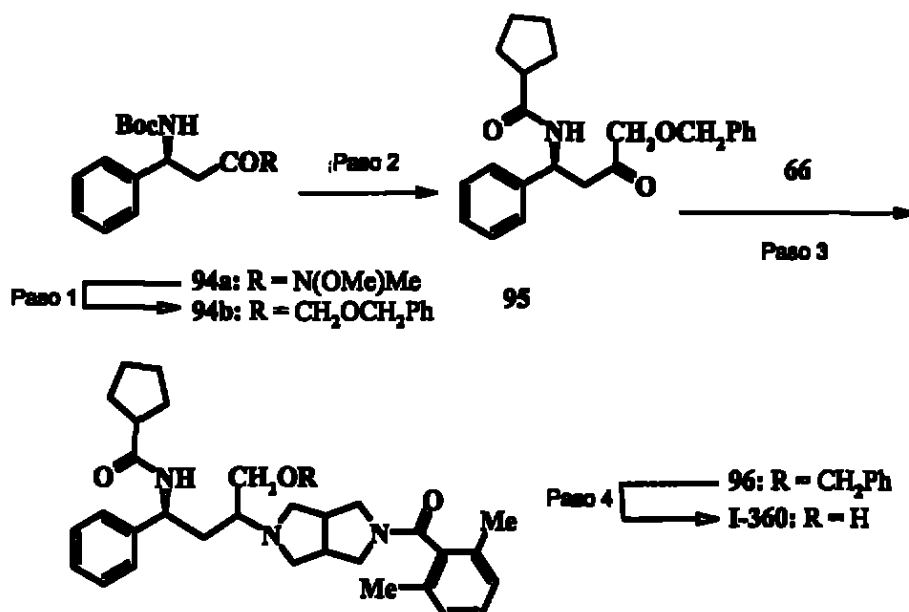
paso 2 - Se añade HCl metanólico (17 ml, 1,25 M) al 92b (0,31 g, 1,05 mmoles) y se calienta la mezcla a 50°C durante 2 h. Se concentra la mezcla con vacío y se seca con vacío. Se disuelve el producto en bruto en una mezcla de una solución saturada de Na_2CO_3 (4 ml), H_2O (2 ml), DCM (2 ml) y tolueno (1 ml) y se trata la mezcla resultante con cloruro del ácido ciclopentilcarboxílico (0,18 ml, 1,48 mmoles). Se agita la solución durante una noche, se extrae con DCM y se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con n-hexano:EtOAc (1:1), de este modo se obtienen 0,23 g (76 %) del 93. p.f. = $89,5-92,2^{\circ}\text{C}$; EM (ES+) m/z = 290 (M + H).

paso 3 - A una solución de 93 (0,15 g, 0,63 mmoles) en DCE (7 ml) y THF (7 ml) se le añade el 66 (0,18 g, 0,63 mmoles). Se añade a esta mezcla el tetraisopropóxido de

titanio (0,41 ml, 1,39 mmoles) y después de 30 min se añade
 el $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,20 g, 0,95 mmoles) y se agita la mezcla
 reaccionante a T.A. durante una noche. Se añade a la mezcla
 una solución saturada de NaHCO_3 y se continúa la agitación
 5 durante 10 min. Se filtra la mezcla a través de un lecho de
 CELITE[®] y se extrae con DCM. Se seca la capa orgánica
 (MgSO_4), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el
 producto en bruto por cromatografía de columna a través de
 SiO_2 eluyendo con MeOH al 5 % en EtOAc, de este modo se
 10 obtienen 0,32g (50 %) de II-354: EM (ES+) $m/z = 517$ ($M + H$);
 análisis elemental del $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_3$. 0,15M DCM, calculado C
 72,80; hallado C 72,55; calculado H 8,23; hallado H 8,22;
 calculado N 7,92; hallado N 7,93.

Ejemplo 28

15 {3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pi-
 rrol-2-il]-4-hidroxi-1-fenil-butyl}-amida del ácido ciclo-
 pentanocarboxílico (I-360)

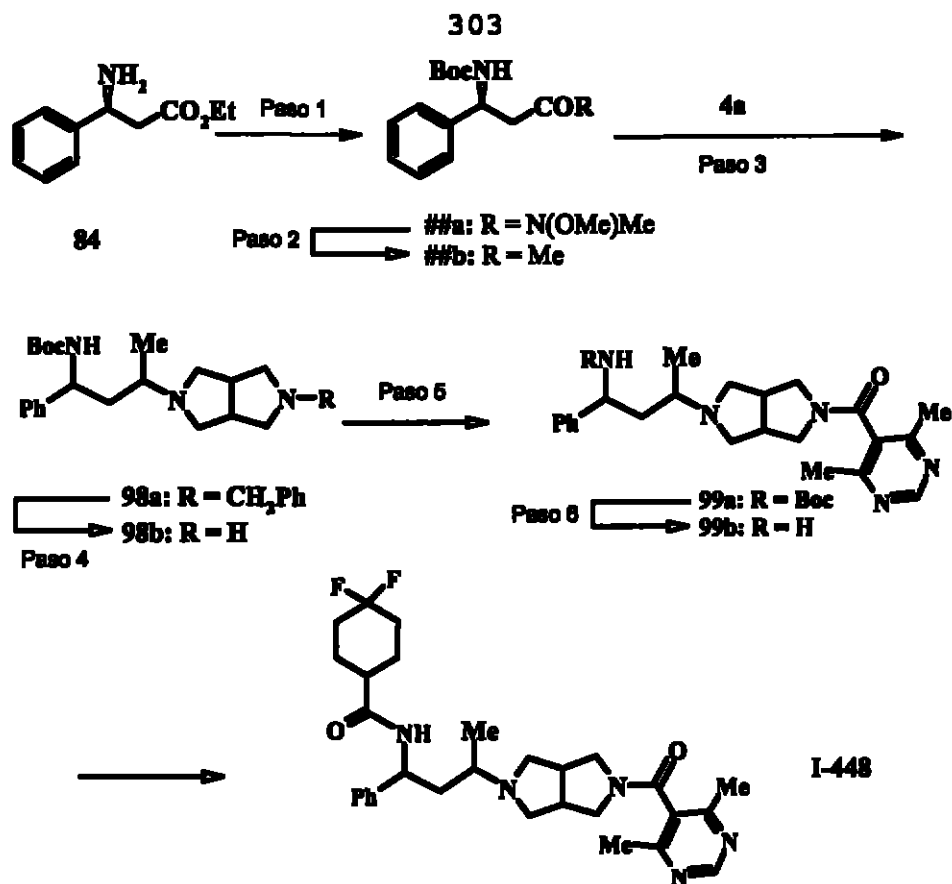


Los pasos de 1 a 3 se llevan a cabo del modo descrito en el ejemplo 27, excepto que se emplea el benciloximetil-tributil-estannano en lugar del metoximetil-tributil-estannano en el paso 1.

- 5 paso 4 - A una solución de 96 (0,21 g, 0,35 mmoles) y EtOH (6 ml) se le añade HCl 2N (2 ml) y Pd/C (0,02 g). Se agita la mezcla a T.A. durante una noche en atmósfera de H₂. Se filtra el catalizador a través de un lecho de CELITE[®] y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el
- 10 producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO₂ eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (120:10:1), de este modo se obtienen 0,10 g (56 %) de I-360: p.f. = 78,9-84,9 °C; EM (ES+) m/z = 504 (M + H).

Ejemplo 29

- 15 {3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-butil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico (I-448)



La formación del derivado N-Boc de 84 se lleva a cabo aplicando métodos estándar. Los pasos 2 y 3 se efectúan del modo descrito para los pasos 4 y 5 del ejemplo 25, excepto que en el presente ejemplo los grupos protectores de N son el Boc y el bencilo. Por cromatografía de 98a a través de gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH:NH₄OH (150:10:1) se obtienen 0,72 g (57%): RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 0,9-0,95 (m, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,45-1,7 (m 1H), 1,8-2,2 (m, 1H), 2,25-2,38 (m, 4H), 2,45-2,7 (m, 6H), 3,55 (q, 2H), 4,6-4,75 (1H), 7,25-7,32 (m, 10H).

paso 4 - Se añaden paladio sobre carbón (0,07 g) y formiato amónico (1,01 g, 16,01 mmoles) a una solución de 98a (0,72 g, 1,60 mmoles) en MeOH (30 ml). Se calienta la solución a reflujo durante 2 h y se filtra a través de un lecho de CELITE®. Se concentra la solución resultante con

vacío y se purifica el product en bruto por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con $\text{DCM}:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (90:10:1), de este modo se obtiene el 98b.

paso 5 - A una solución de [3-(hexahidro-pirrol[3,4-
5 c]pirrol-2-il)-1-fenil-butil]-carbamato de tert-butilo 98b (0,22 g, 0,63 mmoles) en DCM (10 ml) se le añaden el ácido 4,6-dimetil-pirimidina-5-carboxílico (0,11 g, 0,76 mmoles), EDCI (0,16 g, 0,82 mmoles), HOBT (0,11 g, 0,82 mmoles) y DIPEA (0,33 ml, 1,90 mmoles). Se agita la mezcla a T.A.
10 durante una noche. Se lava la mezcla con una solución saturada de NaHCO_3 y se seca la capa orgánica (Na_2SO_4). Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (160:10:1), de este modo se obtienen 0,30 g (95 %) de 99a.

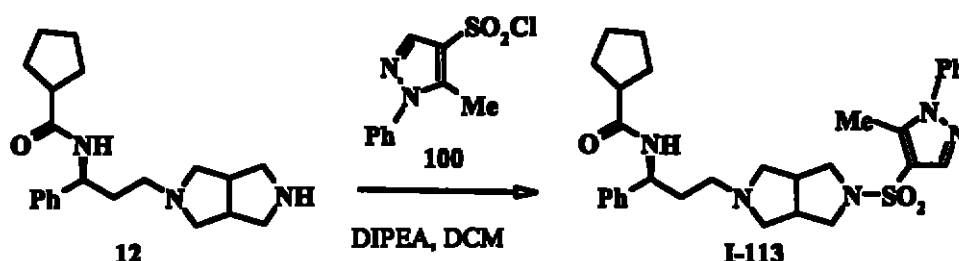
15 paso 6 - Se añade HCl metanólico (5 ml, 1,25 M) al 99a (0,30 g, 0,61 mmoles) y se calienta la mezcla a 50 °C durante 2 h. Se concentra la mezcla con vacío y se purifica por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (120:10:1), de este modo se obtienen 0,17 g
20 (70 %) de 99b.

paso 7 - A una solución de 99b (0,17 g, 0,43 mmoles) en DCM (10 ml) se le añaden el ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico (0,08 g, 0,51 mmoles), EDCI (0,10 g, 0,56 mmoles), HOBT (0,07 g, 0,56 mmoles) y DIPEA (0,22 ml, 1,29 mmoles). Se
25 agita la mezcla a T.A. durante una noche. Se lava la mezcla con una solución saturada de NaHCO_3 y se seca la capa orgánica (Na_2SO_4). Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con $\text{DCM}:\text{MeOH}:$

NH₄OH (150:10:1), de este modo se obtienen 0,22 g (95 %) de I-448: p.f. = 86,4-87,0 °C; EM (ES+) m/z = 540 (M+H).

Ejemplo 30

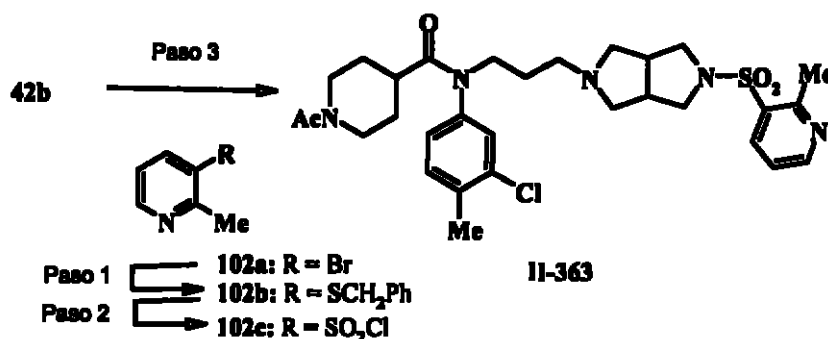
{3-[5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-sulfonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico (I-113)



A una solución de 12 (0,012 g, 0,035 mmoles), DIPEA (0,02 ml, 0,105 mmoles) y DCM (1 ml) se le añade a T.A. el cloruro de 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-sulfonilo (100 0,018 g, 0,07 mmoles) y se agita la mezcla durante una noche a T.A. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica por HPLC en fase inversa: EM (ES+) m/z = 562 (M + H)⁺, obteniéndose el I-113.

15 Ejemplo 31

(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-metil-piridina-3-sulfonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 4-acetil-piperidina-1-carboxílico (II-363)



paso 1 - Se disuelve el bencilmercaptano (664 mg, 0,63 ml, 5,34 mmoles) en 8,5 ml de DMF en atmósfera de N₂. Se añade con agitación, en porciones, el NaH (214 mg, dispersión al 60% en aceite, 5,34 mmoles), después se agita durante 15 min más. A esta solución se le añade la 3-bromo-2-metilpiridina (102a, 707 mg, 4,11 mmoles) en una porción y se calienta la mezcla en un baño de aceite a 130° C durante 4 h. Se enfría la mezcla reaccionante a T.A. y se reparte entre H₂O (50 ml) y hexano (50 ml). Se separa la capa de hexano, se lava con H₂O (50 ml), se seca con MgSO₄; seguidamente se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con EtOAc:hexano (1:2), de este modo se obtienen 522 mg (44%) de 102b en forma de líquido viscoso: EM (ES+) m/z = 216 (M+H)⁺.

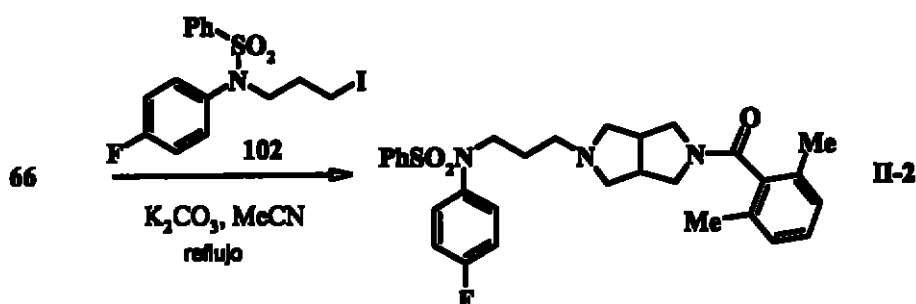
paso 2 - Se enfría a 0°C una solución de 102b (414 mg, 1,92 mmoles) en HOAc glacial (8,3 ml) y H₂O (0,83 ml). Se hace burbujear gas cloro a través de la mezcla durante 15 min, después se agita durante 20 min más. Se diluye la mezcla con DCM (50 ml), se lava con salmuera, una solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con EtOAc:hexano (1:2), de este modo se obtienen 285 mg (76%) de 102c en forma de líquido de color amarillo pálido: EM (ES+) m/z = 191 (M⁺).

paso 3 - Se agita durante 2 h una solución de 102c (47 mg, 0,25 mmoles), DIPEA (35 mg, 0,05 ml, 0,27 mmoles) y 42b (100 mg, 0,22 mmoles) en DCM (3,5 ml) y seguidamente se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con EtOAc:hexano (1:2), de este modo se obtienen 285 mg (76%) de 102c en forma de líquido de color amarillo pálido: EM (ES+) m/z = 191 (M⁺).

tografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con DCM/un 8% de MeOH (que contiene un 2% de NH_4OH), de este modo se obtienen 133 mg (99%) de II-363 en forma de líquido viscoso.

Ejemplo 32

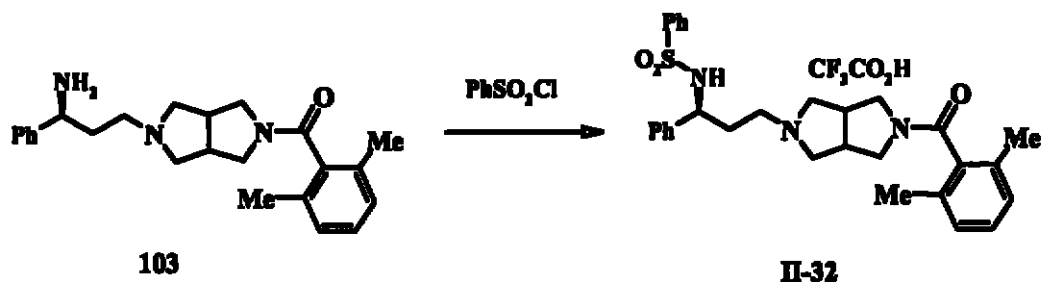
- 5 N-{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]-pirrol-2-il]-propil}-N-(4-fluor-fenil)-bencenosulfonamida (II-2)



A una solución de 66 (0,012 g, 0,05 mmoles) en MeCN (10 ml) se le añade a T.A. la N-(4-fluor-fenil)-N-(3-yodo-propil)-bencenosulfonamida (102, 0,025 g, 0,06 mmoles) y K_2CO_3 (0,01 g, 0,075 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 80 °C durante 48 h. Se enfría la mezcla a T.A., se diluye con DCM (5 ml), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por HPLC en fase inversa, obteniéndose 15 II-2: EM (ES+) $m/z = 536$ ($M + H$)⁺.

Ejemplo 33

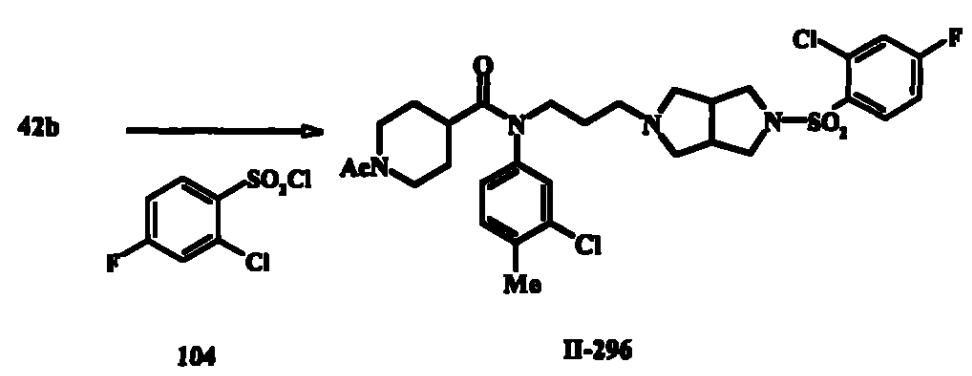
- N-{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-bencenosulfonamida (I-32)



Se añade una solución de 103 (35 μ moles) en DCM al cloruro de bencenosulfonilo (9,3 mg 53 μ moles) y se añade la DIPEA (30 μ l). Se agita la mezcla reaccionante durante 18 h. Se concentra la solución a presión reducida y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose II-32: EM (ES+) m/z = 518 (M + H)⁺.

Ejemplo 34

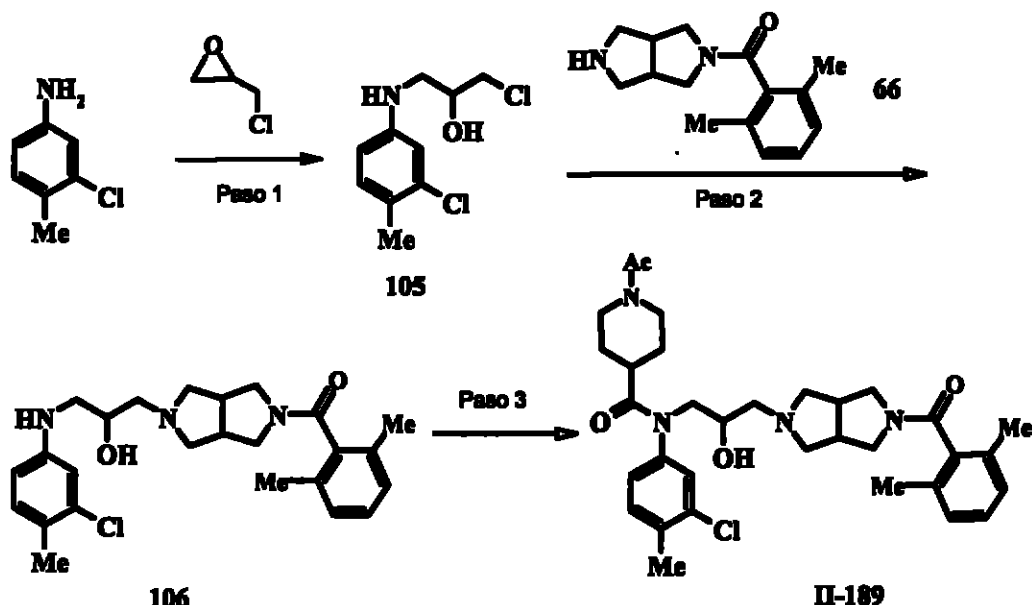
{3-[5-(2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico (II-296)



A una solución de 42b (0,016 g, 0,035 mmoles) y DIPEA (0,02 ml, 0,105 mmoles) en DCM (1 ml) se le añade a T.A. el cloruro de 2-cloro-4-fluorbencenosulfonilo (104, 0,016 g, 0,07 mmoles) y se agita la mezcla durante una noche a T.A. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose el II-296: EM (ES+) m/z = 639 (M + H)⁺.

Ejemplo 35

(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-hidroxi-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico (II-189)



paso 1 - Se calienta a reflujo durante una noche una solución de 3-cloro-4-metil-fenilamina (3,0 g, 21,18 mmoles) y 2-clorometil-oxirano (0,83 ml, 10,59 mmoles) y EtOH (30 ml). Se concentra la mezcla con vacío y se purifica por cromatografía de columna a través de SiO₂ eluyendo con n-hexano:EtOAc (5:1), de este modo se obtienen 2,23 g (90 %) de 105: RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 2,25 (s, 3H), 3,18 (dd, 1H), 3,35 (dd, 1H), 3,6-3,75 (m, 2H), 4,0-4,15 (m, 1H) 6,45 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 7,0 (d, 1H).

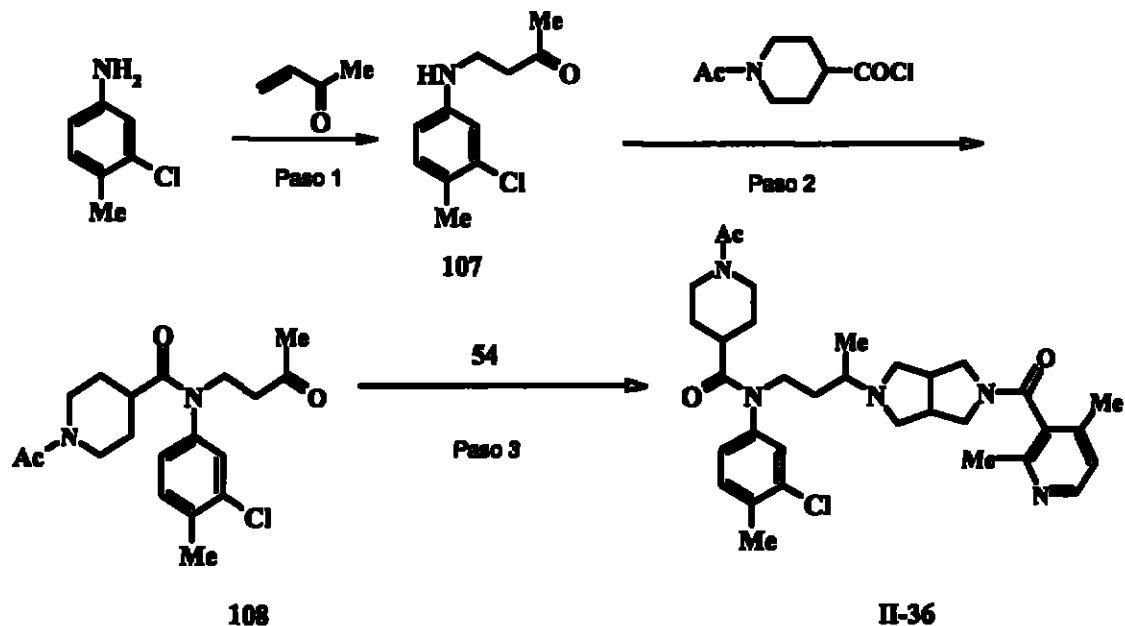
paso2 - A una solución de 105 (0,12 g, 0,52 mmoles) y 66 (0,11 g, 0,47 mmoles) y MeCN (10 ml) se le añaden el K₂CO₃ (0,13 g, 0,94 mmoles) y el KI (0,09 g, 0,56 mmoles) y se calienta la solución resultante a reflujo durante una noche. Se enfría la mezcla, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos de EtOAc, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a

través de SiO_2 eluyendo c n $\text{DCM}:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (120:10:1), de este modo se obtienen 0,13 g (62%) de 106.

paso 3 - A una solución de 106 (0,13 g, 0,29 mmoles) en DCE (5 ml) se le añaden el cloruro de 1-acetil-piperidina-4-carbonilo (0,16 g, 0,82 mmoles) y la piridina (0,94 ml, 1,17 ml). Se calienta la solución a 50 °C durante una noche. Se enfría la mezcla, se diluye con DCM y se lava con una solución saturada de NaHCO_3 . Se seca la capa orgánica (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO_2 , eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (150:10:1), de este modo se obtienen 0,12 g (68 %) de II-189: p.f. = 107,9-109,8 °C; EM (ES+) m/z = 595 (M + H).

Ejemplo 36

(3-cloro-4-metil-fenil) - {3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -butil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico (II-36)



paso 1 - A una mezcla de 3-clor-4-metil-fenilamina (2,5 g, 17,65 mmoles) y trifluormetanosulfonimida (0,33 g, 1,20 mmoles) en MeCN (20 ml) se le añade a T.A. la metilvinil-cetona (1 ml, 12,05 mmoles). Pasada 1 h se añaden a la
5 mezcla gel de sílice y Na₂CO₃ (200 mg) y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO₂ eluyendo con n-hexano:EtOAc (4:1), de este modo se obtienen 1,3 g (51 %) de 107: RMN (CDCl₃) δ = 2,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,93
10 (br, 1H), 6,4 (dd, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,98 (d, 1H).

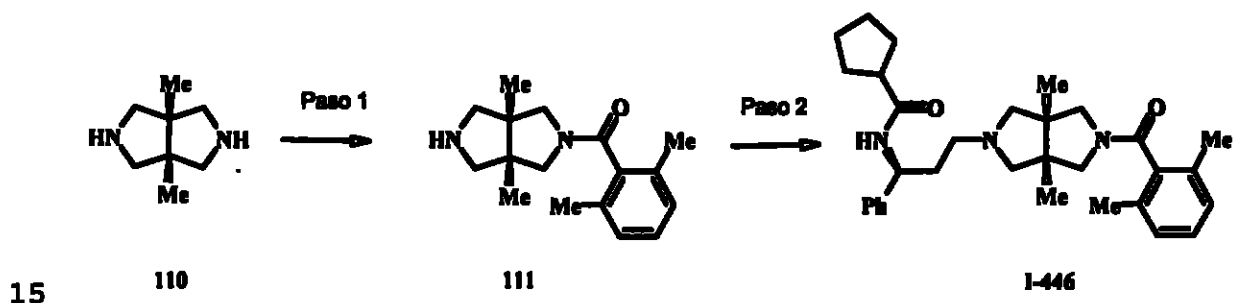
paso 2 - A una solución de 107 (1,3 g, 6,14 mmoles) en DCM (30 ml) se le añaden a 0°C el cloruro de 1-acetilpiperidina-4-carbonilo (3,49 g, 18,42 mmoles) y la TEA (3 ml, 22,09 mmoles). Después de 20 min se calienta la solución a 40
15 °C durante una noche. Se diluye la mezcla con DCM y se lava sucesivamente con H₂O, HCl 2N, una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se seca la capa orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO₂ eluyendo con MeOH
20 al 5 % en EtOAc, de este modo se obtienen 1,28 g (57 %) de 108: RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 1,6-1,85 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,68 (t, 2H), 2,85 (t, 1H), 3,28 (d, 1H), 3,85-3,95 (m, 2H), 4,5 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,33 (d, 1H).

25 paso 3 - A una solución de 108 (0,17 g, 0,48 mmoles) en THF (7 ml) se le añade una solución de 54 (0,10 g, 0,40 mmoles) en DCM (7 ml). A esta mezcla se le añade el tetra-isopropóxido de titanio (0,26 ml, 0,89 mmoles). Después de

agitar durante 40 min se añade a la mezcla el NaBH(OAc), (0,13 g, 0,61 mmoles) y se continúa la agitación a T.A. durante una noche. Se añade a la mezcla una solución saturada de NaHCO₃ y se agita durante 10 min. Se filtra la mezcla a través de un lecho de CELITE y se extrae el líquido filtrado con DCM. Se seca la capa orgánica con (MgSO₄) y se purifica por cromatografía de columna a través de SiO₂ eluyendo con DCM:MeOH:NH₄OH (150:10:1), de este modo se obtienen 0,15 g (64 %) de II-36: p.f. = 60,9-62,4 °C; EM (ES+) m/z = 594 (M + 10 H).

Ejemplo 37

{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-3a,6a-dimetil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico (I-446)



paso 1 - Se añade por goteo a 0°C el butil-litio 2,5 M en hexanos (2 ml, 5 mmoles) a una suspensión de 110 (0,35 g, 3 mmoles, obtenido del modo descrito en J. Org. Chem. 1996, 61, 8897-8903) en THF (8 ml). Se agita la mezcla resultante a 0° C durante 15 min, después se añade el cloruro de 2,6-dimetil-benzoílo (0,421 g, 3 mmoles) en THF (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 0° C durante 15 min, a continuación se interrumpe la reacción por adición de MeOH (7 ml) y se concentra. Se reparte el residuo entre EtOAc y agua. Se seca

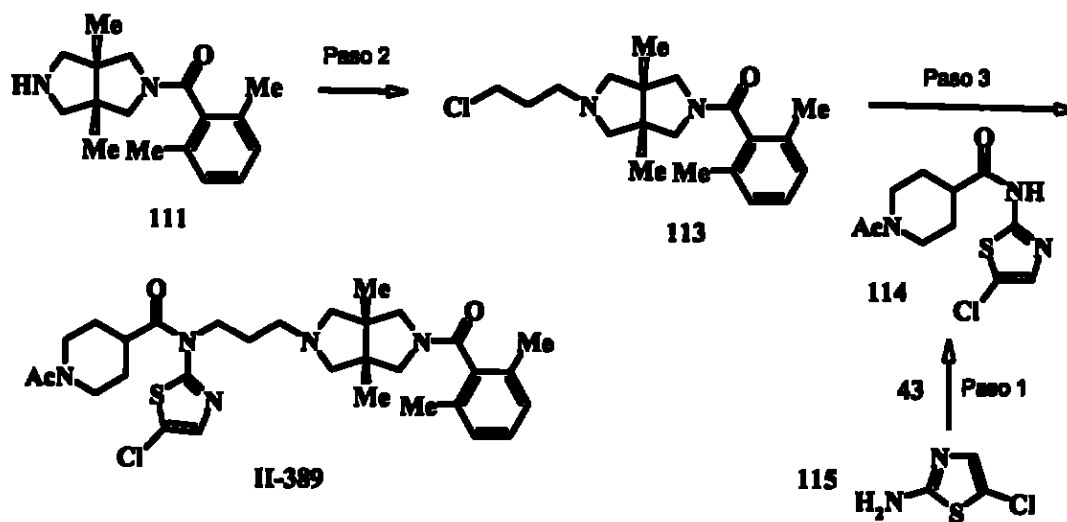
20

la capa orgánica (MgSO_4), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de DCM 100% a una solución 1:1 de DCM y DCM/MeOH/ NH_4OH 80/10/1, de este modo se
5 obtienen 52 mg (8%) de 111: RMN- ^1H (CDCl_3) δ = 1,01 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,83 (d, 1H, J = 12 Hz), 2,90 (d, 1H, J = 12 Hz), 2,95 (d, 1H, J = 12 Hz), 2,96 (d, 1H, J = 12 Hz), 3,09 (d, 1H, J = 12 Hz), 3,15 (d, 1H, J = 12 Hz), 3,54 (d, 1H, J = 12 Hz), 3,84 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,03 (bd, 2H, J
10 = 9 Hz), 7,15 (dd, 1H, J = 9; 8 Hz); EM (ES+) m/z = 273 ($M + H$) $^+$.

paso 2 - Se agita a T.A. durante 48 h una mezcla de 11 (52 mg, 0,191 mmoles), el aldehído 10 (56 mg, 0,228 mmoles), el triacetoxiborhidruro sódico (81 mg, 0,382 mmoles) y HOAc
15 (30 μl , 0,524 mmoles) en DCM (5 ml), después se reparte entre DCM y una solución acuosa de NaHCO_3 al 5 %. Se extrae de nuevo la fase acuosa tres veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a
20 través de gel de sílice (SiO_2) eluyendo con un gradiente de DCM (100%) a una solución 6:4 de DCM y DCM/MeOH/ NH_4OH (80/10/1), de este modo se obtiene el I-446 (50 mg, 54% del rendimiento teórico). RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ = (FALTA COMPLETAR); RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 18,86, 18,99, 25,96, 26,01, 30,13,
25 30,43, 35,74, 41,69, 44,57, 50,50, 51,06, 52,37, 53,12, 60,37, 126,64, 126,68, 126,89, 127,54, 127,61, 128,32, 128,53, 133,06, 138,25, 144,40, 167,72, 174,81; EM (ES+) m/z = 502 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 38

(5-cloro-tiazol-2-il) - {3 - [5 - (2,6-dimetil-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico (II-389)



5

paso 1 - A una solución de clorhidrato de la 5-cloro-tiazol-2-ilamina (115, 216 mg, 1,26 mmoles) en DCM (3 ml) se le añade el cloruro de 1-acetil-piperidina-4-carbonilo (43, 282 mg, 1,49 mmoles) y la TEA (0,41 ml, 2,92 mmoles). Se agita la mezcla durante 12 h a T.A. Se interrumpe la reacción con agua y se extrae la mezcla con DCM. Se seca la capa orgánica (Na_2SO_4), se concentra y se purifica por cromatografía a través de SiO_2 (con EtOAc 100%), obteniéndose 93 mg (26%) de 114: RMN- ^1H (CDCl_3 , no se observa 1 H) δ = 1,66-2,04 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,54-2,71 (m, 1H), 2,72-2,84 (m, 1H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,85-3,99 (m, 1H), 4,54-4,65 (m, 1H), 7,23 (s, 1H).

paso 2 - A una solución de la (2,6-dimetil-fenil)-(hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-metanona (111, 964 mg, 3,95 mmoles) en DMF (7 ml) se le añade el 1-cloro-3-yodo-pro-

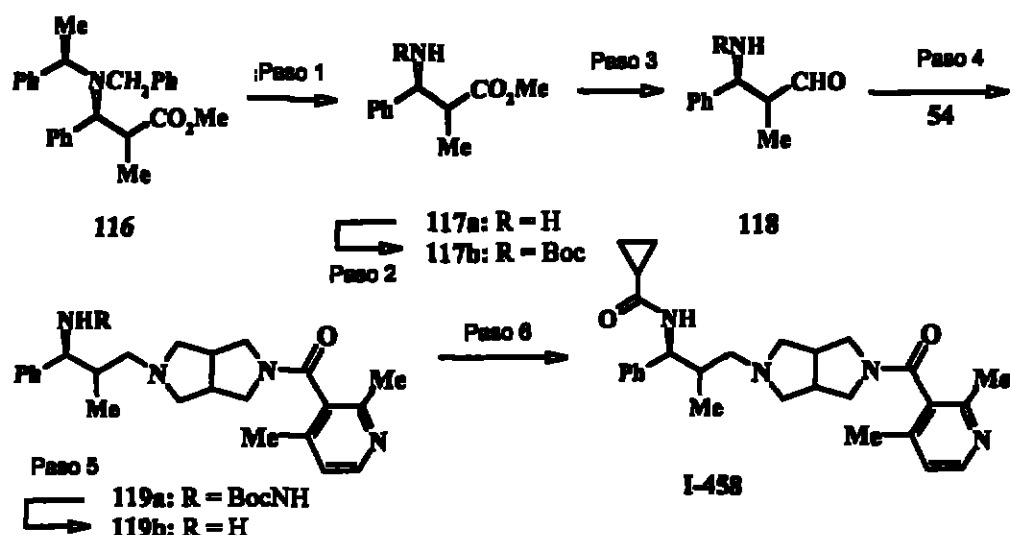
20

pano (0,6 ml, 5,58 mmoles) y el Cs_2CO_3 (1,7 g, 5,21 moles). Se agita la mezcla durante una noche a T.A. Se añade agua a la mezcla y se extrae la solución resultante con EtOAc. Se seca la capa orgánica (Na_2SO_4) y se concentra. Se purifica el
5 producto en bruto por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de DCM: MeOH: NH_4OH (de 99:0,7:0,07 a 96:3,5:0,35 durante 50 min.), de este modo se obtienen 0,828 g (65%) de 113: EM (LCMS) $m/z = 321$ (M + H).

10 paso 3 - Se disuelve la (5-cloro-tiazol-2-il)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico (114, 79 mg, 0,28 mmoles) en DMF (3 ml) y se enfría la solución resultante a 0° C. Se añade el NaH (29 mg, dispersión al 60% en aceite mineral) y se calienta la mezcla a 50° C durante 2 h. Se
15 añade por goteo una solución de 113 (88 mg, 0,28 mmoles) y DMF (0,6 ml) y se agita la mezcla reaccionante a 90° C durante 9 h. Se enfría la mezcla, se diluye con agua y se extrae con DCM. Se reúnen los extractos de DCM, se secan (MgSO_4) y se concentran. Se purifica el producto en bruto por
20 HPLC preparativa, obteniéndose 20,5 mg (13%) de II-389 en forma de sal TFA: RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 1,4-1,6$ (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,0 (s, 3H), 2,05-2,22 (m, 9H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,9-3,0 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 7H), 3,5-3,9 (m, 7H), 4,15-4,2 (m, 2H), 7,05-7,2 (m, 3H), 7,6 (s, 1H); EM (ES+) $m/z =$
25 572 (M + H).

Ejemplo 39

(3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pi-rrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-metil-1-fenil-propil)-amida del ácido (S)-ciclopropanocarboxílico (I-458)



5 paso 1 - Se hidrogena una solución de (2R,3S,αR)3-[bencil-(1-fenil-etil)-amino]-2-metil-3-fenil-propionato de metilo (116, 1,00 g, 2,58 mmoles, obtenido del modo descrito en J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1994, 1129) y MeOH:EtOAc:solución de HCl al 10% (25 ml) que contiene

10 Pd(OH)₂-C (0,50 g) (presión de hidrógeno: 1 atm) durante 24 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de CRLITE® para separar el catalizador. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se reparte el residuo entre Et₂O (40 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (25 ml). Se seca la capa

15 orgánica (MgSO₄) y se concentra con vacío, obteniéndose 408 mg (80%) de 117a en forma de líquido de color amarillo pálido: EM (ES+) m/z = 194 (M+H)⁺.

paso 2 - Se enfría a 0°C una solución de (2R,3S)-3-amino-2-metil-3-fenil-propionato de metilo (117a, 400 mg, 2,06 mmoles) en THF (5 ml). A la solución anterior se le

20

añade una solución fría de NaOH (166 mg, 4,14 mmoles) en H₂O (3,75 ml) y después una solución de (BOC)₂O en THF (2,5 ml) y se agita la mezcla a T.A. durante 5 h. Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc (2 x 50 ml) y se reúnen los extractos orgánicos, se secan (MgSO₄) y se concentran con vacío, obteniéndose 117b en forma de sólido ceroso: EM (ES+) m/z = 237 (M-C₄H₉)⁺.

paso 3 - A una solución de 117b (355 mg, 1,21 mmoles) en DCM (20 ml) enfriada a -78° C se le añade por goteo el DIBAL-H (2,42 ml de una solución 1 M en DCM, 2,42 mmoles) con una velocidad tal que la temperatura se mantenga por debajo de -70° C. Después de 2 h se interrumpe la reacción mediante la adición lenta de MeOH (2 ml) y después se deja calentar a T.A. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lech de CELITE®. Se seca el líquido filtrado (Na₂SO₄) y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con EtOAc:hexano (1:3), de este modo se obtiene el 118 en forma de sólido blanco: el espectro RMN-H¹ indica que este material contiene una mezcla de diastereoisómeros en proporción 1:1,38.

paso 4 - A una solución de 118 (197 mg, 0,75 mmoles) y 54 (184 mg, 0,75 mmoles) en DCM (16 ml) que contiene HOAc (0,11 ml) se le añade en 1 porción el NaBH(OAc)₃ (191 mg, 0,90 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 18 h a T.A. Se interrumpe la reacción por adición de una solución de K₂CO₃ al 10 % (10 ml) y se agita durante 20 min. Se extrae el producto con DCM (2 x 20 ml) y se reúnen los extractos, se secan (Na₂SO₄) y se concentran con vacío. Se purifica el

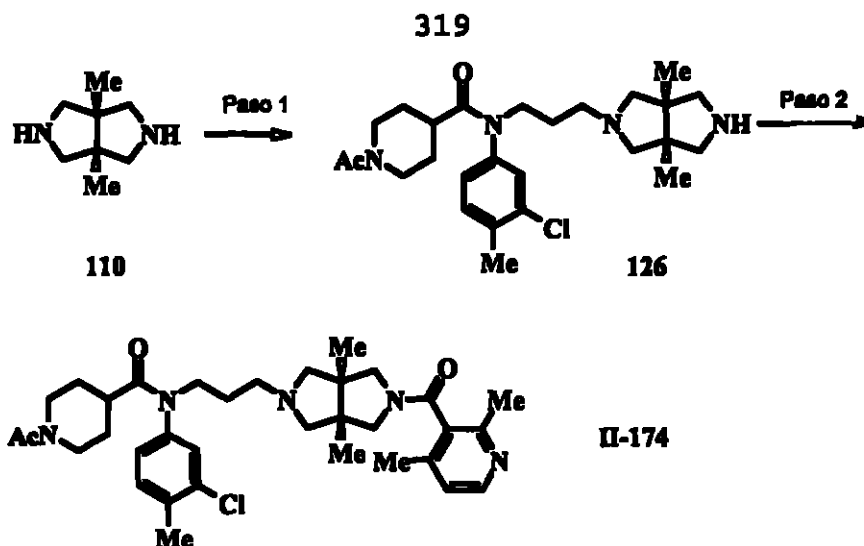
producto en brut por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con DCM/un 7,5% de MeOH (que contiene un 2% de NH_4OH), de este modo se obtienen 290 mg (79%) de 119a en forma de espuma de color blanco mate; EM (ES+) $m/z = 493$
5 (M+H)⁺.

paso 5 - Se calienta a 65°C durante 2 h una solución de 119a (258 mg, 0,52 mmoles) en HCl 10 M en MeOH (8 ml). Se evapora el MeOH a presión reducida y se reparte el residuo con precaución entre DCM (25 ml) y una solución de K_2CO_3 al
10 20 % (15 ml). Se extrae de nuevo la fase acuosa con DCM (2 x 20 ml). Se reúnen los extractos, se secan (Na_2SO_4) y se concentra con vacío, obteniéndose 194 mg (95%) de 119b en forma de líquido viscoso: EM (ES+) $m/z = 393$ (M+H)⁺.

paso 6 - A una solución de 119b (500 μl de una solución
15 0,1 M en DCM, 0,050 mmoles) y DIPEA (0,03 ml) se le añade el cloruro de ciclopropanocarbonilo (6,8 μl , 7,8 mg, 0,075 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentra la mezcla reaccionante en una corriente de N_2 y se purifica por HPLC en fase inversa,
20 obteniéndose el I-458: EM (ES+) $m/z = 461$ (M+H)⁺.

Ejemplo 40

(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-3a,6a-dimetil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico
25 (II-174)



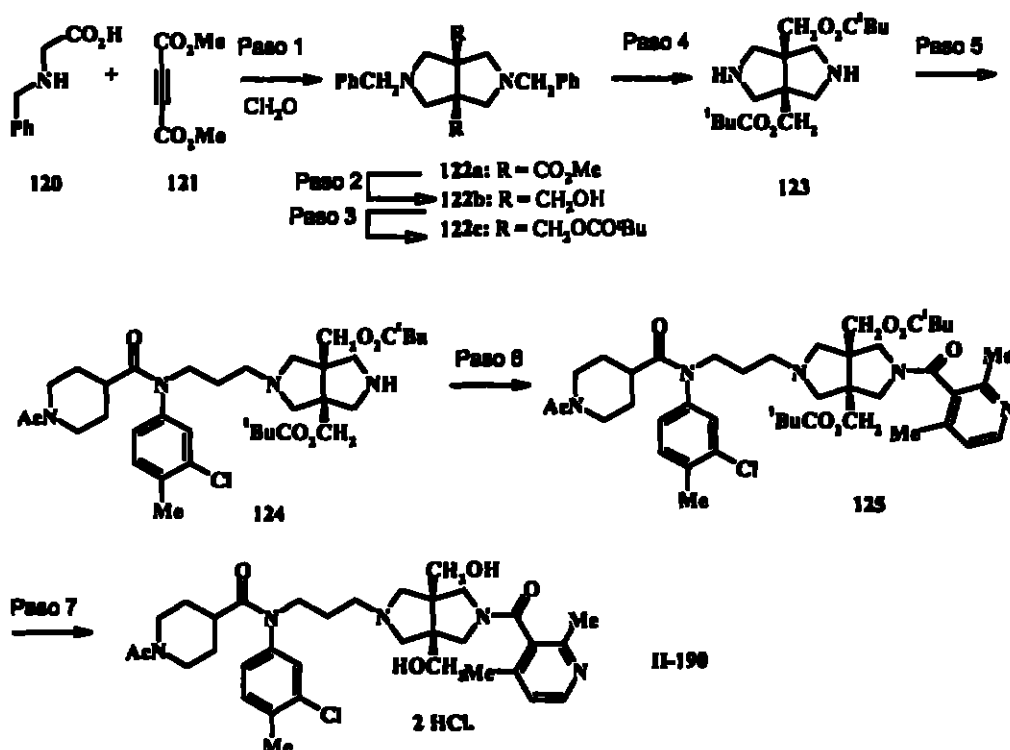
paso 1 - Se agita a 80° C durante 16 h una mezcla de 110 (1,2 g, 8 mmoles), 18 (0,75 g, 2 mmoles), KI (0,55 g, 3 mmoles) y K₂CO₃ (0,825 g, 6 mmoles) en DMF (30 ml) y después se reparte entre agua y EtOAc. Se extrae la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con (MgSO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de DCM 100% hasta una solución 1:9 de DCM y DCM/MeOH/NH₄OH 60/10/1, de este modo se obtienen 0,100 g (3%) de 126: RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 1,53-2,46 (m, 15H), 2,56 (d, 2H, J = 9 Hz), 2,67 (d, 2H, J = 9 Hz), 2,78-2,95 (m, 3H), 3,48 (s, 6H), 4,52 (db, 1H, J = 15 Hz), 6,97 (dd, 1H, J = 9; 3 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 3 Hz); EM (ES+) m/z = 608 (M + H)⁺.

paso 2 - Se añade la DIPEA (73 μ l, 0,42 mmoles) a T.A. a una solución de 126 (100 mg, 0,21 mmoles), ácido 2,4-dimetil-3-piridil-carboxílico (32 mg, 0,21 mmoles), EDCI (48 mg, 0,25 mmoles) y HOBT (34 mg, 0,25 mmoles) en DMF (1 ml). Se agita la mezcla resultante a T.A. durante 16 h, después se reparte entre EtOAc y agua. Se extrae la fase acuosa dos

veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente desde DCM 100% hasta una mezcla 1:1 de DCM y una
5 solución de DCM/MeOH/NH₄OH (80/10/1) durante 20 minutos, después con una solución 8/2 de DCM/MeOH durante 10 min, caudal: 15 ml/min), de este modo se obtienen 87 mg (64%) de II-174: RMN-H¹ (CD₃OD) δ = 0,90-3,34 (m, 35H), 3,39-3,84 (m, 4H), 3,92 (m, 1H), 4,52 (bd, 1H, J = 12 Hz), 6,97 (m, 2H),
10 7,17 (bs, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 6 Hz), 8,36 (d, 1H, J = 3 Hz); RMN-C¹³ (CDCl₃) δ = 19,10, 19,18, 20,19, 20,82, 21,14, 21,77, 22,52, 22,62, 27,05, 28,71, 29,22, 39,76, 41,07, 45,91, 48,41, 49,35, 49,38, 50,12, 50,69, 53,36, 58,30, 60,95, 67,41, 67,72, 123,02, 123,10, 126,69, 128,83, 132,40,
15 133,10, 135,64, 136,91, 141,50, 143,49, 143,58, 149,17, 149,22, 153,88, 154,06, 167,45, 169,19, 174.

Ejemplo 41

(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[(5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-3a,6a-bis-hidroximetil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pi-
20 rrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico (II-190)



paso 1 - Se añade por goteo durante 3 h el formaldehído (al 37 % en peso en agua) a una suspensión en reflujo de N-bencilglicina (10 g, 60,37 mmoles) y acetilenodicarboxilato de dimetilo (3,7 ml, 30,19 mmoles) en 200 ml de tolueno. Se agita la mezcla resultante y se mantiene en ebullición a reflujo durante 14 h, eliminando en continuo el agua que se va formando con una trampa Dean Stark. Se enfría la mezcla reaccionante a T.A. y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de hexano/EtOAc (de EtOAc 100 % al 75/25) durante 40 minutos y con un caudal de 80 ml/min, de este modo se obtienen 3,4 g (28%) de 122a: RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 2,71 (d, 2H, J = 9 Hz), 3,08 (d, 2H, J = 9 Hz), 3,66 (s, 5H), 7,17-7,42 (m, 5H); EM (ES⁺) m/z = 409 (M + H)⁺.

paso 2 - Se añade una solución de LAH (33 ml, 33 mmoles, solución 1M en THF) a una solución de 122a (3,4 g,

8,323 mmoles) y THF (100 ml), se enfría a 0° C y se mantiene en atmósfera de nitrógeno. Se agita la mezcla reaccionante resultante a 0° C durante 2 h, después se interrumpe la reacción por adición de una solución saturada de NaHCO₃. Se
5 extrae la fase acuosa dos veces con EtOAc y se reúnen las fases orgánicas, se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran, obteniéndose 2,9 g (99%) de 122b: RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 2,56 (s, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 7,18-7,38 (m, 5H); EM (ES+) m/z = 353 (M + H)⁺.

10 paso 3 - Se añade el cloruro de trimetil-acetilo (1,7 ml, 13,8 mmoles) a una solución de 122b (1,9 g, 5,39 mmoles) en DCM (25 ml) y piridina (2 ml). Se agita la mezcla resultante a T.A. durante 24 h y después se le añaden 5 ml de MeOH. Se agita la mezcla reaccionante a T.A. durante 1 h, se
15 diluye con DCM y se lava con HCl acuoso 1M, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua. Se seca la capa orgánica (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO₂ eluyendo con un gradiente de hexano/EtOAc (de hexano 100% hasta el 10% en EtOAc),
20 obteniéndose 1,14 g (41% del rendimiento teórico) de 122c: RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 1,15 (s, 9H), 2,53 (d, 2H, J = 9 Hz), 2,57 (d, 2H, J = 9 Hz), 3,58 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 7,18-7,34 (m, 5H); EM (ES+) m/z = 521 (M + H)⁺.

paso 4- Se calienta a reflujo con agitación durante 24
25 h una mezcla de 122c (1,14 g, 2,189 mmoles) y Pd(OH)₂/C (0,5 g; 20 % en peso sobre carbón) en EtOH (40 ml) y 10 ml de ciclohexano. Se enfría la mezcla reaccionante a T.A., se filtra y se concentra. Se disuelve el residuo en DCM y se

añaden 5 ml de HCl 1M en Et₂O. Se separa el precipitado por filtración y se enjuaga con DCM, obteniéndose 0,365 g (40%) de 123 en forma de sólido de color ligeramente marrón: RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 1,18 (s, 9H), 3,37 (d, 2H, J = 9 Hz), 3,60 (d, 2H, J = 9 Hz), 4,26 (s, 2H), 10,01 (bs, 1H); EM (ES+) m/z = 341 (M + H)⁺.

paso 5 - Se agita a 80° C durante 8 h una mezcla de 123 (90 mg, 0,242 mmoles) y KI (44 mg, 0,266 mmoles) en DMF (1 ml), a continuación se añade a una mezcla del cloruro 18 (0,1 g, 0,242 mmoles) y DIPEA (110 μ l, 0,605 mmoles) en DMF (1 ml). Se agita la mezcla turbia resultante a 40° C durante 15 h y después a 80° C durante 2 h, seguidamente se enfría a T.A. y se diluye con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua y se extrae de nuevo la fase acuosa una vez con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (SiO₂) eluyendo con un gradiente desde DCM 100% hasta una solución 1:1 de DCM y DCM/MeOH/NH₄OH 60/10/1 durante 20 minutos con un caudal de 25 ml/min, de este modo se obtienen 0,064 g (39%) de 124: EM (ES+) m/z = 341 (M + H)⁺.

paso 6 - Se añade el clorhidrato del cloruro de 2,4-dimetil-nicotinoflo (39 mg, 188,7 μ moles), obtenido a partir del ácido 2,4-dimetil-nicotínico, a una mezcla de 124 (64 mg, 94,33 μ moles) y DIPEA (30 μ l, 188,7 μ moles) en 0,5 ml de DCM. Se agita la mezcla reaccionante resultante a T.A. durante 5 h, después se diluye con DCM y se lava con agua. Se extrae la fase acuosa una vez con DCM. Se reúnen las fases orgánicas,

se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente desde DCM 100% hasta una solución 1:1 de DCM y DCM/MeOH/ NH_4OH 60/10/1 durante 20 minutos con un caudal de 25 ml/min, de este modo se obtienen 0,062 g (81%) de 125: RMN- ^1H (CDCl_3) δ , mezcla de rotámeros, datos seleccionados: 4,51 (bd, 1H, $J = 12$ Hz), 6,93-7,04 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,32 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,37 (dd, 1H, $J = 3, 1$ Hz); EM (ES+) $m/z = 808$ ($M + H$) $^+$.

10 paso 7 - Se añade a T.A. el metóxido sódico (0,5 ml, al 25 % en peso en MeOH) a una solución de 125 (0,060 g, 74,21 μmoles) en MeOH (4 ml). Se agita la mezcla resultante a T.A. durante una noche, después se neutraliza por adición de Dowex 50WX8-200. Se filtra la resina y se enjuaga con MeOH. Se
15 concentra el líquido filtrado y se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 (13 g en una columna RediSep, DCM/[DCM/MeOH/ NH_4OH 60/10/1] de 10/0 a 1/1 durante 20 minutos, 25 ml/min), obteniéndose 23 mg (48%) del II-190 en forma de espuma blanca: RMN- ^1H (CDCl_3) δ = 1,51-1,85 (m, 6H), 2,05
20 (s, 3H), 2,22-2,56 (m, 16H), 2,61 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,38-3,57 (m, 8H), 4,51 (bd, 1H, $J = 12$ Hz), 6,96 (dd, 1H, $J = 9, 1$ Hz), 6,99 (dd, 1H, $J = 3, 1$ Hz), 7,17 (m, 1H), 7,32 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,34 (t, 1H, $J = 3$ Hz); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ = 19,09, 19,31, 20,20,
25 21,76, 22,41, 22,68, 26,87, 28,72, 29,22, 30,08, 39,73, 41,07, 45,91, 48,16, 52,60, 53,82, 55,07, 55,13, 55,97, 56,05, 56,48, 63,91, 64,16, 123,16, 123,24, 126,61, 128,73,

132,48, 135,72, 137,07, 141,35, 149,09, 149,24, 153,73, 167,70, 167,92, 169,24, 174,37; EM (ES+) $m/z = 640$ (M + H)⁺.

Ejemplo 42

Protocolo de ensayo de fijación de ligando y receptor

5 CCR5 humano

El receptor CCR5 humano (Genbank ID: 29169292) se ha clonado en el vector de expresión de mamíferos, el pTarget (Promega). Se transfecta el constructo resultante a células CHO-G_{α16} utilizando el reactivo Fugene (Roche). Se seleccionan
10 los clones en presión antibiótica (G418 e higromicina) y se clasifican 4 veces con un clasificador celular activado por fluorescencia y un anticuerpo monoclonal específico del receptor CCR5 (BD Biosciences Pharmigen, Mab 2D7, n° de catálogo: 555993). Para los ensayos de fijación se elige el
15 clon de expresión más elevada (100.000 copias por célula).

Se recolectan las células adheridas a un frasco de cultivo de tejido de 225 ml (confluyentes en un ~90%) empleando EDTA 1 mM en PBS (solución salina tamponada c n fosfato) sin Ca²⁺ ni Mg²⁺. Se lavan las células dos veces con
20 PBS que no contiene Ca²⁺ ni Mg²⁺. Después se resuspenden las células CHO-G_{α16}-hCCR5 (1×10⁶/ml) en tampón de fijación enfriado con hielo (50 mM HEPES, 1 mM CaCl₂, 5 mM MgCl₂, 0,5% de BSA, 0,05% de NaN₃, pH 7,24), pH 7,4), suplementado con 0,5% de BSA y 0,05% de NaN₃ recién preparados.

25 Se añaden ochenta μl de células CHO-G_{α16}-hCCR5 (1×10⁶/ml) a placas de 96 hoyos. Todas las diluciones se realizan con tampón de fijación (50 mM HEPES, 1 mM CaCl₂, 5 mM MgCl₂, 0,5% de BSA, 0,05% de NaN₃, pH 7,24).

Se incuban las placas a T.A. en un agitador de células durante 2 h con una concentración final de 0,1 nM RANTES- I^{125} o MIP-1 α - I^{125} o MIP-1 β - I^{125} . Las diluciones de los compuestos se realizan con PBS, 1% de BSA. El volumen total de reacción es de 100 μ l por hoyo. Los compuestos a ensayar se añaden a las células antes de la adición del radioligando.

Después de la incubación se recolectan las células sobre placas de filtro GF/C empleando un colector celular de Packard. Los filtros se tratan previamente con 0,3% de PEI /0,2% de BSA durante 30 min. Se lava rápidamente la placa del filtro 5 veces con 25 mM HEPES, 500 mM NaCl, 1 mM $CaCl_2$ y 5 mM $MgCl_2$ ajustado a pH 7,1. Se secan las placas en la estufa (70° C) durante 20 min, se les añaden 40 μ l de líquido de centelleo y se sellan con un sello Packard TopSeal-A. Para medir la radiactividad se emplea un aparato Packard Top Count durante 1 min por hoyo.

La fijación total se determina con hoyos de control a los que se añade el radioisótopo y el tampón y se determina la fijación no específica empleando un exceso de RANTES frío en algunos de los hoyos de control. Se determina la fijación específica restando la no específica de la fijación total. Los resultados se expresan en forma de porcentaje de fijación específica de RANTES- I^{125} . Los valores IC_{50} se determinan empleando concentraciones variables de los ligandos de ensayo en pruebas triplicadas y los datos se analizan con el programa informático GraphPad Prism (GraphPad, San Diego, CA).

Compuesto n°	Fijación IC ₅₀ (μM)	Compuesto n°	Fijación IC ₅₀ (μM)
	RANTES		RANTES
II-303	0,1019	II-279	0,0015
I-466	0,011	I-39	0,0032
I-449	0,001	II-152	0,0022
II-3	0,0184	II-355	0,0027
I-78	0,037	II-182	0,0028
II-1	0,0042	I-52	0,0028
I-29	0,016	II-175	0,0029
I-4	0,0191	I-47	0,0037
I-14	0,0019		

Ejemplo 43

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos en cuestión para la administración por diversas vías se fabrican del modo descrito en este ejemplo.

5 Composición para la administración oral (A)

Ingrediente	% p/p
principio activo	20,0%
lactosa	79,5%
estearato magnésico	0,5%

Se mezclan los ingredientes y se envasan en cápsulas que contienen unos 100 mg cada una; una cápsula equivale aproximadamente a una dosis diaria total.

Composición para la administración oral (B)

Ingrediente	% p/p
principio activo	20,0%

estearato magnésico	0,5%
croscarmelosa sódica	2,0%
lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%

Se combinan los ingredientes y se granulan utilizando un disolvente, por ejemplo metanol. A continuación se seca la formulación y se prensa para obtener tabletas (que contienen unos 20 mg de principio activo) en una máquina idónea.

5 Composición para la administración oral (C)

Ingrediente	cantidad
principio activo	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g
metil-paraben	0,15 g
propil-paraben	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g
sorbita (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aroma	0,035 ml
colorante	0,5 mg
agua destilada, cantidad suficiente	hasta 100 ml

Se mezclan los ingredientes para formar una suspensión destinada a la administración oral.

Formulación parenteral (D)

Ingrediente	% p/p
principio activo	0,25 g
cloruro sódico, cantidad suficiente	hasta isotonía

agua para inyección	100 ml
---------------------	--------

Se disuelve el principio activo en una porción del agua para inyección. A continuación se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación para convertir la solución en isotónica. Se completa el peso de la solución 5 añadiendo el resto del agua para inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles.

Formulación de supositorio (E)

Ingrediente	% p/p
principio activo	1,0%
polietilenglicol 1000	74,5%
polietilenglicol 4000	24,5%

Se funden los ingredientes juntos y se mezclan sobre un 10 baño de vapor, se vierte la mezcla en moldes, con capacidad para un peso total de 2,5 g.

Formulación tópica (F)

Ingrediente	gramos
principio activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
aceite mineral	5
vaselina	10
metil-paraben	0,15
propil-paraben	0,05
BHA (hidroxi-anisol butilado)	0,01
agua, cantidad suficiente	hasta 100

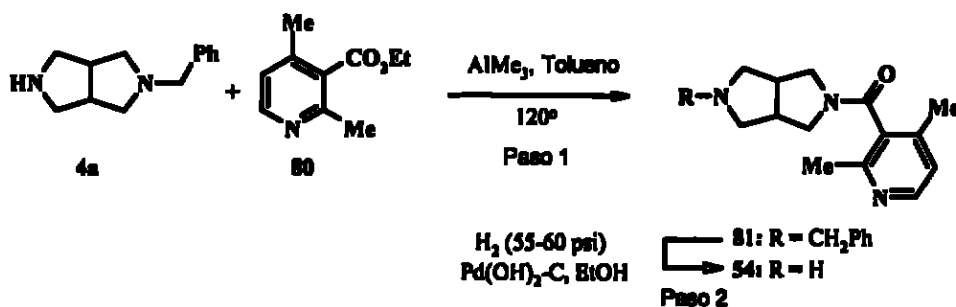
Se combinan todos los ingredientes, excepto el agua, y se calientan con agitación a unos 60°C. Se añade una cantidad de agua a 60°C con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes y después se añade una cantidad suficiente de agua para completar 100 g.

Formulaciones de nebulizador nasal (G)

Se preparan diversas suspensiones acuosas que contengan aproximadamente del 0,025 al 0,5 por ciento de principio activo como formulaciones de nebulizador nasal. Las formulaciones contienen opcionalmente ingredientes inactivos, por ejemplo celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa y similares. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones de nebulización nasal pueden administrarse mediante una bomba calibrada de nebulización nasal, que entrega de 50 a 100 microlitros de formulación por actuación. Un programa típico de dosificación consiste en 2-4 nebulizaciones cada 4-12 horas.

Ejemplo de referencia

(2,4-dimetil-piridin-3-il) - (hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il) - metanona (54)



paso 1 - En un matraz de 3 bocas y 25 ml de capacidad, equipado con barra agitadora, embudo de adición, tubo para la entrada de N_2 y condensador de reflujo, se introducen el

compuesto 4a (1,0 g, 4,94 mmoles) y tolueno (seco) (4 ml) y se enfrían a 0° C. Se añade por goteo el trimetil-aluminio (2,5 ml de una solución 2,0 M en tolueno, 5,0 mmoles), después se deja calentar a T.A. Se añade por goteo el 2,4-
5 dimetil-nicotinato de etilo (80, 0,93 g, 5,2 mmoles) en tolueno (1 ml) y seguidamente se calienta a 120° C durante 18 h. Se enfría la mezcla reaccionante con un baño de hielo y se le añade MeOH (2 ml). Se lleva la mezcla a T.A., se calienta a reflujo durante 10 min, a continuación se enfría de nuevo a
10 T.A. Se filtra la mezcla a través de un lecho de CELITE®. Se lava el líquido filtrado con salmuera, se seca (MgSO₄) y seguidamente se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice, eluyendo con MeOH (que contiene un 2% de NH₄OH) al 7,5 % en
15 DCM, de este modo se obtienen 1,17 g, (71%) de 81 en forma de líquido de color amarillo pálido: EM (ES+) m/z = 336 (M+H)⁺.

paso 2 - Se hidrogena una solución de 81 (5,55 g, 16,5 mmoles) en EtOH (250 ml) que contiene un 20% de Pd(OH)₂ (2,75 g) con una presión de hidrógeno de 55 psi a 60 psi durante 18
20 h. Se filtra la mezcla a través de un lecho de CELITE® para separar el catalizador y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 3,88 g (95%) del 54 en forma de líquido viscoso y oscuro: EM (ES+) m/z = 246 (M+H)⁺.

Las características publicadas en la descripción
25 anterior o en las reivindicaciones siguientes, expresadas en sus formas específicas o en términos de un medio para llevar a la práctica la función descrita o de un método o de un proceso para alcanzar el resultado descrito, pueden utili-

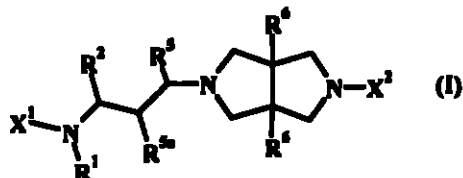
zarse, si procede, por separad en cualquier combinación de tales características para la realización de la invención en las diversas formas de la misma.

La anterior invención se ha descrito con algún detalle
5 a título ilustrativo y de ejemplo, para facilitar la claridad y la comprensión. Para los expertos en la materia es obvio que se pueden introducir cambios y modificaciones dentro del alcance de las modificaciones anexas. Por lo tanto, se da por supuesto que la anterior descripción tiene una finalidad
10 ilustrativa y no restrictiva. El alcance de la invención no se determinará por tanto con referencia a la descripción anterior, sino que se determinará con referencia a las reivindicaciones anexas siguientes, junto con el pleno alcance de equivalentes a los que dichas reivindicaciones se
15 refieren.

Todas las patentes, solicitudes y publicaciones de patentes mencionadas en esta solicitud se incorporan a la misma como referencias en su totalidad para todos los fines en la misma extensión que si mencionara a título individual
20 para cada patente, solicitud o publicación de patente individual.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula I, en la que:



X¹ se elige entre el grupo formado por -C(=O)R³, -S(=O)₂R³ y
5 -C(=O)OR³;

X² se elige entre el grupo formado por -C(=O)R⁴, -S(=O)₂R⁴,
bencilo y -CH₂(piridin-3-ilo), dicho bencilo está opcio-
nalmente sustituido por halógeno o alquilo C₁-₃;

uno de R¹ y R² es:

10 (i) fenilo opcionalmente sustituido de una a cuatro
veces por sustituyentes elegidos con independencia de su
aparición entre el grupo formado por halógeno, alquilo
C₁-₆ y alcoxi C₁-₆;

15 (ii) heteroarilo elegido entre el grupo formado por
piridinilo, N-óxido de piridinilo, pirimidinilo y tiazolo-
lilo, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituid de
una a tres veces por sustituyentes elegidos con indepen-
dencia entre sí entre el grupo formado por halógeno,
alquilo C₁-₆, haloalquilo C₁-₆ y alcoxi C₁-₆; y

20 el otro de R¹ y R² es hidrógeno;

R³ se elige entre el grupo formado por:

(i) fenilo opcionalmente sustituido de una a cuatro
veces por sustituyentes elegidos con independencia de su
aparición entre el grupo formado por:

25 (a) alquilo C₁-₁₀,
(b) heteroalquilo C₁-₁₀,

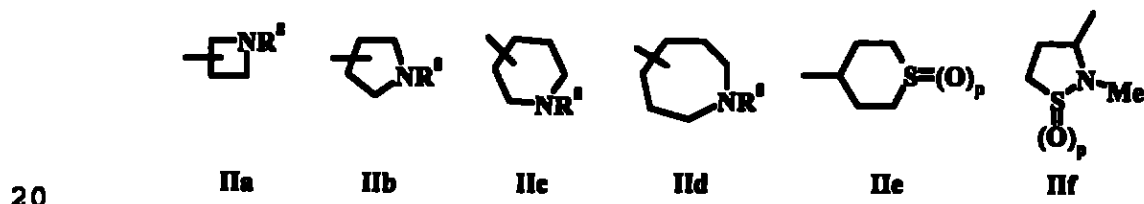
- (c) haloalquilo C_{1-6} ,
- (d) alcoxi C_{1-6} ,
- (e) tioalquilo C_{1-6} ,
- (f) amino,
- 5 (g) alquilamino C_{1-6} ,
- (h) di(alquil C_{1-6})amino,
- (g) acilamino C_{1-6} ,
- (i) carbamóilo, N-(alquil C_{1-6})-carbamóilo o N,N-di(alquil C_{1-6})-carbamóilo,
- 10 (j) ureido,
- (k) nitro,
- (l) ciano,
- (m) halógeno,
- (n) alquilsulfonilo C_{1-6} ,
- 15 (o) sulfamóilo, N-(alquil C_{1-6})-sulfamóilo o N,N-di(alquil C_{1-6})-sulfamóilo,
- (p) (alquil C_{1-6})-sulfonamido o fenilsulfonamido opcionalmente sustituido,
- (q) fenoxi opcionalmente sustituido,
- 20 (r) heteroariloxi opcionalmente sustituido y
- (s) $-Y(CH_2)_nR^{11}$ en el que R^{11} se elige entre el grupo formado por ciano $-CO_2R^{12}$, $-CONR^{12}R^{13}$, $-SO_2N^{12}R^{13}$, $-NHSO_2R^{12}$ y $-NHSO_2NR^{12}R^{13}$,
- (t) CO_2R^{12} ,
- 25 (u) aciloxi C_{1-6} ,
- (v) (alquil C_{1-6})-carbonilo y
- (w) haloalcoxi C_{1-6} ;

(ii) fenil-alquilo C_{1-6} en el que fenilo tiene el significado descrito anteriormente en (i);

(iii) heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, N-óxido de piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 5 piridazinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 2,4-dimetil-6-oxo-6H-piranilo y tienilo, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a tres 10 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-10} , fenilo, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, carbamoilo, acetilo, nitro, ciano, amin, alquilamino C_{1-3} , di(alquil C_{1-3})amino, N-morfolino, sulfamoilo 15 y halógeno,

(iv) heteroaril-alquilo C_{1-6} en el que el heteroarilo tiene el significado definido anteriormente,

(v) heterociclo elegido entre el grupo formado por IIa-f, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo,



tiazolidinilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo, piperazinilo, imidazolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo y N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilo, dicho heterociclo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes 25 elegidos con independencia de su aparición entre el grupo

formado por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, (alquil C_{1-6})-carbonilo, carbamofilo, amino, alquilamino C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, piridinilo y fenilamino y dos hidrógenos sobre un carbono unido a un nitrógeno pueden reemplazarse por oxígeno (oxo),
5 en el que:

R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , fenil-alquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-3})-alquilo C_{1-6} , pirimidin-2-ilo, COR^9 , $COCHR^{15}NHR^{17}$ o SO_2R^{10} ;

R^9 se elige entre el grupo formado por:

- 10 (i) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alcoxi C_{1-3} , aciloxi C_{1-3} , hidroxilo, fenilo, amino, alquilamino C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino y aminocarbonilpiridilo, en el que dicho aminocarbonilpiridilo puede ser
15 opcionalmente el N-óxido y el aminobenzofilo, en el que dicho resto fenilo o dicho resto benzofilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por grupos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por amino, alquilamino C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, hidroxilo, halógeno y alcoxi C_{1-3} ,
20 (ii) fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por sulfamofilo, acetilamino, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ,
(iii) NH_2 , alquilamino C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino,
25 (iv) $C(=O)NH_2$, $C(=O)O$ -alquilo C_{1-6} o $C(=O)OH$;
(v) 1H-indol-3-carbonilo,
(vi) furilo, piridinilo o N-óxido de piridinilo,
(vii) N-acetilpiperidin-4-ilo,

- (viii) furfurilo,
(ix) cicloalquilo C₃₋₈,
(x) haloalquilo C₁₋₆,
(xi) fenil-alquilo C₁₋₃ y
5 (xii) alcoxi C₁₋₆,
R¹⁰ se elige entre el grupo formado por:
(i) alquilo C₁₋₆,
(ii) haloalquilo C₁₋₃,
(iii) cicloalquilo C₃₋₈ y
10 (iv) NH₂, alquilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)amino;
(vi) heterociclo-alquilo C₁₋₆ en el que el heterocicl
tiene el significado definido anteriormente;
(vii) hidrógeno;
(viii) alquilo C₁₋₁₀ sustituido con independencia de su
15 aparición de una a tres veces por sustituyentes elegidos con
independencia de su aparición entre el grupo formado por
hidroxi, halógeno, alcoxi C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆,
(alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, acilamino C₁₋₆, NR^{14a}R^{14b}, ciano,
alquilsulfonilo C₁₋₆, fenilo, N-metil-metil-sulfonamido, N-
20 piperidinilo, N-pirrolidinilo, imidazolilo, 2-aza-
biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, carbamoilo, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo
y fenilo opcionalmente sustituido del modo definido
anteriormente para R³ en el apartado (i);
(ix) cicloalquilo C₃₋₇ o [3.1.0]biciclohexilo, 4-oxo-
25 ciclohexilo o 3-oxo-ciclobutilo, dicho cicloalquilo está
opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces por flúor, ciano,
hidroxilo, alquilo C₁₋₃ o fenilo;

(x) (alquil C₁₋₃)-cicloalquilo C₃₋₇, dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces por flúor, alquilo C₁₋₃ o fenilo;

(xi) NR^{14a}R^{14b}; y

5 (xii) C(=O)OR^{14c};

R⁴ se elige entre el grupo formado por:

(i) arilo elegido entre el grupo formado por:

(a) fenilo opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición
10 entre el grupo formado por un sustituyente fenilo de (i)(a) a (i)(w) del modo descrito para R³, haloalcoxi C₁₋₆, piridinilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilo, 3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-ilo y NR^{14a}R^{14b} en el que R^{14a} y R^{14b} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos
15 forman (CH₂)_r o [(CH₂)₂X³(CH₂)₂], -NMe(CH₂)₂OH;

(b) 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo,

(c) benzofuran-4-ilo,

(d) 2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo,

(e) quinolin-8-ilo,

20 (f) 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilo,

(g) N-acetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilo,

(h) N-Boc-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilo,

(i) 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilo,

(j) N-Boc-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilo,

25 (k) isoquinolin-7-ilo,

(l) 1H-indol-5-ilo,

(m) 2-acetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilo y

(n) 6-fluor-benzo[1,3]dioxin-8-ilo y

(o) quinolin-6-ilo;

(ii) fenil-alquilo C_{1-6} en el que el fenilo tiene el significado definido anteriormente;

(iii) heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, 2-azetidín-1-ilo, N-óxido de piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalin-2-ilo, indazol, benzofuranilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzofuranilo, 2,4-dimetil-6-oxo-6H-piraniilo, benzo[b]tiofenilo, 4,5,6,7-tetrahidro-indazol, 1,4,5,6-tetrahidrociclopentilpirazolilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, 6-fluor-4H-benzo[1,3]dioxin-8-ilo, cinolin-4-ilo y tienilo, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-10} , fenilo opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por sustituyentes de (i) (a) a (i) (w) ya definidos anteriormente para R^3 , bencilo, piridinilo, 2-metil-tiazolilo, acetilo, amino, alquilamino C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, aminobencilo, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, carboxilo, carbamóilo, nitro, ciano, sulfamóilo, $-OCH_2CO_2R^{14c}$, $-SCH_2CO_2R^{14c}$ y halógeno;

(iv) heteroaril-alquilo C_{1-6} , en el que heteroarilo tiene el significado definido anteriormente;

(v) heterociclo elegido entre el grupo formado por IIa-f ya descrito anteriormente para (v) de R^3 , furilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, imidazolinilo, N-bencil-
5 morfolina, N-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilo, 4,5-dihidro-pirazolilo y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, dicho heterociclo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , acetilo, hidroxí,
10 (alquil C_{1-6})-carbonilo, (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, carbamóilo, amino, C_{1-6} alquilamino, di(alquil C_{1-6})amino y fenilamino y dos hidrógenos sobre un carbono unido a un nitrógeno pueden reemplazarse por oxígeno (oxo);

(vi) heterociclo-alquilo C_{1-6} , en el que heterociclo tiene
15 el significado definido anteriormente;

(vii) hidrógeno;

(viii) alquilo C_{1-10} sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por hidroxí, halógeno, alcoxi C_{1-6} ,
20 tioalquilo C_{1-6} , aciloxi, acilamino C_{1-6} , $NR^{14a}R^{14b}$, ciano, alquilsulfonilo C_{1-6} , N-metil-metil-sulfonamido, fenilo, N-piperidinilo, N-pirrolidinilo, imidazolilo, carbamóilo y (alc xi C_{1-6})-carbonilo,

(ix) cicloalquilo C_{3-7} que está opcionalmente sustituido
25 de 1 a 4 veces por flúor, C_{1-3} alquilo o fenilo,

(x) (alquil C_{1-3})-cicloalquilo C_{3-7} que está opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces por flúor, C_{1-3} alquilo o fenilo; y

(xi) $\text{NR}^{14a}\text{R}^{14b}$;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , metoximetilo, $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ o $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$;

R^{5a} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

5 R^6 se elige con independencia de su aparición entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-10} , hidroxil, alcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-3} y (alcoxi C_{1-3})-alquilo C_{1-3} ;

R^7 es hidrógeno o Boc;

10 R^{12} y R^{13} (i) con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo C_{1-6} o heteroalquilo C_{1-6} o (ii) R^{12} y R^{13} , si ambos están unidos a un átomo de nitrógeno, pueden formar juntos un alquileno C_{2-5} ;

15 R^{14a} y R^{14b} (i) tomados por separado son R^3 o (ii) tomados juntos y junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un $(\text{CH}_2)_r$ o $[(\text{CH}_2)_2\text{X}^3(\text{CH}_2)_2]$;

R^{14c} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

20 R^{15} es hidrógeno, metilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$, $-(\text{CH}_2)_s\text{COR}^{16}$ en el que R^{16} es $-\text{OH}$ o $-\text{NH}_2$ y s es 1 ó 2, $-(\text{CH}_2)_t\text{-NH}_2$ en el que t es 3 ó 4, $-(\text{CH}_2)_3\text{-NHC(=NH)NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{-p-C}_6\text{H}_4\text{-OH}$, (3-indolinil)metileno o (4-imidazolil)metileno;

X^3 es $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_p-$, NR^{14c} ;

Y es un enlace directo, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NR}^{12}-$;

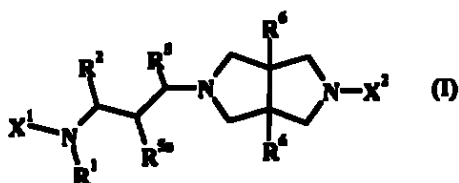
n es un número entero de 1 a 6;

25 p es un número entero de 0 a 2;

r es un número entero de 3 a 6; y

las sales, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables y los estereoisómeros del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula I



en la que:

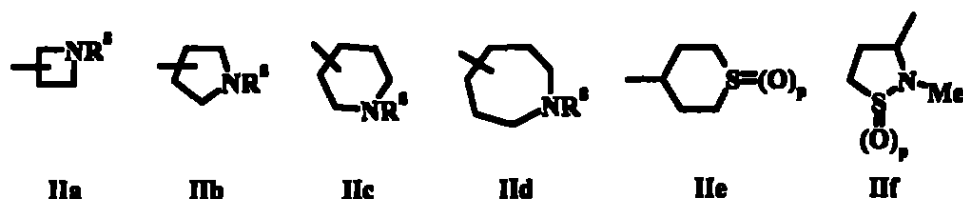
uno de R^1 y R^2 es:

- 5 fenilo opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por
sustituyentes elegidos con independencia de su aparición
entre el grupo formado por halógeno y alquilo C_{1-6} ;
heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridi-
nilo, pirimidinilo y tiazolilo, dicho heteroarilo está
10 opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes
elegidos con independencia entre sí entre el grupo
formado por halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ; y
el otro de R^1 y R^2 es hidrógeno;
 R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , metoximetilo o hidroxialquilo
15 C_{1-3} ;
 R^{5a} es hidrógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-6} ;
 R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-3} ;
 X^1 se elige entre el grupo formado por $-C(=O)R^3$, $-S(=O)_2R^3$
y $-C(=O)OR^3$;
20 X^2 se elige entre el grupo formado por $-C(=O)R^4$, $-S(=O)_2R^4$ o
bencilo, dicho bencilo está opcionalmente sustituido por
halógeno o alquilo C_{1-3} ;
 R^3 se elige entre el grupo formado por:
hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-C(CH_3)NH_2$,
25 $-CH_2CH_2N(\text{etilo})_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(\text{iso-propilo})_2$,
 $-NCH_3$ -bencilo, $-NHCH_2COOCH_2CH_3$, $-CH_2NHCOCH_3$, $CH_2CH_2CONH_2$,

- C(NH₂)CH₂C(CH₃)₂, -CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -CH₂CN, -alquilo C₁₋₆-OH, -CH₂CH₂COOCH₃, -C(CH₃)₂OCOCH₃, -CH₂OCOCH₃, -CH₂SO₂CH₃, -CH₂(CH₃)SO₂CH₃, heteroalquilo, dicho heteroalquilo está opcionalmente sustituido por -NHCOCH₃, -(CH₂)_t-cicloalquilo C₃₋₈, en la que t es un número de 0 a 2 y dicho -cicloalquilo C₃₋₈ está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, fenilo, -(CHR^a)_u-fenilo, en el que R^a es H, hidroxilo o alquilo C₁₋₆, u es un número de 0 a 3 y dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por:
- alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, ciano, halógeno, alquilsulfonilo C₁₋₆, -SO₂NH₂, -NHCOCH₃ o -COOCH₃, -(CH₂)_v-heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, N-óxido de piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 2,4-dimetil-6-oxo-6H-piranilo y tienilo, en el que v es un número de 0 a 3 y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₁₀,

fenilo, haloalquil C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, carbamoilo, acetilo, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₃, di(alquil C₁₋₃)amino, N-morfolino, sulfamoilo y halógeno,

- 5 -(CHR^w)_w-heterociclo elegido entre el grupo formado por IIa-f, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropirranilo,



- tiazolidinilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo, piperazinilo, imidazolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo y N-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ilo,

10 en las que R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, w es un número de 0 a 3 y

dicho heterociclo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su

15 aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, (alquil C₁₋₆)-carbonilo, carbamoilo, amino, C₁₋₆ alquilamino, di(alquil C₁₋₆)amino, piridinilo y fenilamino y dos hidrógenos sobre un carbono unido a un nitrógeno pueden reemplazarse por oxígeno (oxo), en el que:

- 20 R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆, pirimidin-2-ilo, COR⁹, COCHR¹⁵NHR⁷ o SO₂R¹⁰;

R⁹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, furanilo, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, alquilamino C₁₋₆, -COO-alquilo C₁₋₆,

25 -COOH, -CH₂OCH₂OOH, -CH₂CH₂COOH;

- R^{10} es alquilo C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, cicloalquilo C_{3-8} ;
- R^7 es hidrógeno o Boc;
- R^{15} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- NH-(CH₂)_x-fenilo, en el que x es 0 ó 1 y
- 5 dicho fenilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , halógeno, -OCF₃, heteroalquilo, haloalquilo, acetilo, dialquilamina, ciano, -COOH, COOCH₂CH₃, -NH(CH₂)_y-heteroarilo, en
- 10 el que y es 0 ó 1 y
- dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo,
- 15 -NH-heterociclo, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por -COCF₃, COOCH₂-fenilo,
- NH(CH₂)_z-cicloalquilo C_{3-8} , en la que z es 0 ó 1;
- 20 R^4 se elige entre el grupo formado por:
- alquilo C_{1-6} , -CH₂CH₂CONH₂, -CH₂NCH₃SO₂CH₃, -CH(CH(CH₃)₂)NH-COCH₃, -(CH₂)_e-cicloalquilo C_{3-8} , en el que e es un número de 0 a 2 y dicho cicloalquilo está opcionalmente
- 25 sustituido de 1 a 4 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , heterociclo C_{3-8} , en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su

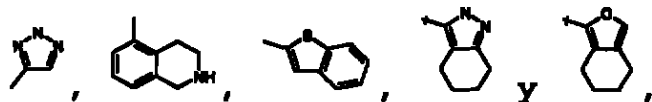
aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidroxilo, -CO- alquilo C₁₋₆, oxo, bencilo,



- 5 -(CHR^f)_f-fenilo, en el que R^f es hidrógeno o -NHCOCH₃, f es 0 ó 1 y dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, ciano, halógeno, alquilsulfonilo C₁₋₆, NO₂, -CO-alquilo C₁₋₆,
10 -COOCH₃, COOC(CH₃)₃, -NH₂SO₂CH₃, NH₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂-CH₂OH, -NHCOCH₃, -OCF₃, -OCH₂COOH, piridin-4-ilo,



- (CH₂)_g-heteroarilo, en el que g es 0 ó 1, dicho heteroarilo se elige entre el grupo formado por furanilo, tiofenilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirrolilo,
15 pirazolilo, imidazolilo, indolilo, benzofuranilo, piranilo, piridinilo, pirimidinilo, quinoxalinilo, quinolinilo,



- 20 dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, oxo, oxido, heteroalquilo, halógeno, haloalquilo, metoxifenilo, haloalquilo, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHCH₂-fenilo, -NHCO-
25 CH₃, ciano, -SO₂NH₂, -SO₂CH₃, -OCH₂COOCH₃, -OCH₂COOH,

-SCH₂COOH, -COCH₃, -COOC(CH₃)₃, -COOC(CH₃)₃, -COOCH₂CH₃,
-COOH, piridin-4-ilo,



bencilo, fenilo, dicho fenilo está opcionalmente
5 sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos
entre alquilo C₁₋₆, halógeno, alcoxilo C₁₋₆, -COOCH₃,
-(NR^h)-(CH₂)_h-fenilo, en el que R^h es hidrógeno o alquilo
C₁₋₆, h es 0 ó 1 y dicho fenilo está opcionalmente
10 sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos
entre alquilo C₁₋₆ y

las sales, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables y
estereoisómeros de los mismos.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que:

R² es fenilo opcionalmente sustituido de una a cuatro veces
15 por halógeno o piridinilo;

R¹ es hidrógeno;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o metoximetilo, hidroxialquilo
C₁₋₃;

R^{5a} es hidrógeno, hidroxilo o alquilo C₁₋₆;

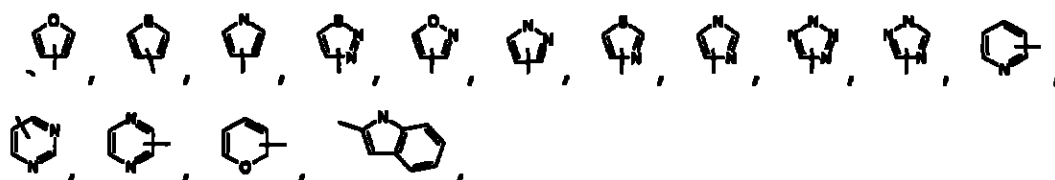
20 R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₃;

X¹ se elige entre el grupo formado por -C(=O)R³, -S(=O)₂R³ y
-C(=O)OR³;

X² se elige entre el grupo formado por -C(=O)R⁴, -S(=O)₂R⁴ o
bencilo, dicho bencilo está opcionalmente sustituido por
25 halógeno o alquilo C₁₋₃;

R³ se elige entre el grupo formado por:

- hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-C(CH_3)NH_2$,
 $-CH_2CH_2N(etilo)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(iso-propil)_2$,
 $-NCH_3$ -bencilo, $-NHCH_2COOCH_2CH_3$, $-NH$ -fenilo, $-CH_2NHCOCH_3$,
 $CH_2CH_2CONH_2$, $-C(NH_2)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CN$,
5 $-(alquilo\ C_{1-6})-OH$, $-CH_2CH_2COOCH_3$, $-C(CH_3)_2OCOCH_3$,
 $-CH_2OCOCH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2(CH_3)SO_2CH_3$, heteroalquil ,
 $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo C_{3-8} elegido entre ciclopropanilo,
ciclobutanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo,
cicloheptanilo y , en la que t es un número de 0 a 2 y
10 dicho -cicloalquilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido de
una a tres veces por sustituyentes elegidos con
independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo
 C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, fenilo, $-(CHR^u)_u$ -
fenilo, en el que R^u es H, hidroxilo o alquilo C_{1-6} , u es
15 un número de 0 a 2 y dicho fenilo está opcionalmente
sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes
elegidos con independencia de su aparición entre el grupo
formado por alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} , haloalquilo
 C_{1-6} , ciano, halógeno, alquilsulfonilo C_{1-6} , $-SO_2NH_2$,
20 $-NHCOCH_3$ o $-COOCH_3$, $-(CH_2)_v$ -heteroarilo elegido entre el
grupo formado por

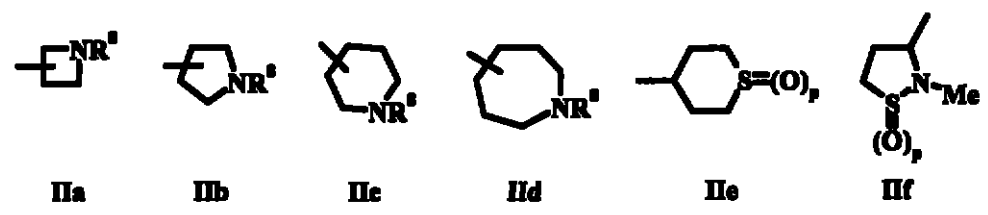


- en la que v es un número de 0 a 3 y dicho heteroarilo
25 está opcionalmente sustituido de una a tres veces por
sustituyentes elegidos con independencia de su aparición

entre el grupo formado por alquilo C₁₋₁₀, halógeno, fenilo, alcoxi C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, -NH₂, SO₂NH₂, -COCH₃,

oxo, oxido, ,

5 -(CHR^a)_w-heterociclo elegido entre el grupo formado por IIa-f, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo,



tiazolidinilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo, piperazini-
nilo, imidazolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo y N-
metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ilo,

10 en el que R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, w es un número de 0 a 3 y

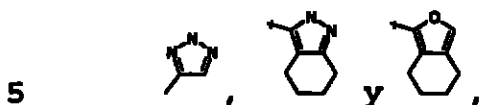
dicho heterociclo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆,
15 hidroxilo, (alquil C₁₋₆)-carbonilo, carbamilo, amino, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, piridinilo y fenilamino y dos hidrógenos sobre un carbono unido a un nitrógeno pueden reemplazarse por oxígeno (oxo), en el que:

20 R^a es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆, pirimidin-2-ilo, COR⁹, COCHR¹⁵NHR⁷ o SO₂R¹⁰;

R⁹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, furanilo, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₅, alquilamino C₁₋₆, -COO-alquilo C₁₋₆,
25 -COOH, -CH₂OCH₂OOH, -CH₂CH₂COOH;

- R^{10} es alquilo C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, cicloalquilo C_{3-8} ;
 R^7 es hidrógeno o Boc;
 R^{15} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 R^4 se elige entre el grupo formado por:
- 5 alquilo C_{1-6} , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NCH}_3\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{NH}-$
 COCH_3 , $-(\text{CH}_2)_e$ -cicloalquilo C_{3-8} elegido entre ciclopropa-
 nilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo y ciclohexanilo, en
 el que e es un número de 0 a 2 y dicho cicloalquilo está
 opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces por sustituy-
 10 yentes elegidos con independencia de su aparición entre
 el grupo formado por alquilo C_{1-6} , heterociclo C_{3-8} , en la
 que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido de 1
 a 4 veces por sustituyentes elegidos con independencia
 de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} ,
 15 hidroxilo, $-\text{CO}$ -alquilo C_{1-6} , oxo, bencilo,  o ,
 $-(\text{CHR}^f)_f$ -fenilo, en el que R^f es hidrógeno o $-\text{NHCOCH}_3$, f
 es 0 ó 1 y
 dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a
 cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia
 20 de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-10} ,
 heteroalquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , ciano, halógeno,
 alquilsulfonilo C_{1-6} , NO_2 , $-\text{CO}$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{COOCH}_3$,
 $\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, NH_2 , $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{COOH}$, piridin-4-ilo,
 25  ;
 $(\text{CH}_2)_g$ -heteroarilo, en el que g es 0 ó 1, dicho hetero-
 arilo se elige entre el grupo formado por furanilo,

tiofenil , isoxazolilo, tiaz lilo, oxazolil , pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, indolilo, benzofuranilo, piranilo, piridinilo, pirimidinilo, quinoxalinilo, quinolinilo,



dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, oxo, oxido, heteroalquilo, halógeno, haloalquilo, metoxi-
 10 fenilo, haloalquilo, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NHCH₂-fenilo, -NHCO-CH₃, ciano, -SO₂NH₂, -SO₂CH₃, -OCH₂COOCH₃, -OCH₂COOH, -SCH₂COOH, -COCH₃, -COOC(CH₃)₃, -COOC(CH₃)₃, -COOCH₂CH₃, -COOH, piridin-4-ilo,

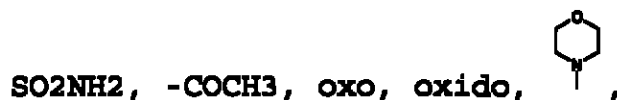


15 bencilo, fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, halógeno, alcoxilo C₁₋₆, -COOCH₃, -NH-fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos
 20 entre alquilo C₁₋₆ y las sales, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables y los estereoisómeros del mismo.

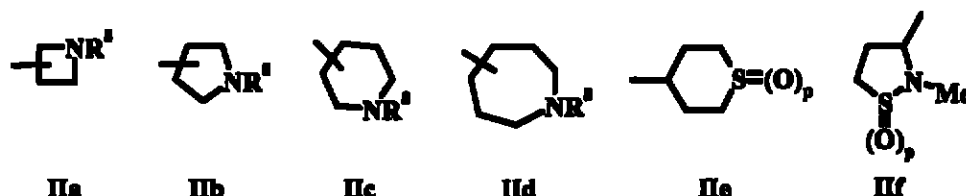
4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que
 X¹ es C(=O)R³, en el que
 25 R³ se elige entre el grupo formado por:

- hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-C(CH_3)NH_2$,
 $-CH_2CH_2N(etilo)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(iso-propilo)_2$,
 $-NCH_3$ -bencilo, $-NHCH_2COOCH_2CH_3$, $-NH$ -fenilo, $-CH_2NHCOCH_3$,
 $CH_2CH_2CONH_2$, $-C(NH_2)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CN$,
5 $-(alquilo\ C_{1-6})-OH$, $-CH_2CH_2COOCH_3$, $-C(CH_3)_2OCOCH_3$, $-CH_2OCO-$
 CH_3 , $-CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2(CH_3)SO_2CH_3$, heteroalquilo, $-(CH_2)_t-$
cicloalquilo C_{3-8} elegido entre ciclopropanilo, ciclobu-
tanilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo,
o , en el que t es un número de 0 a 2 y
10 dicho -cicloalquilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido de
una a tres veces por sustituyentes elegidos con indepen-
dencia entre sí entre el grupo formado por: alquilo C_{1-6} ,
halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, fenilo, $-(CHR^u)_u$ -fenilo,
en el que R^u es H, hidroxilo o alquilo C_{1-6} , u es un
15 número de 0 a 2 y
dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a
cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia
de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-10} ,
heteroalquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , ciano, halógeno,
20 alquilsulfonilo C_{1-6} , $-SO_2NH_2$, $-NHCOCH_3$ o $-COOCH_3$, $-(CH_2)_v-$
heteroarilo elegido entre el grupo formado por
, , , , , , , , , , ,
, , , ,
en la que v es un número de 0 a 3 y
25 dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a
tres veces por sustituyentes elegidos con independencia

de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-10} ,
halógeno, fenilo, alcoxi C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , $-NH_2$,



5 $-(CHR^w)_v$ -heterociclo elegido entre el grupo formado por
IIa-f, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo,



tiazolidinilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo, piperazi-
nilo, imidazolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo y N-
metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ilo,

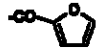
10 en las que R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , w es un número
de 0 a 3 y

dicho heterociclo está opcionalmente sustituido de 1 a 3
veces por sustituyentes elegidos con independencia de su
aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} ,

15 hidroxilo, (alquil C_{1-6})-carbonilo, carbamilo, amino,
alquilamino C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, piridinilo y
fenilamino y dos hidrógenos sobre un carbono unido a un
nitrógeno pueden reemplazarse por oxígeno (oxo), en el
que:

20 R^b es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroal-
quilo C_{1-6} , fenil-alquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-3})-alquilo C_{1-6} ,
pirimidin-2-ilo, COR^9 , $COCHR^{15}NHR^7$ o SO_2R^{10} ;

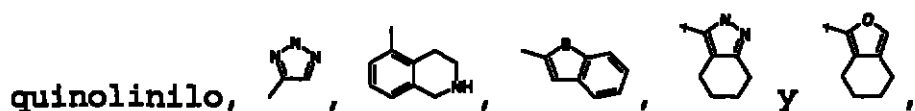
- R^9 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , furanil, alcoxil C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-5} , alquilamino C_{1-6} , $-COO$ -alquilo C_{1-6} , $-COOH$, $-CH_2OCH_2OOH$, $-CH_2CH_2COOH$;
- R^{10} es alquilo C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, cicloalquilo C_{3-8} ;
- 5 R^7 es hidrógeno o Boc;
- R^{15} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

5. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que X^1 es $S(=O)_2R^3$, en el que R^3 es fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por halógeno.
- 10 6. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que X^1 es $C(=O)OR^3$, en la que R^3 es alquilo C_{1-6} .
7. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que X^2 es $C(=O)R^4$, en el que R^4 se elige entre el grupo formado por:
- 15 alquilo C_{1-6} , $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2NCH_3SO_2CH_3$, $-CH(CH(CH_3)_2)-NHCOCH_3$, $-(CH_2)_e$ -cicloalquilo C_{3-8} , en el que e es un número de 0 a 2 y dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por
- 20 alquilo C_{1-6} , C_{3-8} heterociclo, en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , hidroxilo, $-CO$ -alquilo C_{1-6} , oxo, bencilo,  o ,
- 25 $-(CHR^f)_f$ -fenilo, en el que R^f es hidrógeno o $-NHCOCH_3$, f es 0 ó 1 y dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por

alquilo C_{1-10} , heteroalquil C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , ciano, halógeno, alquilsulfonilo C_{1-6} , NO_2 , $-CO$ -alquilo C_{1-6} , $-COOCH_3$, $COOC(CH_3)_3$, $-NHSO_2CH_3$, NH_2 , $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2COOH$, piridin-4-ilo,



$(CH_2)_g$ -heteroarilo, en el que g es 0 ó 1, dicho heteroarilo se elige entre el grupo formado por furanilo, tiofenilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, indolilo, benzofuranilo, piranilo, piridinilo, pirimidinilo, quinoxalinilo,



dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , oxo, oxido, heteroalquilo, halógeno, haloalquilo, metoxifenilo, haloalquilo, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2$ -fenilo, $-NHCOCH_3$, ciano, $-SO_2NH_2$, $-SO_2CH_3$, $-OCH_2COOCH_3$, $-OCH_2COOH$, $-SCH_2COOH$, $-COCH_3$, $-COOC(CH_3)_3$, $-COOC(CH_3)_2$, $-COOCH_2CH_3$, $-COOH$, piridin-4-ilo,



bencilo, fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , halógeno, alcoxilo C_{1-6} , $-COOCH_3$;

-NH-fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆.

8. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que
 5 X² es S(=O)₂R⁴, en el que
 R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido de una a tres veces por alquilo C₁₋₆ o heteroarilo elegido entre



y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una
 10 a cuatro veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, halógeno, -COOCH₃ y fenilo.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 3 a 8, dicho compuesto es:

{ (S)-1-fenil-3-[5-(quinoxalina-2-carbonil)-hexahidro-pirrololo-
 15 [3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

{ (S)-3-[5-(3,4-dicloro-bencil)-hexahidro-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

20 { (S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico,

{ (S)-1-fenil-3-[5-(piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

25 [(S)-1-fenil-3-(5-fenilacetil-hexahidro-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il)-propil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- 5-[(S)-3-(ciclopentanocarbonil-amino)-3-fenil-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxilato de bencilo,
{(R)-2-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-etil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
{(S)-3-[5-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico,
{(S)-3-[5-(1-oxi-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico,
{(S)-1-fenil-3-[5-(1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico,
{(S)-3-[5-(4-metoxi-2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
{(S)-3-[5-(2,6-dicloro-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
{(S)-3-[5-(2-cloro-6-metil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
{(S)-3-[5-(2,6-dicloro-4-metil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- { (S) -3- [5- (4-but xi-2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo-
[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido ciclo-
pentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (4-etoxi-2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrol -
5 [3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido ciclo-
pentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c] -
pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido ciclopentano-
carboxílico; compuesto con ácido clorhídrico,
- 10 { (S) -1-fenil-3- [5- (2,4,6-trimetil-benzoil) -hexahidro-pirrol -
[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido ciclopentano-
carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2-bromo-6-metil-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c] -
pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido ciclopentano-
15 carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2,6-difluor-4-metoxi-benzoil) -hexahidro-pirrolo-
[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido ciclopen-
tanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -1-fenil-3- [5- (2,4,6-trimetoxi-benzoil) -hexahidro-pirro-
20 lo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido ciclopentan -
carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (4-cloro-2-metoxi-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-
c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido ciclopenta-
nocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 { (S) -3- [5- (2,3-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pi-
rrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido ciclopentanocar-
boxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- { (S) -3- [5- (2,4-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
rrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido ciclopentanocar-
boxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2-metoxi-4-metilsulfanil-benzoil) -hexahidro-pirro-
5 lo [3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido ciclo-
pentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2-dimetilamino-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c] -
pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido ciclopenta-
nocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 { (S) -1-fenil-3- [5- (1H-pirrol-2-carbonil) -hexahidro-pirrolo-
[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido ciclopentanocar-
boxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil) -hexahidro-pirro-
lo [3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido ciclo-
15 pentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pi-
rrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido ci-
clopentanocarboxílico,
- [(S) -3- (5-acetil-hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il) -1-fe-
20 nil-propil] -amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compues-
to con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2,2-dimetil-propionil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
rrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido ciclopentanocar-
boxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 N- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
rrol-2-il] -1-fenil-propil} -bencenosulfonamida; compuesto con
ácido trifluor-acético,

- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidr -pirrolo [3,4-c]pi-
rrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido ciclopropanocarbo-
xílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
5 rrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido furano-2-carboxí-
lico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
rrol-2-il] -1-fenil-propil} -isobutiramida; compuesto con ácid
trifluor-acético,
- 10 N- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
rrol-2-il] -1-fenil-propil} -3-metil-butiramida; compuesto con
ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
rrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tiofeno-2-carbo-
15 xílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c] -
pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -2,2-dimetil-propionamida;
compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
20 rrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido ciclohexanocar-
boxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
rrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido morfolina-4-car-
boxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 N- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
rrol-2-il] -1-fenil-propil} -2-hidroxí-2-metil-propionamida;
compuesto con ácido trifluor-acético,

- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
rrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido ciclobutanocar-
boxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
5 rrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido pirrolidina-1-car-
boxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
rrol-2-il] -1-fenil-propil} -acetamida; compuesto con ácid
trifluor-acético,
- 10 N- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
rrol-2-il] -1-fenil-propil} -2-metoxi-acetamida; compuesto con
ácido trifluor-acético,
- N- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
rrol-2-il] -1-fenil-propil} -2-hidroxi-2-fenil-acetamida;
- 15 compuesto con ácido trifluor-acético,
- 2-ciclopentil-N- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pi-
rrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -acetamida; compuesto
con ácido trifluor-acético,
- N- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
20 rrol-2-il] -1-fenil-propil} -4-metanosulfonil-benzamida;
- compuesto con ácido trifluor-acético,
- N- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
rrol-2-il] -1-fenil-propil} -benzamida; compuesto con ácido
trifluor-acético,
- 25 { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
rrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido furano-3-carboxí-
lico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pi-
rrrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 1H-pirrol-2-carbo-
xílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pi-
5 rrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-
carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pi-
rrrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-
2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 2-acetilamino-N- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pi-
rrrol-3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -acetamida; compuesto
con ácido trifluor-acético,
- N- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pi-
rrrol-2-il] -1-fenil-propil} -4-sulfamoil-benzamida; compuesto
15 con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pi-
rrrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahydro-furano-
3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pi-
20 rrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 2-oxo-tiazolidina-
4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pi-
rrrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido pirazina-2-carbo-
xílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 N- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pi-
rrrol-2-il] -1-fenil-propil} -2-hidroxi-acetamida; compuesto con
ácido trifluor-acético,

- N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol [3,4-c]pi-
rrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-metil-butiramida; compuesto con
ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol [3,4-c]pi-
5 rrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-
2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
2-dimetilamino-N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-
pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-acetamida; com-
puesto con ácido trifluor-acético,
- 10 1-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pi-
rrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-fenil-urea; compuesto con ácido
trifluor-acético,
1-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pi-
rrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-isopropil-urea; compuesto con
15 ácido trifluor-acético,
{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pi-
rrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperi-
dina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pi-
20 rrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclo-
hexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
[(S)-3-(5-isobutiril-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-1-
fenil-propil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico;
compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 {(S)-3-[5-(3-metil-butiril)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-
il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico;
compuesto con ácido trifluor-acético,

- [(S)-3-(5-butiril-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-1-fenil-propil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- [(S)-3-(5-ciclopropanocarbonil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-1-fenil-propil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 [(S)-3-(5-ciclobutanocarbonil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-1-fenil-propil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 {(S)-3-[5-(2-metil-butiril)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2-etil-butiril)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico;
- 15 compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-piridin-3-il-propil}-carbamato de tert-butil
- {(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-butyl}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico,
- 20 xílico,
- {(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-piridin-3-il-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico,
- {3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-butyl}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico,
- 25 {(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico,

- { (S) -3- [5- (2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido ciclopentanocarboxílico,
- { (S) -3- [5- (1-acetil-piperidina-4-carbonil) -hexahidro-pirrolo-
5 [3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido ciclo-
pentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
[(S) -3- (5-bencil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il) -1-fe-
nil-propil] -amida del ácido ciclopentanocarboxílico;
compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 { (S) -1-fenil-3- [5- (2,4,6-trifluor-benzoil) -hexahidro-pirr 1 -
[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido ciclopentano-
carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
{ (S) -3- [5- (1-bencil-5-oxo-pirrolidina-3-carbonil) -hexahidro-
pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido
15 ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-
acético,
{ (S) -3- [5- (2,6-dimetil-bencil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pi-
rrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido ciclopentanocar-
boxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pi-
rrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido (1S,5R) -bicicl -
[3.1.0]hexano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-
acético,
[(S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pi-
25 rrol-2-il] -1- (3-fluor-fenil) -propil] -amida del ácido 4,4-
difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-
acético,

- N-[(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pi-
rrrol-2-il]-1-(3-fluor-fenil)-propil]-acetamida; compuesto con
ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pi-
rrrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido (2S,3S)-1-metil-5-
5 oxo-2-piridin-3-il-pirrolidina-3-carboxílico; compuesto con
ácido trifluor-acético,
- 4-dimetilamino-N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-
pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-butiramida;
- 10 compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pi-
rrrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1-metil-pirroli-
dina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pi-
15 rrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-morfolin-4-il-propionamida;
compuesto con ácido trifluor-acético,
- 2-(2-aza-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-
benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-pro-
pil}-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 {(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pi-
rrrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1-(furano-2-carbo-
nil)-4-hidroxí-pirrolidina-2-carboxílico; compuesto con ácido
trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pi-
25 rrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-(5-morfolin-4-il-tetrazol-2-il)-
acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético,

{ (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c] pi-
rrrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 1-metil-piperi-
dina-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
{ (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c] pi-
5 rrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 1-metil-azepano-2-
carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
{ (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c] pi-
rrrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 2-metil-1,2,3,4-
tetrahidro-isoquinolina-3-carboxílico; compuesto con ácido
10 trifluor-acético,
3- (2-aza-biciclo [2,2,1] hept-2-il) -N- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-
benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c] pirrol-2-il] -1-fenil-pro-
pil} -propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
N- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c] pi-
15 rrol-2-il] -1-fenil-propil} -2-piperidin-1-il-acetamida;
compuesto con ácido trifluor-acético,
{ (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c] pi-
rrrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 1-isopropil-5-oxo-
pirrolidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-
20 acético,
{ (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c] pi-
rrrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 1-etil-piperidina-
4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
{ (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c] pi-
25 rrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 1-isobutil-5- xo-
pirrolidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-
acético,

- N-{(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-pirrolidin-1-il-acetamida;
compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1-metil-5-sulfamoil-1H-pirrol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido (S)-1-acetil-pirrolidina-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-1-fenil-3-[5-(1-pirimidin-2-il-piperidina-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(1-isobutil-5-oxo-pirrolidina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(1-metil-5-sulfamoil-1H-pirrol-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- ((S)-3-{5-[1-(furano-2-carbonil)-4-hidroxi-pirrolidina-2-carbonil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il}-1-fenil-propil)-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 { (S)-3-[5-(4-bencil-morfolina-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S)-3-[5-(6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido
- 10 do ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S)-3-[5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-sulfonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-
- 15 acético,
- { (S)-3-[5-(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 ((S)-3-{5-[3-(2-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il}-1-fenil-propil)-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S)-1-fenil-3-[5-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido
- 25 ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- { (S) -1-fenil-3-[5-(1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapiraz 1-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 { (S) -3-[5-(5-etil-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-hexahidr - pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 [(S) -3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pi- rrol-2-il]-1-(3-fluor-fenil)-propil]-carbamato de tert-butilo { (S) -3-[5-(4-fluor-2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico,
- 15 2-cloro-N-{ (S) -3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pi- rrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-4-fluor-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{ (S) -3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-trifluormetil-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 N-{ (S) -3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-metoxi-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{ (S) -3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-4-metoxi-benzamida; compuesto
- 25 con ácido trifluor-acético,
- N-{ (S) -3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético,

- N-{ (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benz il) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -3,3-dimetil-butiramida;
compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{ (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -succinamato de metilo;
5 compuesto con ácido trifluor-acético,
- 2-cloro-N-{ (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 N-{ (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -3-ciano-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{ (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -2,4-difluor-benzamida;
15 compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{ (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -2,6-difluor-benzamida;
compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{ (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -3,4-difluor-benzamida;
20 compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{ (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -2-fluor-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 N-{ (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -4-fluor-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético,

- {(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido furano-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-isobutiramida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-metil-butiramida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 3-cloro-N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-4-fluor-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-tiofen-2-il-acetamida;
- 15 compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-trifluormetil-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-4-ciano-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-4-etoxi-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3,5-difluor-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético,

- {(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 4-cloro-N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-benzamida; compuesto
- 5 con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-metoxi-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-fluor-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3,4-dimetoxi-benzamida; com-
- 15 puesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2,2-dimetil-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]-
- 20 pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido morfolina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-oxalamato de etilo; compuesto con ácido trifluor-acético,

- acetato de 1-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propilcarbamoil}-1-metil-etilo; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-fenil-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido (1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]-tiadiazol-5-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 3-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-1,1-dietil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,

- 3-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-1,1-diisopropil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 3-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-1,1-dimetil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-metoxi-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-ciclopentil-propionamida;
- 15 compuesto con ácido trifluor-acético,
- acetato de {(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propilcarbamoil}-metilo; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida;
- 20 compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-ciclopentil-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-4-dimetilamino-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético,

- {(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 3-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-1-metil-1-fenil-urea;
- 5 compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-metilsulfanil-acetamida;
- compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 {(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-carbamato de metilo; compuesto
- 15 con ácido trifluor-acético,
- 1-bencil-3-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-1-metil-urea;
- compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2,6-dicloro-4-metanosulfonil-benzoil)-hexahidro-
- 20 pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 3-acetilamino-N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-benzamida;
- 25 compuesto con ácido trifluor-acético,
- 4-acetilamino-N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-benzamida;
- compuesto con ácido trifluor-acético,

- { (S) -3 - [5 - (2-clor -6-flu r-benzoil) -hexahidro-pirr lo[3,4-c] -
pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 1-acetil-pipe-
ridina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
3-amino-N- { (S) -3 - [5 - (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pi-
5 rrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -propionamida;
compuesto con ácido trifluor-acético,
2-amino-N- { (S) -3 - [5 - (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pi-
rrrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -acetamida; compuesto
con ácido trifluor-acético,
- 10 { (S) -3 - [5 - (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c] -
pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido (S) -pirrolidina-
2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
N- { (S) -3 - [5 - (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-
c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -2-ciano-acetamida; compuesto
15 con ácido trifluor-acético,
{ (S) -3 - [5 - (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c] -
pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido cicloheptanocar-
boxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
N- { (S) -3 - [5 - (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-
20 c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -2-ciclohexil-acetamida;
compuesto con ácido trifluor-acético,
N- { (S) -3 - [5 - (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-
c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -2-ciclopropil-acetamida;
compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 { (S) -3 - [5 - (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c] -
pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido furano-3-carbo-
xílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-isonicotinamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-tereftalamato de metilo;
5 compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-piperidin-1-il-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 {(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-succinamida; compuesto c n
15 ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1H-indol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 5-metil-tiofeno-
20 2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 2-acetilamino-N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético,

- { (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c] -
pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido piridina-2-car-
boxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
N- { (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-
5 c] pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -4-metilamino-benzamida;
compuesto con ácido trifluor-acético,
N- { (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-
c] pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -2-metilamino-benzamida;
compuesto con ácido trifluor-acético,
10 N- { (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-
c] pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -2-dimetilamino-benzamida;
compuesto con ácido trifluor-acético,
{ (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c] -
pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 5-amino-1-fenil-
15 1H-pirazol-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-
acético,
{ (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c] -
pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 2,2,3,3-tetrame-
til-ciclopropanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-
20 acético,
2-acetilamino-N- { (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c] pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -4-metilsulfa-
nil-butiramida; compuesto con ácido trifluor-acético,
{ (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c] -
25 pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 2-etil-5-metil-
2H-pirazol-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-
acético,

- { (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benz il) -hexahidro-pirrolo[3,4-c] -
pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 5-amino-2H-
[1,2,4]triazol-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-
acético,
- 5 { (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c] -
pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 5-cloro-tiofeno-
2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
(S) -2-acetilamino-N- { (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexa-
hidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -4-metilsul-
10 fanil-butiramida; compuesto con ácido trifluor-acético,
N- { (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-
c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -3-dietilamino-propionamida;
compuesto con ácido trifluor-acético,
N- { (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-
15 c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -2-metil-nicotinamida;
compuesto con ácido trifluor-acético,
{ (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c] -
pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 3-metil-furan -
2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
20 N- { (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-
c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -nicotinamida; compuesto con
ácido trifluor-acético,
{ (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c] -
pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido pirazina-2-car-
25 boxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
N- { (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-
c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -2- (1-metil-1H-imidazol-4-il) -
acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético,

- { (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]-
pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 3H-imidazol-4-
carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
N- { (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-
5 c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -2-metanosulfonil-acetamida;
compuesto con ácido trifluor-acético,
{ (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]-
pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 2-metil-tiazol-4-
4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
10 N- { (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-
c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -2-imidazol-1-il-acetamida;
compuesto con ácido trifluor-acético,
{ (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]-
pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 1-metil-1H-pirra-
15 zol-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
{ (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]-
pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
{ (S) -3- [5- (2,6-dicloro-4-metilsulfanil-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido ciclo-
20 pentanocarboxílico,
fenilamida del ácido 5- { (S) -3-fenil-3- [(tetrahydro-furan -3-carbonil) -amino] -propil} -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
25 (2,6-dimetil-fenil) -amida del ácido 5- { (S) -3-fenil-3- [(tetrahydro-furano-3-carbonil) -amino] -propil} -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- [(S)-3-(5-bencenosulfonil-hexahidro-pirrol-2-il)-1-fenil-propil]-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-1-fenil-3-[5-(tiofeno-2-sulfonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 2,5-dimetil-4-(5-{(S)-3-fenil-3-[(tetrahidro-furano-3-carbonil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrol-2-sulfonil)-furano-3-carboxilato de metilo; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-1-fenil-3-[5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 1-metil-5-(5-{(S)-3-fenil-3-[(tetrahidro-furano-3-carbonil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrol-2-sulfonil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo; compuesto con ácido trifluor-acético,

- { (S) -3- [5- (4-ciano-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c] pirrol-2-il] -1-fenil-propil } -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -1-fenil-3- [5- (1H-pirrol-2-carbonil) -hexahidro-pirrolo-
5 [3,4-c] pirrol-2-il] -propil } -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (5-metoxi-1H-indol-2-carbonil) -hexahidro-pirrolo- [3,4-c] pirrol-2-il] -1-fenil-propil } -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-
10 acético,
- { (S) -1-fenil-3- [5- (piridina-2-carbonil) -hexahidro-pirrolo- [3,4-c] pirrol-2-il] -propil } -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2-metilamino-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c] pi-
15 rrol-2-il] -1-fenil-propil } -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -1-fenil-3- [5- (pirazina-2-carbonil) -hexahidro-pirrolo- [3,4-c] pirrol-2-il] -propil } -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 { (S) -3- [5- (5-metil-isoxazol-4-carbonil) -hexahidro-pirrolo- [3,4-c] pirrol-2-il] -1-fenil-propil } -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -1-fenil-3- [5- (tetrahidro-furano-2-carbonil) -hexahidro-
25 pirrolo [3,4-c] pirrol-2-il] -propil } -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- { (S) -3- [5- (4-acetilamino-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (isoquinolina-7-carbonil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 { (S) -1-fenil-3- [5- (quinolina-4-carbonil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 { (S) -3- [5- (3,5-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido ciclopentanocarboxílico,
- { (S) -3- [5- (1H-indol-2-carbonil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 { (S) -3- [5- (benzofurano-2-carbonil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (benzo[b]tiofeno-2-carbonil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 { (S) -3- [5- (1-metil-1H-indol-2-carbonil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 { (S) -3- [5- (2-cloro-6-metil-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- { (S) -3- [5- (2-metoxi-3-metil-benz il) -hexahidr -pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidr - furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (4-metilamino-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pi-
5 rrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- ((S) -3- {5- [4- (3-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazol-1-il) -benzoil] -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il} -1-fenil-propil) - amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto
10 con ácido trifluor-acético,
- { (S) -1-fenil-3- [5- (tetrahidro-furano-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido tetrahi- dro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor- acético,
- 15 { (S) -1-fenil-3- [5- (tiofeno-2-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -1-fenil-3- [5- (2-tiofen-2-il-acetil) -hexahidro-pirrol - [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido tetrahidro-fura-
20 no-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (3-cloro-tiofeno-2-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro- furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2-metil-5-fenil-furano-3-carbonil) -hexahidro-pi-
25 rrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido te- trahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor- acético,

- { (S) -3- [5- (5-fluor-2-metil-benzoil) -hexahidro-pirr 1 [3,4-c] -
pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-fu-
rano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
(S) -3- {5- [3- (2-oxo-pirrolidin-1-il) -benzoil] -hexahidro-pi-
5 rrolo [3,4-c] pirrol-2-il} -1-fenil-propil} -amida del ácido te-
trahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-
acético,
{ (S) -3- [5- (benzo [b] tiofeno-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo [3,4-
c] pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-
10 furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
4- (5- { (S) -3-fenil-3- [(tetrahidro-furano-3-carbonil) -amino] -
propil} -hexahidro-pirrolo [3,4-c] pirrol-2-carbonil) -benzoato
de tert-butilo; compuesto con ácido trifluor-acético,
3- (5- { (S) -3-fenil-3- [(tetrahidro-furano-3-carbonil) -amino] -
15 propil} -hexahidro-pirrolo [3,4-c] pirrol-2-carbonil) -benzoato
de tert-butilo; compuesto con ácido trifluor-acético,
{ (S) -3- [5- (3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil) -hexahidro-pirro-
lo [3,4-c] pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetra-
hidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-
20 acético,
{ (S) -3- [5- (1H-indol-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c] pi-
rrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-furan -
3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
{ (S) -3- [5- (benzofuran-4-carbonil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c] pi-
25 rrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-
3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
{ (S) -3- [5- (2,3-dihidro-benzofuran-4-carbonil) -hexahidro-pi-
rrolo [3,4-c] pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido te-

tetrahidro-furan -3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

{ (S) -3- [5- (2-metoxi-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furan -3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

{ (S) -3- [5- (3-metoxi-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

{ (S) -3- [5- (3,3-dimetil-butiril) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

[(S) -3- (5-ciclobutanocarbonil-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il)-1-fenil-propil]-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

{ (S) -3- [5- (2-ciclohexil-acetil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

[(S) -3- (5-ciclopentanocarbonil-hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il)-1-fenil-propil]-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

{ (S) -3- [5- (2-ciclopentil-acetil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

{ (S) -3- [5- (2,6-dicloro-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- {(S)-3-[5-(4-dimetilamino-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(3-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 [(S)-3-(5-isobutiril-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-1-fenil-propil]-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(3-metil-butiril)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 [(S)-1-fenil-3-(5-propionil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-propil]-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(3-metil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 {(S)-3-[5-(4-metil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(3-ciano-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 {(S)-3-[5-(4-cloro-2-etil-2H-pirazol-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

{ (S) -3- [5- (4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- 5 { (S) -1-fenil-3- [5- (2,4,5-trimetil-tiofeno-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- { (S) -3- [5- (4-fluor-2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo-
10 [3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- [(S) -3- (5-benzoil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il) -1-fenil-propil] -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico;
15 compuesto con ácido trifluor-acético,

- { (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 1-metil-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
N- { (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-
20 c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -3-morfolin-4-il-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético,

- N- { (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -3- (4-metil-piperazin-1-il) -propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
25 N- { (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -3- (1H- [1,2,4] triazol-3-il) -propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético,

- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-furan-2-il-propionamida;
5 compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-tiofen-2-il-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-piridin-3-il-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-(3H-imidazol-4-il)-
15 propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-(metanosulfonil-metil-amino)-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
20 {(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3,3,3-trifluor-propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético,

- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-dimetilamino-acetamida;
compuesto con ácido trifluor-acético,
{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]-
5 pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 2-metil-ciclo-
propanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]-
pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 1-ciano-ciclo-
propanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
10 {(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]-
pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 5-acetil-2,4-
dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; compuesto con ácido tri-
fluor-acético,
{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]-
15 pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 2,4-dimetil-6-
oxo-6H-pirano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-
acético,
{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]-
pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 4,6-dimetil-pi-
20 rimidina-5-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético ,
N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-
c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2,4-dimetil-nicotinamida;
compuesto con ácido trifluor-acético,
(S)-2-amino-N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidr -
25 pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-propionamida;
compuesto con ácido trifluor-acético,

- {(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido (S)-2-amino-4-metil-pentanoico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (S)-2-amino-N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-metil-butiramida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-butiramida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2,3-dimetil-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2,6-dimetil-benzamida;
- 15 compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-(4-fluor-fenil)-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-fenil-propionamida;
- 20 compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-4-metanosulfonil-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol-3,4-c]-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-metil-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético,

- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-metil-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-4-metil-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(3,4-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 {(S)-3-[5-(4-amino-2,6-difluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2,4-dimetil-6-oxo-6H-piran-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 {(S)-1-fenil-3-[5-(2,4,6-trimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 {(S)-3-[5-(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 [(S)-3-(5-ciclohexanocarbonil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-1-fenil-propil]-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- { (S) -3- [5- (furano-2-carbonil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (furano-3-carbonil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 { (S) -3- [5- (4-metanosulfonil-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 { (S) -3- [5- (2-metil-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -1-fenil-3- [5- (2-trifluormetil-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 { (S) -1-fenil-3- [5- (tiofeno-3-carbonil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2-dimetilamino-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 { (S) -3- [5- (2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 { (S) -3- [5- (2-metil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- dro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(3-metil-furano-2-carbonil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-
- 5 furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(3-fluor-2-metil-benzoil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2,6-difluor-benzoil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pi-
- 10 rrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2-cloro-benzoil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 {(S)-3-[5-(2-metil-tiazol-4-carbonil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahi-
- 20 dro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(4-metoxi-tiofeno-3-carbonil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-
- 25 acético,
- {(S)-3-[5-(3-acetilamino-benzoil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- { (S) -3- [5- (2-acetilamino-2-fenil-acetil) -hexahidr -pirrolo-
[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahi-
dro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-
acético,
- 5 { (S) -1-fenil-3- [5- ((S) -pirrolidina-2-carbonil) -hexahidro-pi-
rrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido tetrahidro-
furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
{ (S) -3- [5- (4-cloro-2-metoxi-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-
c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-
10 furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
{ (S) -3- [5- (isoquinolina-1-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]-
pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-fura-
no-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
{ (S) -1-fenil-3- [5- (quinolina-2-carbonil) -hexahidro-pirrolo-
15 [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido tetrahidro-fu-
rano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
{ (S) -1-fenil-3- [5- (quinolina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo-
[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido tetrahidro-fura-
no-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
20 { (S) -1-fenil-3- [5- (quinolina-6-carbonil) -hexahidro-pirrolo-
[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido tetrahidro-fura-
no-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
{ (S) -1-fenil-3- [5- (quinolina-8-carbonil) -hexahidro-pirrolo-
[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido tetrahidro-fura-
25 no-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
{ (S) -3- [5- (3-carbamoil-propionil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pi-
rrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-
3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- [(S)-3-(5-ciclopropanocarbonil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il)-1-fenil-propil]-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 { (S)-3-[5-(2-metil-butiril)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 { (S)-3-[5-[2-(metanosulfonil-metil-amino)-acetil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil)-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 { (S)-1-fenil-3-[5-(2,6-difluor-4-metoxi-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 { (S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-4-metoxi-1-fenil-butyl}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico,
- 25 { (S)-3-[5-(1-metil-5-oxo-pirrolidina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- { (S) -3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidr -pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 { (S) -3- [5- (2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (4,6-dimetil-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbo-
- 10 nil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pi-
- 15 rrol-2-il] -4-hidroxi-1-fenil-butyl} -amida del ácido ciclopentanocarboxílico,
- { (S) -1-fenil-3- [5- (2,4,6-trimetoxi-benzoil) -hexahidro-pirro-
- lo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -1-fenil-3- [5- (2,3,6-tricloro-benzoil) -hexahidro-pirrolo-
- 20 [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (5-metil-2-fenil-2H- [1,2,3] triazol-4-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido
- 25 trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2-cloro-6-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]-pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 2-oxo-imidazolidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- { (S) -3- [5- (2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácid 5-metil-tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 2-ciclohexil-N- { (S) -3- [5- (2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N- { (S) -3- [5- (2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -2- (4-fluor-
- 10 fenil) -acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N- { (S) -3- [5- (2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -2- (4-metoxifenil) -acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 1- { (S) -3- [5- (2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -3-isopropil-
- 15 urea; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 2-oxo-tiazolidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-
- 20 acético,
- { (S) -3- [5- (2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N- { (S) -3- [5- (2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -3,4-difluor-
- 25 benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético,

- 1-{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-fenil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-hexahidro-
5 pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido
10 tetrahidro-pirano-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetra-
hidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-
15 acético,
- {(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 2-ciclohexil-N-{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-(4-fluor-fenil)-
25 acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético,

- {(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 N-{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 N-{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3,4-difluor-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 1-{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3-fenil-urea;
- 15 compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 {(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrololo[3,4-c]-
- 25 pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
rrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido (R) -tetrahidro-
furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético ,
{ (S) -3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pi-
5 rrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido (R) -
tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido
trifluor-acético,
{ (S) -1-fenil-3- [5- (2,4,5-trimetil-tiofeno-3-carbonil) -hexa-
hidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido (R) -
10 tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido
trifluor-acético,
{ (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
rrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido (S) -tetrahidro-
furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
15 { (S) -3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirro-
lo [3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido (S) -
tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido
trifluor-acético,
{ (S) -3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pi-
20 rrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido (S) -
tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido tri-
fluor-acético,
{ (S) -1-fenil-3- [5- (2,4,5-trimetil-tiofeno-3-carbonil) -hexahi-
dro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido (S) -
25 tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido
trifluor-acético,
{ (S) -3- [5- (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil) -hexahidro-pi-
rrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido te-

- tetrahydro-furan -3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -1-fenil-3-[5-(quinolina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol -
[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahydro-fura-
5 no-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -1-fenil-3-[5-(quinolina-4-carbonil)-hexahidro-pirrol-
[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahydro-fura-
no-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -1-fenil-3-[5-(quinolina-6-carbonil)-hexahidro-pirrol-
10 [3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahydro-fura-
no-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -1-fenil-3-[5-(quinolina-8-carbonil)-hexahidro-pirrol-
[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahydro-fura-
no-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 { (S) -3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirro-
lo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido (R)-te-
trahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-
acético,
- { (S) -3-[5-(2,6-dimetil-4-piridin-4-il-benzoil)-hexahidro-pi-
20 rrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido cí-
clopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3-[5-(4-ciano-2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-
[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopen-
tanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 { (S) -3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-
[3,4-c]pi-
rrol-2-il]-1-piridin-2-il-propil}-amida del ácido cicl pen-
tanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
rrol-2-il] -1-piridin-2-il-propil} -amida del ácido ciclopro-
panocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
5 rrol-2-il] -1-piridin-2-il-propil} -amida del ácido 5-metil-
tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
rrol-2-il] -1-piridin-2-il-propil} -amida del ácido tetrahydro-
furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
rrol-2-il] -1-piridin-2-il-propil} -amida del ácido 4,4-di-
fluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-
acético,
- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
15 rrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 1,1-dioxo-hexahi-
dro-1λ⁶-tiopirano-4-carboxílico; compuesto con ácido
trifluor-acético,
- { (S) -3- {5- [5-amino-1- (4-metoxi-fenil) -1H-pirazol-4-carbonil] -
hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il} -1-fenil-propil} -amida
20 del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto c n
ácido trifluor-acético,
- { (S) -1-fenil-3- [5- (1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-car-
bonil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del
ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido
25 trifluor-acético,
- { (S) -3- {5- [1- (4-metoxi-fenil) -5-trifluormetil-1H-pirazol-4-
carbonil] -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il} -1-fenil-pro-

pil)-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

((S)-3-{5-[1-(2-metoxi-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbonil]-hexahidro-pirrol-2-il}-1-fenil-propil)-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

5 pil)-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

((S)-3-{5-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbonil]-hexahidro-pirrol-2-il}-1-fenil-propil)-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

10 puesto con ácido trifluor-acético,

{(S)-1-fenil-3-[5-(1-p-tolil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

15 ((S)-3-{5-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbonil]-hexahidro-pirrol-2-il}-1-fenil-propil)-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

{(S)-3-[5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

20 {((S)-3-[5-(5-metil-1-p-tolil-1H-pirazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil)-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

25 ((S)-3-{5-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil]-hexahidro-pirrol-2-il}-1-fenil-propil)-amida

del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

{ (S) -3- [5- (4,6-dimetil-2-fenil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del áci-

5 do tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

((S) -3- {5- [4,6-dimetil-2- (2-metil-tiazol-4-il) -pirimidina-5-carbonil] -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il} -1-fenil-propil) -amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico;

10 compuesto con ácido trifluor-acético,

{ (S) -3- [5- (4,6-dimetil-2-piridin-4-il-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

15 { (S) -3- [5- (2-bromo-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

{ (S) -3- [5- (2-fluor-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

{ (S) -3- [5- (3-cloro-piridina-4-carbonil) -hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

25 { (S) -3- [5- (2-metoxi-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico;

- dro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2-metanosulfonil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-
5 furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético ,
- { (S) -1-fenil-3- [5- (2-trifluormetoxi-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil) -hexahidro-
10 pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- ((S) -3- {5- [5-amino-1- (4-fluor-fenil) -1H-pirazol-4-carbonil] -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il} -1-fenil-propil) -amida
15 del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- ((S) -3- {5- [5-amino-1- (2-metoxi-fenil) -1H-pirazol-4-carbonil] -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il} -1-fenil-propil) -amida
del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con
20 ácido trifluor-acético,
- ((S) -3- {5- [1- (4-cloro-fenil) -5-metil-1H-pirazol-4-carbonil] -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il} -1-fenil-propil) -amida
del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 { (S) -3- [5- (3-bromo-2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- { (S) -3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-butyl}-amida del ácido ciclo-pentanocarboxílico,
- { (S) -3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico,
- { (S) -3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil}-amida del ácido pentanoico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 { (S) -3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil}-amida del ácido ciclo-butanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 2-ciclopentil-N-{ (S) -3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil}-acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 { (S) -3- [5- (2-metil-5-trifluormetil-oxazol-4-carbonil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 { (S) -3- [5- (2-amino-6-trifluormetil-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-4-nitro-benzoil) -hexahidro-pirrol-3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25
-

- N-{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-propionamida;
compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-butiramida;
5 compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido cicl -
propanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 {(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-2-metil-1-fenil-propil}-carbamato de
tert-butilo,
- {(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-3a,6a-dimetil-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ci-
clopentanocarboxílico,
- 15 {(S)-3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 5-oxo-1-(2,2,2-
trifluor-etil)-pirrolidina-3-carboxílico,
- {(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-butyl}-amida del ácido 4,4-
difluor-ciclohexanocarboxílico,
- 20 {(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-butyl}-amida del ácido 4,4-
difluor-ciclohexanocarboxílico,
- 25 {(S)-3-[5-(6-cloro-2-dimetilamino-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del
ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- { (S) -3- [5- (4-ciano-2,5-dimetil-tiofeno-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 { (S) -3- [5- (4-yodo-2,5-dimetil-tiofeno-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2,5-dimetil-tiofeno-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo-
- 10 [3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2,5-di-tert-butil-4-ciano-tiofeno-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del
- 15 ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico,
- 20 { (S) -3- [5- (2-etoxi-4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido ciclopentanocarboxílico,
- { (S) -3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -2-metil-1-fenil-propil} -amida del ácido
- 25 ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- { (S) -3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -2-metil-1-fenil-propil} -amida del ácido

ciclopropanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-metil-1-fenil-propil}-amida del ácido

5 5-metil-tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-metil-1-fenil-propil}-amida del ácido

4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido
10 trifluor-acético,

{(S)-3-[5-(4-bromo-2,5-di-tert-butil-tiofeno-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

15 {(S)-3-[5-(3,5-dietil-isoxazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

{(S)-3-[5-(2-metanosulfonil-4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

(5-{5-[(S)-3-(ciclopentanocarbonil-amino)-3-fenil-propil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil}-4,6-dimetil-pirimidin-2-iloxi)-acetato de metilo,
25

{(S)-3-[5-(2-bencilamino-4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida

- del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- ácido (5-{5-[(S)-3-(ciclopentanocarbonil-amino)-3-fenil-propil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil}-4,6-dimetil-
- 5 pirimidin-2-iloxi)-acético; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(2,4-dimetil-6-oxo-6H-piran-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico,
- 10 {(S)-1-fenil-3-[5-(2,4,6-trimetil-bencenosulfonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico,
- {(R)-3-[5-(2-dimetilamino-4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida
- 15 del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N-{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-3,4-difluor-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 {(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclobutanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 2-ciclopentil-N-{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-
- 25 acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 5-

metil-tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

{ (S) -3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 2-oxo-tiazolidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

2-ciclohexil-N- { (S) -3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético,

10 { (S) -3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 3,3-difluor-ciclobutanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

{ (S) -3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido 3-oxo-ciclobutanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

N- { (S) -3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -3,4-difluor-benceno-sulfonamida; compuesto con ácido trifluor-acético,

{ (S) -3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido ciclopropanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

{ (S) -3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

25 { (S) -3- [5- (3-metil-benzofurano-2-carbonil) -hexahidro-pirrol-2-il] -1-fenil-propil} -amida del ácido tetrahi-

dro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

{(S)-3-[5-(7-metoxi-3-metil-1H-indol-2-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido

5 tetrahydro-furano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido tetrahydro-pirano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-

10 acético,

[(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-(3-fluor-fenil)-propil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico,

15 [(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-(3-fluor-fenil)-propil]-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico,

{(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico,

20 {(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico o

{(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido 3,3-difluor-ciclobutanocarboxílico.

10. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que:
R¹ es fenilo opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su

aparición entre el grupo formado por halógeno y alquilo C_{1-6} o

heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, pirimidinilo y tiazolilo dicho heteroarilo

5 está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

R^2 es hidrógeno;

10 R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{5a} es hidrógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-6} ;

R^6 es hidrógeno o hidroxialquilo C_{1-3} ;

X^1 se elige entre el grupo formado por $-C(=O)R^3$ y $-S(=O)_2R^3$;

X^2 se elige entre el grupo formado por $-C(=O)R^4$, $-S(=O)_2R^4$ o

15 bencilo;

R^3 se elige entre el grupo formado por:

alquilo C_{1-6} , heteroalquilo, -fenil- SO_2CH_3 ,

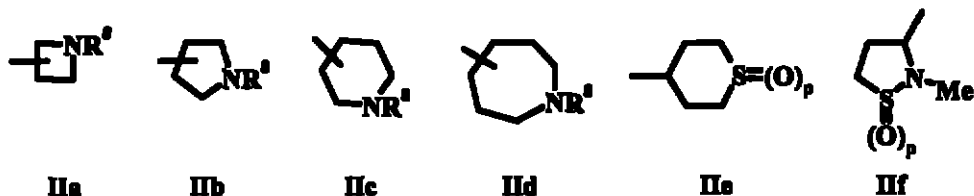
$-(CH_2)_t$ -cicloalquilo C_{3-8} elegido entre el grupo formado por ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo y

20 ciclohexanilo, en el que t es 0 ó 2 y dicho -cicloalquilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo y oxo, heteroarilo elegido entre el grupo formado por

25 ,

en el que v es un número de 0 a 3 y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por alquilo C₁₋₁₀,

heterociclo elegido entre el grupo formado por IIa-f, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropirranilo,



tiazolidinilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo, piperazini-
nilo, imidazolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo y N-
metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ilo y

dicho heterociclo está opcionalmente sustituido de 1 a 3
veces por sustituyentes elegidos con independencia de su
aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆,
hidroxi, (alquil C₁₋₆)-carbonilo, carbamoilo, amino,
alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, piridinilo y
fenilamino y dos hidrógenos sobre un carbono unido a un
nitrógeno pueden reemplazarse por oxígeno (oxo), en el
que:

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroal-
quilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆,
pirimidin-2-ilo, COR⁹, COCHR¹⁵NHR⁷ o SO₂R¹⁰;

R⁹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, furanilo, alcoxi C₁₋₆,
cicloalquilo C₃₋₅, alquilamino C₁₋₆, -COO-alquilo C₁₋₆,
-COOH, -CH₂OCH₂OOH, -CH₂CH₂COOH;

R¹⁰ es alquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, cicloalquilo C₃₋₈;

R⁷ es hidrógeno o Boc;

- R^{15} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 $-NH-(CH_2)_x$ -fenilo, en el que x es 0 ó 1 y
dicho fenilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces
por sustituyentes elegidos con independencia de su apari-
5 ción entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , halógeno,
 $-OCF_3$, heteroalquilo, haloalquilo, acetilo, dialquil-
amino, ciano, $-COOH$, $COOCH_2CH_3$, $-NH(CH_2)_y$ -heteroarilo, en
el que y es 0 ó 1 y
dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3
10 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su
aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haló-
geno, haloalquilo, $-NH$ -heterociclo, en el que dicho
heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1 a 2
sustituyentes elegidos con independencia entre sí de su
15 aparición entre el grupo formado por $-COCF_3$, $COOCH_2$ -
fenilo,
 $-NH(CH_2)_z$ -cicloalquilo C_{3-6} elegido entre ciclopropanilo,
ciclobutanilo, ciclopentanilo y ciclohexanilo, en el que
 z es 0 ó 1;
20 R^4 se elige entre el grupo formado por:
alquilo C_{1-6} ,
cicloalquilo C_{3-6} elegido entre ciclopropanilo,
ciclobutanilo, ciclopentanilo y ciclohexanilo y dicho
cicloalquilo está opcionalmente sustituido de 1 a 4 veces
25 por sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} ,
heterociclo C_{3-6} elegido entre tetrahidrofurano y

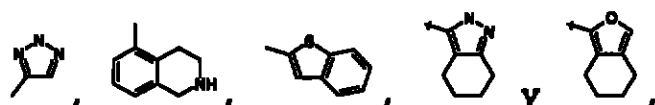


en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} y $-CO-$ alquilo C_{1-6} ,

- 5 fenilo y dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , ciano, halógeno, alquilsulfonilo C_{1-6} , NO_2 , $-CO-$ alquilo C_{1-6} ,
 10 $-COOCH_3$, $COOC(CH_3)_3$, $-NHSO_2CH_3$, NH_2 , $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2-$
 CH_2OH , $-NHCOCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2COOH$, piridin-4-ilo,



- heteroarilo elegido entre el grupo formado por furanilo, tiofenilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirrolilo,
 15 pirazolilo, imidazolilo, indolilo, benzofuranilo, piranilo, piridinilo, pirimidinilo, quinoxalinilo, quinolinilo,



- dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a
 20 cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , oxo, oxido, heteroalquilo, halógeno, haloalquilo, metoxifenilo, haloalquilo, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2-$ fenilo, $-NHCO-$
 CH_3 , ciano, $-SO_2NH_2$, $-SO_2CH_3$, $-OCH_2COOCH_3$, $-OCH_2COOH$,
 25 $-SCH_2COOH$, $-COCH_3$, $-COOC(CH_3)_3$, $-COOC(CH_3)_3$, $-COOCH_2CH_3$,
 $-COOH$, piridin-4-ilo, , bencilo, fenilo, dicho fenilo

está opcionalmente sustituido de una a tres veces por
sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , halógeno,
alcoxilo C_{1-6} , $-COOCH_3$;

5 $-(NR^h)-(CH_2)_h$ -fenilo, en el que R^h es hidrógeno o alquilo
 C_{1-6} , h es 0 ó 1 y dicho fenilo está opcionalmente susti-
tuido de una a tres veces por sustituyentes elegidos
entre alquilo C_{1-6} y

las sales, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables y
los estereoisómeros del mismo.

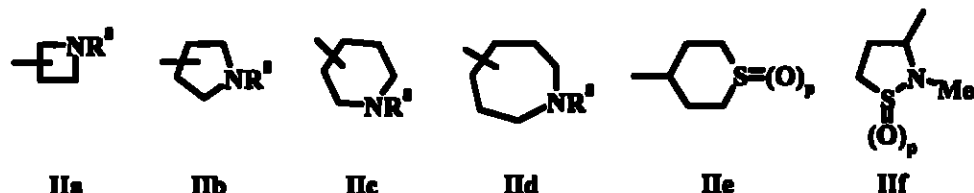
10 11. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que
 X^1 es $C(=O)R^3$, en el que
 R^3 se elige entre el grupo formado por:

alquilo C_{1-6} , heteroalquilo, $-fenil-SO_2CH_3$,
15 $-(CH_2)_t$ -cicloalquilo C_{3-8} elegido entre el grupo formad
por ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentanilo y
ciclohexanilo, en el que t es 0 ó 2 y dicho -cicloal-
quilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido de una a tres
veces por sustituyentes elegidos con independencia entre
sí entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo y oxo,
20 heteroarilo elegido entre el grupo formado por



en el que v es un número de 0 a 3 y dicho heteroarilo
está opcionalmente sustituido de una a tres veces por
alquilo C_{1-10} ,

25 heterociclo elegido entre el grupo formado por IIa-f,
oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo,



tiazolidinilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo, piperazinilo, imidazolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo y N-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilo y

5 dicho heterociclo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, hidrox-

apari-
xi, (alquil C₁₋₆)-carbonilo, carbamóilo, amino, alquil-
amino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, piridinilo y fenilamin y

10 dos hidrógenos sobre un carbono unido a un nitrógeno
pueden reemplazarse por oxígeno (oxo), en el que:

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroal-
quilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆,
pirimidin-2-ilo, COR⁹, COCHR¹⁵NHR⁷ o SO₂R¹⁰;

15 R⁹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, furanilo, alcoxi C₁₋₆,
cicloalquilo C₃₋₅, alquilamino C₁₋₆, -COO-alquilo C₁₋₆,
-COOH, -CH₂OCH₂OOH, -CH₂CH₂COOH;

R¹⁰ es alquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, cicloalquilo C₃₋₆;

R⁷ es hidrógeno o Boc;

20 R¹⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

-NH-(CH₂)_x-fenilo, en el que x es 0 ó 1 y

dicho fenilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces
por sustituyentes elegidos con independencia de su
aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haló-
geno, -OCF₃, heteroalquilo, haloalquilo, acetilo, dial-
25 quilamino, ciano, -COOH, COOCH₂CH₃,

- NH(CH₂)_y-heteroarilo, en el que y es 0 ó 1 y
dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de 1 a 3
veces por sustituyentes elegidos con independencia de su
aparición entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆,
5 halógeno, haloalquilo,
-NH-heterociclo, en el que dicho heteroarilo está
opcionalmente sustituido por 1 a 2 sustituyentes elegidos
con independencia entre sí entre el grupo formado por
-COCF₃, COOCH₂-fenilo,
10 -NH(CH₂)_z-cicloalquilo C₃₋₈ elegido entre ciclopropanilo,
ciclobutanilo, ciclopentanilo y ciclohexanilo, en el que
z es 0 ó 1.

12. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que
X¹ es -S(=O)₂R³, en el que
15 R³ fenilo.

13. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que
X² es -C(=O)R⁴,
R⁴ se elige entre el grupo formado por:
alquilo C₁₋₆,
20 cicloalquilo C₃₋₈ elegido entre ciclopropanilo,
ciclobutanilo, ciclopentanilo y ciclohexanilo y dicho
cicloalquilo está opcionalmente sustituido de 1 a 4
veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆,
heterociclo C₃₋₈ elegido entre tetrahidrofuranilo y



en la que dicho heterociclo está opcionalmente sustituid
de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con indepen-

dencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} y $-CO-$ alquilo C_{1-6} ,

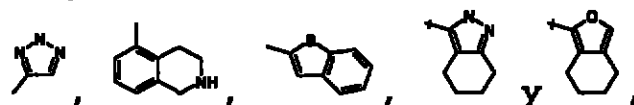
fenilo y dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , ciano, halógeno, alquilsulfonilo C_{1-6} , NO_2 , $-CO-$ alquilo C_{1-6} , $-COOCH_3$, $COOC(CH_3)_3$, $-NHSO_2CH_3$, NH_2 , $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-NHCOCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2COOH$, piridin-4-ilo,

10



heteroarilo elegido entre el grupo formado por furanilo, tiofenilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, indolilo, benzofuranilo, piranilo, piridinilo, pirimidinilo, quinoxalinilo, quinolinilo,

15



dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos con independencia de su aparición entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} ,

20

oxo, oxido, heteroalquilo, halógeno, haloalquilo, metoxifenilo, haloalquilo, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2-$ fenilo, $-NHCOCH_3$, ciano, $-SO_2NH_2$, $-SO_2CH_3$, $-OCH_2COOCH_3$, $-OCH_2COOH$, $-SCH_2COOH$, $-COCH_3$, $-COOC(CH_3)_3$, $-COOC(CH_3)_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-COOH$, piridin-4-ilo, , bencilo, fenilo, dicho fenilo

25

está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C_{1-6} , halógeno, alcóxilo C_{1-6} , $-COOCH_3$;

-(NR^h)-(CH₂)_h-fenilo, en el que R^h es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, h es 0 ó 1 y dicho fenilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆.

5 14. un compuesto según la reivindicación 10, en el que X² es -S(=O)₂R⁴,

R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, -COOCH₃ y COOH o

10 heteroarilo elegido entre isoxazolilo, pirazolilo, furanilo, pirrolilo y piridinilo y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a cuatro veces por sustituyentes elegidos entre alquilo C₁₋₆, halógeno, fenilo, -N(CH₃)₂, -COOH, -COOCH₃ y -COOCH₂CH₃.

15 15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 10 a 14, dicho compuesto es:

(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,

20 N-{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-N-(4-fluor-fenil)-bencenosulfonamida; compuesto con ácido trifluor-acético,

(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del

25 ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,

(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,

- {3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol [3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 {3-(5-bencil-hexahidro-pirrol [3,4-c]pirrol-2-il)-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4,5-trimetil-tiofeno-3-carbonil)-hexahidro-pirrol [3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del
- 10 ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol [3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del
- ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido
- 15 trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,6-difluor-4-metoxi-benzil)-hexahidro-pirrol [3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 {3-[5-(2-cloro-6-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrol [3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {3-[5-(2-cloro-6-metil-benzoil)-hexahidro-pirrol [3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-
- 25 acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,6-dicloro-4-metil-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,4,6-trimetil-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (3,5-dimetil-isoxazol-4-carbo-
- 10 nil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2-dimetilamino-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-
- 15 acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {3 - [5 - (4-cloro-2-metoxi-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido tri-
- 20 fluor-acético,
- {3 - [5 - (5-acetil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico,

(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido clorhídrico,

- 5 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido furano-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- 10 N- (3-cloro-4-metil-fenil) -N- {3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -isobutiramida; compuesto con ácido trifluor-acético,

- 15 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- 20 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido morfolina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- 25 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido isoxazol-5-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- (3-clor -4-metil-fenil) - {3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbo-
nil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del
ácido 4-metil- [1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico; compuesto con
ácido trifluor-acético,
- 5 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbo-
nil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del
ácido pirrolidina-1-carboxílico; compuesto con ácido tri-
fluor-acético,
- 1- (3-cloro-4-metil-fenil) -1- {3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-
10 carbonil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -3,3-
dimetil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N- (3-cloro-4-metil-fenil) -N- {3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-
carbonil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -ace-
tamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 N- (3-cloro-4-metil-fenil) -2-ciclopentil-N- {3- [5- (2,4-dimetil-
piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -
propil} -acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbo-
nil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del
20 ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico; compuesto con ácido
trifluor-acético,
- N- (3-cloro-4-metil-fenil) -N- {3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-
carbonil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -4-me-
tanosulfonil-benzamida; compuesto con ácido trifluor-acétic ,
- 25 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbo-
nil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del
ácido piperidina-1-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-
acético,

- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 1- (3-cloro-4-metil-fenil) -3- (4-cloro-fenil) -1- {3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -urea; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -butil} -amida del
- 10 ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- {3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -p-tolil-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- (3- {5- [5-cloro-2- (2,5-dimetil-pirrol-1-il) -benzoil] -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il} -propil) - (3-cloro-4-metil-fenil) -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2-metil-quinolina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2-cloro-4-metil-6-pirrolidin-1-il-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 (3-cloro-4-metil-fenil) - (3- {5- [2- (1,1-dioxo-1 λ ⁶-tiomorfolin-4-il) -benzoil] -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il} -propil) -

- amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {3-[5-(3-bromo-2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]-pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido
- 5 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-2-piridin-4-il-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico;
- 10 compuesto con ácido trifluor-acético,
- (2-isopropil-fenil)-amida del ácido 5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 (2,6-dimetil-fenil)-amida del ácido 5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4,6-trimetil-bencenosulfo-
- 20 nil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(tiofeno-2-sulfonyl)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-
- 25 piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonyl)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del

ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

{3-[5-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-

5 amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

4-(5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-sulfonil)-2,5-dimetil-furano-3-carboxilato de metilo; compuesto

10 con ácido trifluor-acético,

(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

15 {3-[5-(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4-ciano-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

20 (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,6-dimetoxi-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

25 (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

til-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

(3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (furano-2-carbonil) - hexahidro-pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-

5 piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

(3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (furano-3-carbonil) - hexahidro-pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-

10 piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

(3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (piridina-4-carbonil) - hexahidro-pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

15 3 - {5 - {3 - [(1-acetil-piperidina-4-carbonil) - (3-cloro-4-metil-fenil) - amino] - propil} - hexahidro-pirrol-2-carbonil) - benzoato de metilo; compuesto con ácido trifluor-acético,

4 - ((3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,6-dimetil-benzoil) - hexahidro-pirrol-2-il] - propil} - carbamoil) - piperidina-1-carboxilato de tert-butilo,

(3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,6-dimetil-benzoil) - hexahidro-pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido piperidina-4-carboxílico,

25 {3 - [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrol-2-il] - propil} - fenil-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,

- (3-clor -4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4-metanosulfonil-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácid 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 4 - (5 - {3 - [(1-acetil-piperidina-4-carbonil) - (3-cloro-4-metil-fenil) - amino] - propil} - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil) - benzoato de metilo; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (1H-pirrol-2-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2-metil-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2-trifluormetil-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (5-metil-tiofeno-2-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (1-metil-1H-pirrol-2-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25

(3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (ti feno-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- 5 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (piridina-2-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- 10 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2-metilamino-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- 15 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4-metoxi-2,6-dimetil-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- 20 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2-metil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- 25 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (3-metil-furano-2-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (3-fluor-2-metil-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,6-difluor-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2-cloro-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (3H-imidazol-4-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (5-metil-isoxazol-4-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2-metil-tiazol-4-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25

- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (1-metil-1H-pirazol-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (tetrahidro-furano-2-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4-metoxi-tiofeno-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2-metoxi-benzoil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4-dimetilamino-benzoil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (isoquinolina-1-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2-metil-ciclohexanocarbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
-

- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (quinolina-2-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (1H-indol-2-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {3 - [5 - (benzofurano-2-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c]pi-
10 rrol-2-il] - propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {3 - [5 - (benzo [b] tiofeno-2-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c] -
pirrol-2-il] - propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) - amida del ácido
15 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (1-metil-1H-indol-2-carbonil) -
hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácid
1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido tri-
20 fluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2-metoxi-3-metil-benzoil) - he-
xahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácid 1-
acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido tri-
fluor-acético,
- 25 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (1H-indol-5-carbonil) - hexahi-
dro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-ace-
til-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-
acético,

- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (3-cloro-ti feno-2-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2-metil-5-fenil-furano-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (5-fluor-2-metil-benzoil) - hexa-
- 10 hidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {3 - [5 - (1-bencil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) -
- 15 amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuest con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,4,6-trimetoxi-benzoil) - hexa-
- hidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido tri-
- 20 fluor-acético,
- {3 - [5 - (3-cloro-2,6-dimetoxi-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,6-difluor-3-metil-benzoil) - hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2-fluor-6-trifluormetil-benzoil) - hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {3 - [5 - (6-cloro-2-fluor-3-metil-benzoil) - hexahidro-pirrol -
- 10 [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {3 - [5 - (2-cloro-6-fluor-3-metil-benzoil) - hexahidro-pirrol -
- [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) - amida del
- 15 ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,4,6-trifluor-benzoil) - hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 fluor-acético,
- {3 - [5 - (3-cloro-2-fluor-6-trifluormetil-benzoil) - hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,6-dimetil-benzoil) - hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-metanosulfonil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- (3-clor -4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,6-dimetil-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-ciclopropanocarbonil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 4 - ((3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,6-dimetil-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida) - 1-dimetilamida del ácido piperidina-1,4-dicarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 4 - ((3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,6-dimetil-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida) - 1-etilamida
- 10 del ácido piperidina-1,4-dicarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,6-dimetil-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-dimetilsulfamoil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,6-dimetil-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil) - piperidina-4-carboxílico; compuest
- 20 con ácido trifluor-acético,
- (3 - [5 - (2,6-dimetil-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - piridin-2-il-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- (3,4-dicloro-fenil) - {3 - [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido
- 25 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- {3-[5-(5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 (3-{5-[5-amino-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-4-carbonil]-hexahidro-pirrol-2-il}-propil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-(3-[5-(1-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 (3-cloro-4-metil-fenil)-(3-{5-[1-(4-metoxi-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbonil]-hexahidro-pirrol-2-il}-propil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 (3-cloro-4-metil-fenil)-(3-{5-[1-(2-metoxi-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbonil]-hexahidro-pirrol-2-il}-propil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 (3-cloro-4-metil-fenil)-(3-{5-[1-(4-cloro-fenil)-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbonil]-hexahidro-pirrol-2-il}-propil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 (3-cloro-4-metil-fenil)-(3-[5-(1-p-tolil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- (3-cloro-4-metil-fenil) - (3-{5-[1-(4-fluor-fenil)-5-trifluor-metil-1H-pirazol-4-carbonil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il}-propil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 {3-[5-(5-amino-1-p-tolil-1H-pirazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-{5-[5-amino-1-(4-fluor-fenil)-1H-pirazol-4-carbonil]-hexa-
- 10 hidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il}-propil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-(3-[5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil)-amida
- 15 del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-(3-[5-(5-metil-1-p-tolil-1H-pirazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuest con
- 20 ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-(3-[5-(5-metil-2-p-tolil-2H-piraz 1-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuest c n
- 25 (3-cloro-4-metil-fenil)-(3-{5-[2-(4-metoxi-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il}-propil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzofurano-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 {3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -fenil-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- {3- [5- (2-bromo-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) -amida del ácido
- 10 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {3- [5- (2-acetilamino-4-fluor-benzoil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) -amida del ácido
- 15 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2-fluor-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido
- 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (3-cloro-piridina-4-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido
- 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2-metoxi-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido
- 25 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2-metanosulfonil-benz il) - hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2-metanosulfonilamino-benzoil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 1- (3-cloro-4-metil-fenil) - 3 - (2,6-dicloro-piridin-4-il) - 1 - {3 -
- 10 [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - urea; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 1- (3-cloro-4-metil-fenil) - 3 - (3,5-dimetil-isoxazol-4-il) - 1 - {3 -
- 15 [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - urea; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 1- (3-cloro-4-metil-fenil) - 3 - ciclopentil-1 - {3 - [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - urea; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 1- (3-cloro-4-metil-fenil) - 1 - {3 - [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - 3-tiofen-3-il-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 1- (3-cloro-4-metil-fenil) - 1 - {3 - [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - 3-fu-
- 25 ran-2-ilmetil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 1- (3-cloro-4-metil-fenil) - 1 - {3 - [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - 3 - [1-

(2,2,2-trifluor-acetil)-piperidin-3-il]-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,

1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-3-[1-

5 (2,2,2-trifluor-acetil)-piperidin-4-il]-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,

1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-ciclohexilmetil-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,

10 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-3-(5-metil-2-trifluormetil-furan-3-il)-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,

1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-3-fenil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,

1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-(3-cloro-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,

20 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-3-(4-fluor-fenil)-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,

1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-3-p-
25 tolil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,

1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-3-(4-

trifluormetoxi-fenil)-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,

(3-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-ureido)-acetato de etilo; compuesto con ácido trifluor-acético,
5 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-3-(4-fluor-bencil)-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,
1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-3-(4-metoxi-bencil)-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,
10 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-3-(4-trifluormetil-fenil)-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,
15 tico,

3-(4-acetil-fenil)-1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,
1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-(3,4-difluor-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,
20 (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil-6-oxo-6H-piran-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con
25 ácido trifluor-acético,

1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-(4-dimetilamino-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pi-

- rrol-2-il]-propil}-urea; compuest con ácido trifluor-acé-
tico,
- 4-(3-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-
carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-urei-
5 do)-piperidina-1-carboxilato de bencilo; compuesto con ácido
trifluor-acético,
- 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-
carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-3-(4-
metoxi-fenil)-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-ciclohexil-1-{3-[5-(2,4-dimetil-
piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-
propil}-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-
carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-3-(4-
15 metilsulfanil-fenil)-urea; compuesto con ácido trifluor-acé-
tico,
- 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-(2,4-dicloro-fenil)-1-{3-[5-(2,4-
dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirr 1-
2-il]-propil}-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-(4-cloro-2-trifluormetil-fenil)-
1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo-
[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-urea; compuesto con ácido tri-
fluor-acético,
- 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-
25 carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-3-(4-
metil-bencil)-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-(3,4-dicloro-bencil)-1-{3-[5-
(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pi-

- rrol-2-il]-propil}-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 1-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-(4-ciano-fenil)-1-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 {3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3,4-dimetil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-3a,6a-dimetil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil-6-oxo-6H-piran-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 (3-[5-(5-acetil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,4,5-trimetil-tiofeno-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,6-dimetil-benzoil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,6-dicloro-4-metanosulfonil-benzoil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4,6-dimetil-2-piridin-4-il-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4,6-dimetil-2-fenil-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25

- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido ciclobutanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 1- (3-cloro-4-metil-fenil) - 1 - {3 - [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - 3 - [1 - (2,2,2-trifluor-acetil) - piperidin-3-il] - urea; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,6-dimetil-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - 2-hidroxi-propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- 15 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - bis-hidroximetil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- {3 - [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - p-tolil-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico,
- 20 {3 - [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - fenil-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico,
- 25 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2-metil-5-trifluormetil-oxazol-4-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2-fenil-5-trifluormetil-oxazol-4-carbonil) - hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 {3 - [5 - (2-amino-6-trifluormetil-benzoil) - hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,6-dimetil-4-nitro-benzoil) - hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-carbonil) - hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil) - hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 N - (3-cloro-4-metil-fenil) - N - {3 - [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - propionamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N - (3-cloro-4-metil-fenil) - N - {3 - [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - butiramida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25

- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido pentanoico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido ciclopropanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 3 - (4-cloro-fenil) - 1 - {3 - [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - 1-p-tolil-urea,
- 10 {3 - [5 - (5-cloro-2-metoxi-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- [3 - (5-benzoil-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il) - propil] -
- 15 (3-cloro-4-metil-fenil) - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {3 - [5 - (2,4-bis-trifluormetil-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido
- 20 trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,4-dimetoxi-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,3-dihidro-benzofurano-7-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,3-dimetoxi-benzoil) - hexahidro-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2-cloro-5-metilsulfanil-benzoil) - hexahidro-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4-fluor-3-trifluormetil-benzoil) - hexahidro-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del
- 10 ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {3 - [5 - (3-cloro-2-fluor-benzoil) - hexahidro-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) - amida del ácido 1-
- 15 acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,3-dimetil-benzoil) - hexahidro-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-
- 20 acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2-etoxi-benzoil) - hexahidro-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,3-difluor-benzoil) - hexahidro-
- 25 dro-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2-fluor-5-metil-benzoil) - hexa-
hidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-
acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido tri-
fluor-acético,
- 5 . {3 - [5 - (2-cloro-4,5-difluor-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c] -
pirrol-2-il] - propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) - amida del ácido
1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido tri-
fluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,4,5-trifluor-benzoil) - hexa-
10 hidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-
acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido tri-
fluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,4-difluor-benzoil) - hexahi-
dro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-ace-
15 til-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-
acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,4-dicloro-benzoil) - hexahi-
dro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-ace-
til-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-
20 acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,5-dicloro-benzoil) - hexahi-
dro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-ace-
til-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-
acético,
- 25 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,3-dicloro-benzoil) - hexahi-
dro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-ace-
til-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-
acético,

- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,5-difluor-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 {3 - [5 - (2-cloro-4-fluor-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {3 - [5 - (4-cloro-2-fluor-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4-metoxi-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2-trifluormetoxi-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (3-trifluormetil-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (3-metoxi-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- acetato de 2-(5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-fenilo; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 {3-[5-(2-bromo-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético ,
- {3-[5-(5-bromo-2-cloro-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-
- 10 acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {3-[5-(4-acetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 tico,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,5-dimetoxi-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 2-(5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-benzoato de metilo; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {3-[5-(2,5-bis-trifluormetil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-
- 25 c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
-

- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,3,4-trifluor-benzil) - hexahidro-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2-fluor-3-trifluormetil-benzoil) - hexahidro-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,4-dicloro-5-fluor-benzoil) - hexahidro-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4-fluor-2-trifluormetil-benzoil) - hexahidro-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (3-fluor-5-trifluormetil-benzoil) - hexahidro-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 {3 - [5 - (2-acetil-benzoil) - hexahidro-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 {3 - [5 - (4-bromo-2-metil-benzoil) - hexahidro-pirrololo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

{3-[5-(2-bromo-3-metil-benzil)-hexahidro-pirrol [3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- 5 {3-[5-(2-bromo-5-metil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

{3-[5-(3-bromo-2-metil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

{3-[5-(3,5-bis-trifluormetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-fluor-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

20 (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(3-fluor-4-trifluormetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,5-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

25

- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4-trifluormetil-benzil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 {3-[5-(2-bromo-5-metoxi-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {3-[5-(2-cloro-3-metil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 {3-[5-(2-cloro-3-metil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(3-dimetilamino-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-yodo-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-etil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-etil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-[3-(5-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-benzoil})-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(6-fluor-4H-benzo[1,3]dioxina-8-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-ami-

- da del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,5-dibromo-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4-metoxi-2-metil-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (5-fluor-2-metoxi-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (3-metoxi-2-metil-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (5-fluor-2-trifluormetil-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (cinolina-4-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,6-dimetoxi-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del

ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (4-trifluormetil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida

5 del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (4-metil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido tri-

10 fluor-acético,

(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (3-metil-piridina-2-carbonil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

15 {3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -pirimidin-2-il-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

(3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 5-oxo-

20 1- (2,2,2-trifluor-etil) -pirrolidina-3-carboxílico,

{3- [5- (6-cloro-2-dimetilamino-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

25 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (4-ciano-2,5-dimetil-tiofeno-3-carbonil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

(3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4-yodo-2,5-dimetil-tiofeno-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

5 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,5-dimetil-tiofeno-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

(3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (3,6-dimetoxi-piridazina-4-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del
10 ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

{3 - [5 - (4-bromo-2,5-di-tert-butil-tiofeno-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

(3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,5-di-tert-butil-4-ciano-tiofeno-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

20 3 - (4-cloro-fenil) - 1 - {3 - [5 - (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - 1-fenil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,

(3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,6-dimetil-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1,1-dioxo-hexahidro-1 λ ⁶-tiopirano-4-carboxílico,

- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrol-2-il] -2-hidroxi-propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- {3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrol-
5 [3,4-c]pirrol-2-il] -ciclohexil} -fenil-amida del ácido ciclo-
pentanocarboxílico,
- {3- [5- (2,4-dimetil-piridina-3-carbonil) -hexahidro-pirrol-
[3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -fenil-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluoracético,
- 10 {3- [5- (4-cloro-2-metil-benzoil) -hexahidro-pirrol-2-il] -propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {3- [5- (3-cloro-2-metil-benzoil) -hexahidro-pirrol-2-il] -propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) -amida del ácido 1-
15 acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (2-cloro-3-trifluormetil-benzoil) -hexahidro-pirrol-2-il] -propil} -amida del
20 ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {3- [5- (3-bromo-2-metoxi-benzoil) -hexahidro-pirrol-2-il] -propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) -amida del ácido 1-
acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 {3- [5- (5-cloro-2-metil-benzoil) -hexahidro-pirrol-2-il] -propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) -amida del ácido 1-

- acetil-piperidina-4-carboxílico; compuest con ácido tri-
fluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (3-cloro-piridina-2-carbonil) -
hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido
- 5 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido tri-
fluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4-metil-2-metilsulfanil-piri-
midina-5-carbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - pro-
pil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; com-
10 puesto con ácido trifluor-acético,
- {3 - [5 - (2-cloro-4-metanosulfonil-benzoil) - hexahidro-pirrol -
[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) - amida del
ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido
trifluor-acético,
- 15 {3 - [5 - (2-cloro-3-fluor-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pi-
rrol-2-il] - propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) - amida del ácid 1-
acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido tri-
fluor-acético,
- {3 - [5 - (4-bromo-2-cloro-benzoil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pi-
20 rrol-2-il] - propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) - amida del ácido 1-
acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido tri-
fluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2-ciano-benzoil) - hexahidr -pi-
rrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-
25 piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acé-
tico,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,2,3,3-tetrametil-ciclopropa-
nocarbonil) - hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - ami-

- da del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2-etil-butiril) - hexahidro-pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 {3 - [5 - (2-cloro-4-fluor-bencenosulfonil) - hexahidro-pirrol - [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - (3-cloro-4-metil-fenil) - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4-ciano-bencenosulfonil) - hexahidro-pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {1 - [4 - ((3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrol-2-il] - propil} - carbamoil) - piperidina-1-carbonil] - 2-metil-propil} - carbamato de tert-butilo; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 [4 - ((3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrol-2-il] - propil} - carbamoil) - piperidin-1-il] - oxo-acetato de metilo; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 4 - ((3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrol-2-il] - propil} - carbamoil) - piperidina-1-carboxilato de metilo; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrol-2-il] - propil} - amida del

- ácido 1-(2-amino-3-metil-butiril)-piperidina-4-carboxílico;
compuesto con ácido trifluor-acético,
(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-car-
bonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del
- 5 ácido 1-(2-metoxi-etil)-piperidina-4-carboxílico; compuesto
con ácido trifluor-acético,
ácido [4-((3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimi-
dina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-pro-
pil}-carbamoil)-piperidin-1-il]-oxo-acético; compuesto con
- 10 ácido trifluor-acético,
{3-[5-(6-cloro-2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pi-
rrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-ami-
da del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto c n
ácido trifluor-acético,
- 15 (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil-6-metilsulfanil-
piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-
propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico;
compuesto con ácido trifluor-acético,
{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-
- 20 il]-propil}-(4-trifluormetil-pirimidin-2-il)-amida del ácido
ciclopentanocarboxílico,
(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4-ciano-2-fluor-benzoil)-hexa-
hidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácid 1-
acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido tri-
- 25 fluor-acético,
(3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-dimetilamino-piridina-3-car-
bonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del

- ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4-dimetilamino-piridina-3-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c] pirrol-2-il] - propil} - amida del
- 5 ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,6-dimetil-benzoil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c] pirrol-2-il] - 2-metil-propil} - amida del ácido ciclopentanocarboxílico,
- 10 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) - 3a,6a-dimetil-hexahidro-pirrolo [3,4-c] pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil) - 3a,6a-dimetil-hexahidro-pirrolo [3,4-c] pirrol-2-il] -
- 15 propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4-dimetilamino-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c] pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4-dimetilamino-2-metilsulfonil-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c] pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- 20 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4-dimetilamino-piridina-3-sulfonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c] pirrol-2-il] - propil} - amida del
- 25 ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- ácido [4 - (5 - {3 - [(1-acetil-piperidina-4-carbonil) - (3-cloro-4-metil-fenil) - amino] - propil} - hexahidro-pirrolo [3,4-c] pirrol-2-

- carbonil)-3-cloro-fenoxi]-acético; compuest c n ácid tri-
fluor-acético,
- (3-[5-(5-bromo-2-metilsulfanil-pirimidina-4-carbonil)-hexahi-
dro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil)-(3-cloro-4-metil-fe-
5 nil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; com-
puesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-car-
bonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del
ácido 1-dimetilsulfamoil-piperidina-4-carboxílico; compuesto
10 con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-car-
bonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del
ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil)-piperidina-4-carboxílico;
compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-car-
bonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del
ácido 1-dimetilsulfamoil-azetidina-3-carboxílico; compuesto
con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-car-
20 bonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del
ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil)-azetidina-3-carboxílico; com-
puesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-car-
bonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del
25 ácido 1-metanosulfonil-azetidina-3-carboxílico; compuesto con
ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahi-
dro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-hidroxi-propil}-amida del

- ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-
acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (2,6-dimetil-benzoil) - hexahidro-pirrólo[3,4-c]pirrólo-2-il] - propil} - amida del ácido 4-oxo-
- 5 ciclohexanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
ácido [5 - (5 - {3 - [(1-acetil-piperidina-4-carbonil) - (3-cloro-4-metil-fenil) - amino] - propil} - hexahidro-pirrólo[3,4-c]pirrólo-2-carbonil) - 4,6-dimetil-piridin-2-il]sulfanil] - acético; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 {3 - [5 - (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrólo[3,4-c]pirrólo-2-il] - propil} - (3-fluor-fenil) - amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {3 - [5 - (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrólo[3,4-c]pirrólo-2-il] - propil} - (3-fluor-fenil) - amida del ácido
- 15 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico,
3 - ((3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrólo[3,4-c]pirrólo-2-il] - propil} - carbamoil) - pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo,
- 20 {2 - [5 - (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrólo[3,4-c]pirrólo-2-il] - etil} - (3-fluor-fenil) - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
2-ciclopentil-N - {2 - [5 - (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrólo[3,4-c]pirrólo-2-il] - etil} - N - (3-fluor-fenil) -
- 25 acetamida,
N - {2 - [5 - (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrólo[3,4-c]pirrólo-2-il] - etil} - N - (3-fluor-fenil) - propionamida,

- N-{2-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-
lo[3,4-c]pirrol-2-il]-etil}-N-(3-fluor-fenil)-3-metil-buti-
ramida,
- {3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo-
5 [3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-p-tolil-amida del ácido 1-acetil-
piperidina-4-carboxílico,
- {3-[5-(2,4-dimetil-1-oxi-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pi-
rrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-p-tolil-amida del ácido 1-
acetil-piperidina-4-carboxílico,
- 10 (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(6-dimetilamino-2-etoxi-piri-
dina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-pro-
pil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbo-
nil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del
15 ácido 1,1-dioxo-hexahidro-1 λ ⁶-tiopirano-4-carboxílico,
- 5-(5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-
fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbo-
nil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de tert-bu-
tilo,
- 20 (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquin li-
na-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-
amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- {3-[5-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-5-carbonil)-
hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-me-
25 til-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- 4-(5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-
fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbo-
nil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo,

- [3-((3-clor -4-metil-fenil) -{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-carbamoil)-pirrolidin-1-il]-oxo-acetato de metilo,
metil-fenil-amida del ácido 5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
bencilamida del ácido 5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
1- (3-cloro-4-metil-fenil)-1-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-3-metil-3-fenil-urea; compuesto con ácido trifluor-acético,
(3-cloro-4-metil-fenil) -{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-azetidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
(3-cloro-4-metil-fenil) -{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-propionil-azetidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
ácido {2-[3-((3-cloro-4-metil-fenil) -{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-carbamoil)-azetidín-1-il]-2-oxo-etoxi}-acético; compuesto con ácido trifluor-acético,
ácido 4-[3-((3-cloro-4-metil-fenil) -{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-pr -

- pil}-carbamoil)-azetidin-1-il]-4-oxo-butíric ; compuest c n
ácido trifluor-acético,
- 3-((3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-
carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-carba-
5 moil)-azetidina-1-carboxilato de metilo; compuesto con ácido
trifluor-acético,
- [3-((3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-
carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-carba-
moil)-azetidin-1-il]-oxo-acetato de metilo; compuesto con
10 ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-car-
bonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del
ácido 1-ciclopropanocarbonil-azetidina-3-carboxílico; com-
puesto con ácido trifluor-acético,
- 15 (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-car-
bonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del
ácido 1-butiril-azetidina-3-carboxílico; compuesto con ácid
trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-car-
20 bonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del
ácido 1-(2-metoxi-acetil)-azetidina-3-carboxílico; compuesto
con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-car-
bonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2,2-dimetil-pro-
25 pil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- 4-(5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-
fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-sulfo-
nil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo,

- {3-[5-(2-azetidin-1-il-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- 4-(5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-1,3,5-trimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo,
- 5 5-(5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-1,2,4-trimetil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo,
- 10 ácido 4-(5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico,
- {3-[5-(2,6-bis-dimetilamino-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-(3-cloro-4-metil-fenil)-
- 15 amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-sulfonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del
- 20 ácido 4-oxo-ciclohexanocarboxílico,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(2-metil-piridina-3-sulfonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- 25 (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(3-metil-benzofurano-2-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (7-metoxi-3-metil-1H-indol-2-carbonil) - hexahidro-pirrololo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrololo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido tetrahydro-pirano-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- N - (3-cloro-4-metil-fenil) - N - {3 - [5 - (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrololo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - acetamida; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 10 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrololo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido ciclopropanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 15 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrololo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-acetil-pirrolidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrololo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil)-pirrolidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrololo [3,4-c]pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-metanosulfonil-pirrolidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 25

(3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c] pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-ciclopropanocarbonil-pirrolidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- 5 3 - ((3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c] pirrol-2-il] - propil} - carbamoil) - pirrolidina-1-carboxilato de metilo; compuesto con ácido trifluor-acético,

- 10 (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c] pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-dimetilsulfamoil-pirrolidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- ácido [3 - ((3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c] pirrol-2-il] - propil} - carbamoil) - pirrolidin-1-il] - oxo-acético; compuesto con ácido trifluor-acético,

- 2 - (5 - {3 - [(1-acetil-piperidina-4-carbonil) - (3-cloro-4-metil-fenil) - amino] - propil} - hexahidro-pirrolo [3,4-c] pirrol-2-sulfonyl) - benzoato de metilo; compuesto con ácido trifluor-acético,

- 20 ácido 2 - (5 - {3 - [(1-acetil-piperidina-4-carbonil) - (3-cloro-4-metil-fenil) - amino] - propil} - hexahidro-pirrolo [3,4-c] pirrol-2-sulfonyl) - benzoico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3 - [5 - (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) - hexahidro-pirrolo [3,4-c] pirrol-2-il] - propil} - amida del ácido 1-metanosulfonyl-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,

- 25

- 3-((3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida)-1-dimetilamida del ácido pirrolidina-1,3-dicarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 5 (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido 1-ciclopropanosulfonil-pirrolidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del
- 10 ácido 1-isobutiril-pirrolidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del
- 15 ácido 1-propionil-pirrolidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-{3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-propil}-amida del
- ácido 1-(2,2,2-trifluor-etil)-pirrolidina-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 ácido 4-(5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-sulfonil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico,
- 8-(5-{3-[(1-acetil-piperidina-4-carbonil)-(3-cloro-4-metil-fenil)-amino]-propil}-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de tert-butilo,
- 25

- (3-clor -4-metil-fenil) - {3- [5- (1-metil-1H-imidazol-2-carbonil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico,
- (3-cloro-4-metil-fenil) - {3- [5- (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-8-carbonil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- 10 (5-cloro-tiazol-2-il) - {3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidr - pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 3- [4- (5- {3- [(1-acetil-piperidina-4-carbonil) - (3-cloro-4-metil-fenil) -amino] -propil} -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-carbonil) -3,5-dimetil-pirazol-1-il] -benzoato de metilo,
- 15 (5-cloro-tiazol-2-il) - {3- [5- (2,6-dimetil-benzoil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- 20 tico,
- ácido 3- (3- (3-cloro-4-metil-fenil) -3- {3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -ureido) -benzoico; compuesto con ácido trifluor-acético o
- 3- (3- (3-cloro-4-metil-fenil) -3- {3- [5- (4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil) -hexahidro-pirrolo [3,4-c]pirrol-2-il] -propil} -ureido) -benzoato de etilo; compuesto con ácido trifluor-acético.
- 25 tico.

16. Un compuesto según la reivindicación 1, dicho compuesto es:

- (3-cloro-4-metil-fenil)-(3-[5-(2,6-dimetil-benzoil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- (3-cloro-4-metil-fenil)-(3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil)-amida del ácido 1-acetil-piperidina-4-carboxílico,
- ácido [4-((3-cloro-4-metil-fenil)-(3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil)-carbamoyl)-piperidin-1-il]-oxo-acético; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-1-fenil-3-[5-(piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico,
- {(S)-3-[5-(2,4-dimetil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-propil}-amida del ácido ciclopentanocarboxílico,
- ácido 3-(3-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-[3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-propil]-ureido)-benzoico; compuesto con ácido trifluor-acético,
- {(S)-3-[5-(4,6-dimetil-pirimidina-5-carbonil)-hexahidro-pirrol-2-il]-1-fenil-butyl}-amida del ácido 4,4-difluor-ciclohexanocarboxílico o

ácido (5-{5-[(S)-3-(cicl pentan carbonil-amino)-3-fenil-propil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil}-4,6-dimetil-pirimidin-2-iloxi)-acético; compuesto con ácido trifluor-acético.

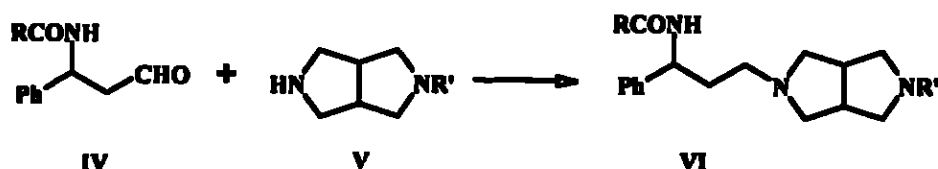
5 17. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 para el uso como medicamento.

18. Uso del compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 para la fabricación
10 de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

19. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, definido en una
15 cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 y un excipiente farmacéuticamente inerte.

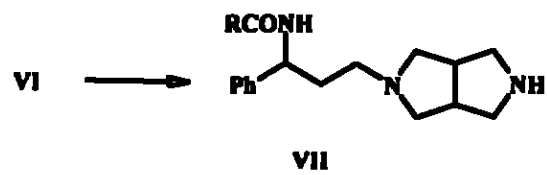
20. Una composición farmacéutica según la reivindicación 14 para el uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

20 21. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es hidrógeno y R² es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, que consta de los pasos siguientes:

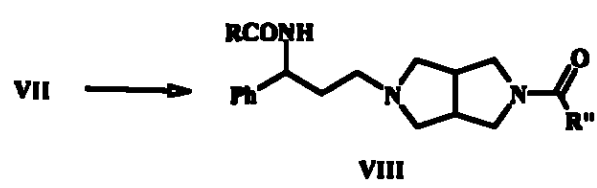


25 (a) poner en contacto V, en el que R' es un grupo protector bencilo, benzoflo opcionalmente sustituido o tert-butoxi-

carbonilo, con un β -acilaminoaldehído de la fórmula IV, en la que R es un grupo R³ según la reivindicación 1 y triacetoxiborhidruro sódico en condiciones ácidas, suficientes para promover la formación de una imina y reducir la correspondiente sal de iminio, para obtener el compuesto VI;



(b) opcionalmente exponer VI a condiciones suficientes para efectuar la desprotección cuando R' es un grupo protector, obteniéndose el compuesto VII;

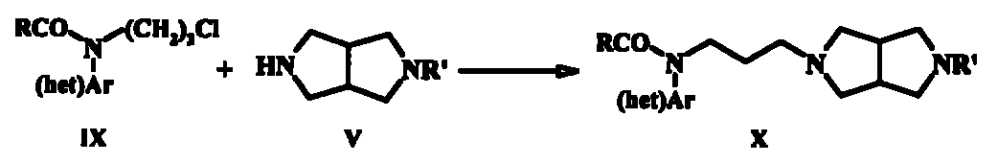


10

(c) poner en contacto VII con un ácido carboxílico, R''CO₂H, o con un derivado activado de ácido carboxílico, en condiciones suficientes para promover la acilación, obteniéndose el compuesto VIII en el que R'' es un grupo R⁴ según la reivindicación 1.

15

22. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido y R² es hidrógeno, que consiste en los pasos siguientes:



20

(a) poner en contacto V, en el que R' es un grupo protector bencilo, benzofilo opcionalmente sustituido o tert-

5 suficientes, obteniéndose el compuesto X;



obteniéndose el compuesto XI;



15 reivindicación 1.

23. La invención tal como se ha descrito.

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- y Marcas de los

10. Firma: (Illegible)
Patrick O. Hatchett
TRADUCTORA OFICIAL
TEL. 8177/88 MINUTERIA
NITA ROYBARDE TAMAYO

Patrick O. Hatchett

TRADUCTORA OFICIAL

INR 0177/00 MONSIEUR

INTA RICORARDE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

532215
D. I. Escobar
CUYA FIRMA APOBECE EN EL
QUECHERO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COSE ASISTE
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

283 MAY 28 P 12:02

11/10
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

12 de agosto de 2005

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 5 de mayo de 2005.**

**Sello del Departamento de Comercio
Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos**

**Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para
Propiedad Intelectual y Director de la
Oficina de Patentes y Marcas**

(firma: ilegible)

T. LAWRENCE

Funcionario que Certifica

502

05 de mayo de 2005 13:36 De: PATENTES DE ROCHE 650 855 5322 Para: Right Fax P.

1/4

Formato PTO-1595 CARÁTULA PARA FORMATO DE REGISTRO 1-3-02 PATENTES UNICAMENTE	
Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.	
1. Nombre de la parte(s) que transfiere: 1. Eun Kyung LEE	2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe: ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304
3. Naturaleza del traspaso: [X] TRASPASO Fecha de Ejecución del Traspaso: 5 de mayo de 2005	
4. Número(s) de solicitud o número de patente: Expediente No. R0218A-PRO A. Solicitud de Patente No. (s) B. Patente No. (s) No. Serial de los EE.UU. 60/578.759 presentada el 9 de junio de 2004	
5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento: Nombre: Grant D. Green ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE Patent Law Department M/S A2-250 Palo Alto, California 94304	6. Número total de solicitudes y patentes comprendidas: <u>UNA</u> 7. Total derechos (37 CFR 3.41) \$40.00 [] Adjunto [X] Autorizado para ser cargado a la cuenta de depósito
NO USE ESTE ESPACIO	

9. Declaración y firma.		
Según mi mejor saber y entender, la información anterior es fiel y correcta y cualquier copia adjunta es una copia fiel verdadera del documento original.		
Brian L. Buckwalter Reg. No. 46.585	(firma: ilegible)	5 / 5 / 05
Nombre de la Persona que Firma	Firma	Fecha
Número total de páginas incluyendo carátula, anexos y documento: [4]		

700177105

PATENTE
REEL: 016197 FRAME: 0142

524

05 mayo de 2005 13:36 De: PATENTES DE ROCHE 650 855 5322 Para: Right Fax P. 2/4

TRASPASO I

POR CUANTO, yo, Eun Kyung Lee ("Cedente"), con la dirección indicada a continuación, he inventado cierta materia objeto llamada:

COMPUESTOS HETEROCICLICOS ANTIVIRALES

(la "Invención"), descrita en la solicitud de patente de los EE.UU. No. Serial 60/578.759, presentada el 9 de junio de 2004, para Patente de Invención de los Estados Unidos de América (la "Solicitud");

Y POR CUANTO, ROCHE PALO ALTO ("Roche"), una compañía de Delaware, con dirección en 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 ("Roche"), desea perfeccionar su derecho a la invención y en la Patente de Invención para ser obtenida por lo tanto de los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros a ello;

AHORA, POR LO TANTO, a cambio de una contraprestación buena y valiosa, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, el Cedente reconoce el interés de Roche en la invención y por el presente traspasa a Roche para los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros a ello todos los derechos, título e interés, incluyendo todos los derechos bajo la Convención de París para la Protección de Propiedad Industrial, en la invención, según se describe y reivindica en la Solicitud, o en cualquier solicitud de patente subsiguiente presentada bajo 35 U.S.C. § 111(a), que reivindica beneficio de dicha Solicitud bajo 35 U.S.C. § 119(e), o 35 U.S.C. §120, o en cualquier solicitud de continuación, continuación en parte, prosecución continuada, divisional, sustituto, reexpedición, re-examen o extensión de la misma y cualquier equivalente legal de la misma en un país

extranjero a los Estados Unidos de América; la invención, solicitud, y Patente(s) de Invención será posesión de Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, hasta el final del término para el cual dicha Patente(s) de Invención pueda ser otorgada.

El Cedente(s) por el presente conviene que tienen pleno derecho para traspasar todo el interés en el presente traspasado y no ha ejecutado y no ejecutará ningún acuerdo en conflicto con el presente.

El Cedente(s) además conviene ejecutar y entregar cuando se le solicite y sin demora indebida, a Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todos los documentos legales necesarios o deseables para efectuar este traspaso y perfeccionar el título a la invención, Solicitud y Patente(s) de Invención y todas las patentes y solicitudes extranjeras que reivindiquen prioridad sobre ella.

El Cedente(s) además conviene cooperar y participar en cualquier procedimiento administrativo o legal y ejecutar todos los documentos legales necesarios o deseables por Roche, sus sucesores, cesionarios o representantes legales para obtener, mantener, y ejecutar la protección de patente en la invención en todos los países, siempre y cuando que Roche le reembolse al Cedente(s) por cualquier gasto incurrido en relación con ello por el Cedente.

Este traspaso entra en vigencia desde la primera fecha de ejecución de este documento o la fecha de presentación acordada por la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos para la Solicitud, según se indica en el Recibo de Presentación para dicha Solicitud.

He leído y entiendo este documento de Traspaso para dicha Solicitud, y estoy de acuerdo con él, como se indica por mi firma puesta a continuación.

506

Firma (ilegible)

Fecha

5 / 5 / 05

Eun Kyung Lee

791 Aurora Avenue, San Jose, California 95129, EU



507

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA.

Estado de California)
) ss.
Condado de Santa Clara)

El 5 de mayo de 2005, ante mí, Barbara Nolan, Notario Público compareció personalmente Eun Kyung Lee, ☐ a quien conozco personalmente

☒ quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que ella firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o entidad a nombre de quien la persona actúo, firmó el documento.

Barbara Nolan
Comisión # 1403433
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 28 de marzo de 2007

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, coloco mi firma y sello oficial.
(firma: ilegible)
Firma del Notario Público

_____ OPCIONAL _____

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto
Título o Tipo de Documento: Traspaso I (Caso R0218A-PRO)
Fecha del Documento: 5 de mayo de 2005 Número de Páginas: -2-
Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: ninguno

Competencia Relvindicada por el Signatario

Nombre del Signatario: _____

- ☒ Persona Natural
- ☐ Funcionario Corporativo – Cargo(s):
- ☐ Socio – ☐ Limitado ☐ General
- ☐ Apoderado
- ☐ Fiduciario
- ☐ Guardlán o Conservador
- ☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de: sí mismo

HUELLA PULGAR DERECHO
Punta del pulgar acá

REGISTRADO: 05/05/2005

PATENTE

REEL: 016197 FRAME: 0145

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 27 de noviembre de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

504

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by T. Lawrence

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U.S. Patent and Trademark Office

Certified

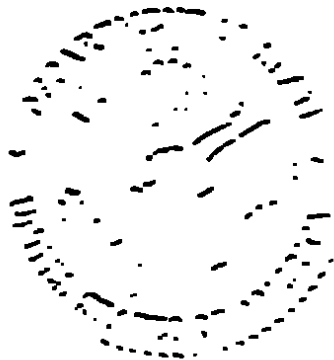
5. at Washington, D.C.

6. the thirtieth of August, 2005

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 05029860-1

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Patrick O. Hatchett

Patrick O. Hatchett



A 1388854

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

August 12, 2005

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
MAY 5, 2005.**

**By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office**



**T. LAWRENCE
Certifying Officer**

511

MAY-05-2005 13:36 From: ROCHE PA PATENT

650 855 5322

To: RocheFax

P.1/4

Form PTO-1500 1-9-00		RECORDATION FORM COVER SHEET PATENTS ONLY	
To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.			
1. Name and address of conveying party(ies): 1. Eun Kyung LEE		2. Name and address of receiving party(ies): ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	
3. Nature of conveyance: ☒ ASSIGNMENT Execution Date of Assignment: May 6, 2005			
4. Application number(s) or patent number(s): A. Patent Application No.(s) U.S. Serial No. 60/578,769 filed June 9, 2004		Attorney Docket No. R0218A-PRO B. Patent No.(s)	
5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed: Name: Grant D. Green ROCHE PALO ALTO LLC Patent Law Department M/S A2-250 3431 Hillview Avenue Palo Alto, California 94304		6. Total number of applications and patents involved: ONE	
		7. Total fee (37 CFR 3.41)..... \$ 40.00 ☐ Enclosed ☒ Authorized to be charged to deposit account	
		8. Deposit Account Number: 18-1700	
DO NOT USE THIS SPACE			
9. Statement and signature. To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document. Brian L. Buckwalter Reg. No. 46,585  5/6/05 Name of Person Signing Signature Date Total number of pages including cover sheet, attachments and documents: [4]			

RETURN FAX (650) 855-5322

9839

700177105

PATENT
REEL: 016197 FRAME: 0142

512

ASSIGNMENT 1

WHEREAS, I, Eun Kyung Lee ("Assignor"), having the address indicated below, have invented certain subject matter entitled:

HETEROCYCLIC ANTIVIRAL COMPOUNDS

(the "Invention"), described in patent application U.S. Serial No. 60/578,759, filed June 9, 2004, for Letters Patent of the United States of America (the "Application");

AND WHEREAS, ROCHE PALO ALTO LLC ("Roche"), a company of Delaware, having an address at 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 ("Roche"), desires to perfect its right to the Invention and in the Letters Patent(s) to be obtained therefor from the United States of America and all countries foreign thereto;

NOW, THEREFORE, in exchange for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, Assignor acknowledges Roche's interest in the Invention and hereby assigns to Roche for the United States of America and all countries foreign thereto all his rights, title and interest, including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in the Invention, as described and claimed in the Application, or in any subsequent patent application(s) filed under 35 U.S.C. §111(a), claiming benefit of said Application under 35 U.S.C. §119(a), or 35 U.S.C. §120, or in any continuation, continuation-in-part, continued prosecution application, divisional, substitute, reissue, reexamination or extension thereof and any legal equivalent thereof in a country foreign to the United States of America; the Invention, application and Letters Patent(s) to be owned by Roche, its successors, assigns and legal representatives, to the full end of the term for which such Letters Patent(s) may be granted.

Assignor hereby covenants that he has the full right to convey the entire interest assigned herein and has not executed and will not execute any agreement in conflict herewith.

514

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of Santa Clara

} ss.

On May 5, 2005, before me, Barbara Nolan, Notary Public

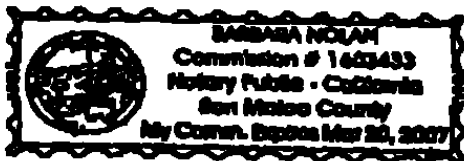
Name and Title of Officer (e.g., "Jill A. Doe, Notary Public")

personally appeared En Kyung Lee

Name(s) of Signer(s)

☐ personally known to me
I proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) later subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies); and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.



WITNESS my hand and official seal.

Barbara Nolan
Signature of Notary Public

Please History Seal Above

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and replacement of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Assignment I (Case R0218A-PRO)

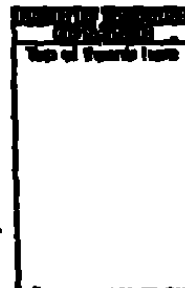
Document Date: May 5, 2005 Number of Pages: -2-

Signer(s) Other Than Named Above: none

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: _____
☒ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer is Representing: self



RECORDED: 05/05/2005

PATENT
REEL: 016197 FRAME: 0145

515

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-11-27-807
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
 2. ha sido firmado por P. Swain
 3. actuando como Funcionario que Certifica
 4. lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas de los EE.UU.
- RECEIVED
JUL 11 2005
U.S. PATENT & TRADEMARK OFFICE

CERTIFICADO

5. en Washington, D.C.
6. el 15 de abril de 2005
7. por el Funcionario de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos
8. No. 05016536-11
9. Sello/Estampilla
Sello del Departamento de Estado de los Estados Unidos de América
10. Firma: (ilegible)
Patrick O. Hatchett

TRADUCTORA OFICIAL
ING. 8177/03 MINJUSTICIA
NITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

532213
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

BOSE ASOCI
RECEIVED MAR 28 1963

MAR 28 P 12:02
Calle
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

23 de marzo de 2005

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 23 de agosto de 2004.**

**Sello del Departamento de Comercio
Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos**

**Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y
MARCAS**

(firma: ilegible)

P. SWAIN

Funcionario que Certifica

PAT ROCHE BIOSCIENCE ID: 6508555322 23 agosto'04 12:21 No. 002 P. 01

Forma PTO-1685 1-3-92		CARÁTULA PARA FORMATO DE REGISTRO PATENTES UNICAMENTE	
Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.			
1. Nombre de la parte(s) que transfiere: 1. Chris Richard MELVILLE 2. David Mark ROTSTEIN		2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe: ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	
3. Naturaleza del traspaso: ☒ TRASPASO Fecha de Ejecución del Traspaso: 23 de agosto de 2004			
4. Número(s) de solicitud o número de patente: A. Solicitud de Patente No. (s) No. Serial EE.UU. 60/578.759, presentada: 9 de junio de 2004		Expediente No. R0218A-PRO B. Patente No. (s)	
5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento: Nombre: Grant D. Green ROCHE PALO ALTO LLC Patent Law Department M/S A2-250 3431 Hillview Avenue Palo Alto, California 94304		6. Número total de solicitudes y patentes comprendidas: <u>UNA</u> 7. Total derechos (37 CFR 3.41) \$40.00 [] Adjunto [X] Autorizado para ser cargado a la cuenta de depósito 8. Número de la cuenta de depósito: 18-1700	
NO USE ESTE ESPACIO			

9. Declaración y firma.

Según mi mejor saber y entender, la Información anterior es fiel y correcta y cualquier copia adjunta es una copia fiel verdadera del documento original.

Brian L. Buckwalter, Reg. No. 46.585	(firma: ilegible)	
Nombre de la Persona que Firma	Firma	Fecha

Número total de páginas incluyendo carátula, anexos y documento: [4]

700109007

PATENTE
REEL: 015078 FRAME: 0742

TRASPASO I

POR CUANTO, NOSOTROS, Chris Richard Melville y David Mark Rotstein, ("Cedentes"), con las respectivas direcciones indicadas a continuación, hemos inventado cierta materia objeto, llamada

"COMPUESTOS HETEROCICLICOS ANTIVIRALES" (la "Invención").

descrita en la solicitud de patente No. Serial EE.UU. 60/578.759, presentada el 9 de junio de 2004, para Patente de Invención de los Estados Unidos de América (la "Solicitud");

Y POR CUANTO, ROCHE PALO ALTO LLC ("Roche"), una compañía de Delaware, que tiene su dirección en 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304, desea perfeccionar su derecho sobre la invención y en la Patente(s) de invención para ser obtenida por lo tanto de los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros a ellos;

AHORA, POR LO TANTO, a cambio de una contraprestación buena y valiosa, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, los Cedentes reconocen el interés de Roche en la invención y por lo tanto traspasan a Roche para los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros a ellos todos nuestros derechos, título e interés, incluyendo todos los derechos bajo la Convención de París para la Protección de Propiedad Industrial, en la invención, según se describe y reivindica en la Solicitud, o en cualquier solicitud de patente subsecuente presentada bajo 35 U.S.C. § 111(a), que reivindica beneficio de dicha Solicitud bajo 35 U.S.C. § 119(a), o 35 U.S.C. §120, o en cualquier solicitud de continuación, continuación en parte, de prosecución continuada, divisional, sustituto, reexpedición, re-examen o

extensión de la misma y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero a los Estados Unidos de América; la Invención, solicitud, y Patente(s) de Invención será posesión de Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, hasta el final del término para el cual dicha Patente(s) de Invención pueda ser otorgada.

Los Cedentes por el presente convienen que tienen pleno derecho para traspasar todo el interés por el presente cedido y no han ejecutado y no ejecutarán ningún acuerdo en conflicto con el presente.

Los Cedentes además convienen ejecutar y entregar cuando se les solicite y sin demora indebida, a Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todos los documentos legales necesarios o deseables para efectuar este traspaso y perfeccionar el título a la invención, Solicitud y Patente(s) de Invención y todas las patentes y solicitudes extranjeras que reivindiquen prioridad sobre ella.

Los Cedentes además convienen cooperar y participar en cualquier procedimiento administrativo o legal y ejecutar todos los documentos legales necesarios o deseables por Roche, sus sucesores, cesionarios o representantes legales para obtener, mantener, y ejecutar la protección de patente en la Invención en todos los países, siempre y cuando que Roche le reembolse a los Cedentes cualquier gasto incurrido en relación con ello por los Cedentes.

Esta cesión entra en vigencia desde la primera fecha de ejecución de este documento o la fecha de presentación acordada por la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos para la Solicitud, según se indica en el Recibo de Presentación para dicha Solicitud.

He leído y entiendo este documento de Traspaso para dicha Solicitud, y estoy de acuerdo con él, como se indica por mi firma puesta a continuación.

Firma (Ilegible) Fecha 23 de agosto de 2004
Chris Richard Melville
2230 Hanover Street, Palo Alto, California 94307, EU

Firma (Ilegible) Fecha 8 / 23 / 2004
David Mark Rotstein
939 Lome Way, Sunnyvale, California 94307, EU

Documento No. 125844v1

Caso No R0218A-PRO

No. Serial 60/578.759

PATENTE

REEL: 015078 FRAME: 0744

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA.

Estado de California)
) ss.
Condado de Santa Clara)

El 23 de agosto de 2004, ante mí, Barbara Nolan, Notario Público compareció personalmente Chris Richard Melville y David Mark Rotstein,

- ☐ a quien conozco personalmente
- ☒ quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella/ellos firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o entidad a nombre de quien la persona actuó, firmó el documento.

Barbara Nolan
Comisión # 1403433
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 28 de marzo de 2007

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, coloco mi firma y sello oficial.
(firma: ilegible)
Firma del Notario Público

_____ OPCIONAL _____
Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto
Título o Tipo de Documento: Traspaso I (Caso R0218A-PRO)

Fecha del Documento: 23 de agosto de 2004 Número de Páginas: -2-

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: _____

Competencia Relvindicada por el Signatario

Nombre del Signatario: _____

- ☒ Persona Natural
- ☐ Funcionario Corporativo – Cargo(s): _____
- ☐ Socio – ☐ Limitado ☐ General
- ☐ Apoderado
- ☐ Fiduciario
- ☐ Guardián o Conservador
- ☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de: _____

HUELLA PULGAR DERECHO
Punta del pulgar acá

REGISTRADO: 08/23/2004

PATENTE

REEL: 015078 FRAME: 0745

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 27 de noviembre de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by P. Swain

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U.S. Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

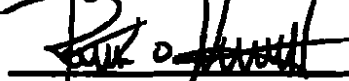
6. the fifteenth of April, 2005

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 05016536-11

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Patrick O. Hatchett



525

A 1207001

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

March 23, 2005

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
August 23, 2004.

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS



P. SWAIN
Certifying Officer

526

ROCHE BIOSCIENCE PAT

ID:6508555322

AUG 23'04

12:21 No.002 P.01

Form PTO-1595
1-3-92

RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please return the attached original documents or copy thereof.

1. Name and address of conveying party(ies):

1. Chris Richard MELVILLE
2. David Mark ROTSTEIN

2. Name and address of receiving party(ies):

ROCHE PALO ALTO LLC
3431 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

3. Nature of conveyance: ☒ ASSIGNMENT

Execution Date of Assignment:

August 23, 2004

4. Application number(s) or patent number(s):

A. Patent Application No.(s)

U.S. Serial No. 60/578,759 filed June 9, 2004

Attorney Docket No. R0218A-PRO

B. Patent No.(s)

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: Grant D. Green
ROCHE PALO ALTO LLC
Patent Law Department M/S A2-250
3431 Hillview Avenue
Palo Alto, California 94304

6. Total number of applications and patents involved:

ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41)..... \$ 40.00

☐ Enclosed

☒ Authorized to be charged to deposit account

8. Deposit Account Number: 18-1700

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Brian L. Buckwalter

Reg. No. 46,585

Name of Person Signing

Signature

Date

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: [4]

RETURN FAX (650) 855-5322

125855v1

700109007

PATENT
REEL: 016078 FRAME: 0742

527

ASSIGNMENT I

WHEREAS, We, Chris Richard Melville and David Mark Rolstein ("Assignors"), having the respective addresses indicated below, have invented certain subject matter entitled,

"HETEROCYCLIC ANTIVIRAL COMPOUNDS" (the "Invention").

described in patent application U.S. Serial No. 60/578,759, filed June 9, 2004, for Letters Patent of the United States of America (the "Application");

AND WHEREAS, ROCHE PALO ALTO LLC ("Roche"), a company of Delaware, having an address at 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304, desires to perfect its right to the Invention and in the Letters Patent(s) to be obtained therefor from the United States of America and all countries foreign thereto;

NOW, THEREFORE, in exchange for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, Assignors acknowledge Roche's interest in the Invention and hereby assign to Roche for the United States of America and all countries foreign thereto all our rights, title and interest, including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in the Invention, as described and claimed in the Application, or in any subsequent patent application(s) filed under 35 U.S.C. §111(a), claiming benefit of said Application under 35 U.S.C. §119(e), or 35 U.S.C. §120, or in any continuation, continuation-in-part, continued prosecution application, divisional, substitute, reissue, reexamination or extension thereof and any legal equivalent thereof in a country foreign to the United States of America; the Invention, application and Letters Patent(s) to be owned by Roche, its successors, assigns and legal representatives, to the full end of the term for which such Letters Patent(s) may be granted.

Assignors hereby covenant that they have the full right to convey the entire interest assigned herein and have not executed and will not execute any agreement in conflict herewith.

Assignors further covenant to execute and deliver upon request and without undue delay, to Roche, its successors, assigns and legal representatives, all lawful documents necessary or desirable to effect this assignment and perfect the title to the Invention, Application and Letters Patent(s) and all foreign patents and applications claiming priority thereto.

Assignors further covenant to cooperate and participate in any administrative or legal proceeding and execute all lawful documents necessary or desirable for Roche, its successors, assigns and legal representatives to obtain, maintain and enforce patent protection in the Invention in all countries, provided that Roche reimburses Assignors for any expenses incurred therewith by Assignors.

528

ASSIGNMENT 1

This assignment is effective as of the earlier of the date of execution of this document or the filing date accorded by the United States Patent and Trademark Office to the Application, as indicated in the Filing Receipt for said Application.

I have read and understand this Assignment document for said Application, and agree hereto, as indicated by my signature as set forth below.

Signature Chris Richard Melville Date 23 Aug 2004
Chris Richard Melville
2230 Hanover Street, Palo Alto, California 94307, US

Signature David Mark Rolstein Date 8/23/2004
David Mark Rolstein
939 Lome Way, Sunnyvale, California 94087, US

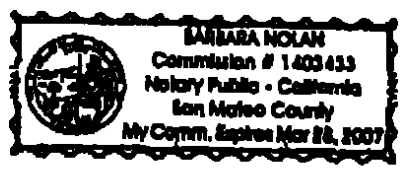
CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California }
County of Santa Clara } ss.

On August 23, 2004, before me, Barbara Nolan, Notary Public
Date Name and Title of Officer (e.g., "John Doe, Notary Public")
personally appeared Chris Richard Melville and David Mark Rotstein
Name(s) of Signer(s)

☐ personally known to me
XXI proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed (the same in his/hor/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.



WITNESS my hand and official seal.
Barbara Nolan
Signature of Notary Public

Print Notary Seal Above

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on this document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document
Title or Type of Document: Assignment 1 (to Roche Palo Alto LLC) R0218A-PRO

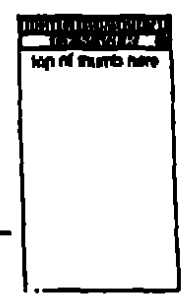
Document Date: August 23, 2004 Number of Pages: -2-

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer

- Signer's Name: _____
- ☒ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — L, Limited L General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer is Representing: _____



TRADUCCION OFICIAL No. 2006-11-27-808
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
- 2. ha sido firmado por P. Swain
- 3. actuando como Funcionario que Certifica
- 4. lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas de los EE.UU.

CERTIFICADO

- 5. en Washington, D.C.
- 6. el 15 de abril de 2005
- 7. por el Funcionario de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos
- 8. No. 05016536-12
- 9. Sello/Estampilla
- 10. Firma: (ilegible)
- Sello del Departamento de Estado de los Estados Unidos de América
- Patrick O. Hatchett

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MIN. JUSTICIA
NITIA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

532212
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

CONSEJO ASISTENTE
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DEL TRABAJO

2008 NOV 28 P 12:01

[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

23 de marzo de 2005

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 20 de septiembre de 2004.**

**Sello del Departamento de Comercio
Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos**

**Por Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y
MARCAS**

(firma: ilegible)

P. SWAIN

Funcionario que Certifica

532

Forma PTO-1685 1-3-92		CARÁTULA PARA FORMATO DE REGISTRO PATENTES UNICAMENTE	
Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.			
1. Nombre de la parte(s) que transfiere: ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304		2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070, BASLE, SWITZERLAND	
3. Naturaleza del traspaso: ☒ TRASPASO II Fecha de Ejecución del Traspaso: 16 de septiembre de 2004			
4. Número(s) de solicitud o número de patente: Expediente No. R0218A-PRO Si este documento se presenta junto con una nueva solicitud, la fecha de ejecución de la solicitud es A. Solicitud de Patente No. (s) B. Patente No. (s) No. Serial EE.UU. 60/578.759, presentada el 9 de junio de 2004			
5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento: Nombre: Grant D. Green Dirección: ROCHE PALO ALTO LLC Patent Law Department M/S A2-250 3431 Hillview Avenue		6. Número total de solicitudes y patentes comprendidas: <u>UNA</u> 7. Total derechos (37 CFR 3.41) \$40.00 ☒ Autorizado para ser cargado a la cuenta de depósito y cobrar cualquier derecho adicional que se requiera a la cuenta de depósito No. 18-	

Palo Alto, California 94304	1700.	
8. Número de la cuenta de depósito: 18-1700		
NO USE ESTE ESPACIO		
9. Declaración y firma. Según mi mejor saber y entender, la información anterior es fiel y correcta y cualquier copia adjunta es una copia fiel verdadera del documento original.		
Brian L. Buckwalter, Reg. No. 46.585	(firma: ilegible)	9 / 11 / 04
Nombre de la Persona que Firma	Firma	Fecha
Número total de páginas incluyendo carátula, anexos y documento: [3]		

700115886

PATENTE

REEL: 015148 FRAME: 0658

País: _____
Ref de Basilea No. 22617

TRASPASO II

ROCHE PALO ALTO LLC (Cedente), una compañía del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, que tiene su lugar principal de negocios en Palo Alto, California, Estados Unidos de América, por el presente cede a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070, Basle, Switzerland

todo su derecho, título e interés para todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos, No. Serial EE.UU. 60/578.759, presentada el 9 de junio de 2004, llamada

COMPUESTOS HETEROCICLICOS ANTIVIRALES

Por Chris Richard Melville y David Mark Rotstein,

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud subsiguiente que reivindica esta solicitud No. Serial 60/578.759 como prioridad. Respecto a la invención y a todas las solicitudes de patente, nacionales y

extranjeras, sobre dicha invención, un traspaso de todo derecho, título e interés en ello, para todo el mundo, a favor del Cedente fue ejecutado el 23 de agosto de 2004 por Chris Richard Melville y David Mark Rotstein.

La presente cesión es por, pero no se limita a, los siguientes países y es por una contraprestación buena y valiosa, el recibo y suficiencia de los cual se reconoce por el presente.

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhtán, República de Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Venezuela.

El Cedente expresamente cede al Cesionario el derecho a presentar las correspondientes solicitudes de patente en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y a reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convención internacional de cualquiera de las solicitudes de patente de los Estados Unidos cedida por el Cedente en esta Cesión. El Cedente acuerda ejecutar cualquier cesión adicional y escritos así como llevar a cabo cualquier acto adicional necesario para permitirle al Cesionario disfrutar de todos los derechos de esta Cesión.

Palo Alto, California, E.U.

Fecha: 9 / 16 / 04

ROCHE PALO ALTO LLC

Por: (firma: ilegible)

Grant D. Green

Director Legal de Propiedad Intelectual

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de California) ss.
Condado de Santa Clara)

El 16 de septiembre de 2004, ante mí, Barbara Nolan, Notario Público compareció personalmente Grant D. Green, a quien conozco personalmente que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto, y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o entidad a nombre de quien la persona actuó, firmó el documento.

Barbara Nolan
Comisión # 1403433
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 28 de marzo de 2007

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, coloco
mi firma y sello oficial.

(firma: ilegible)

Caso No R0218A-PRO

USSN 60/578.759

REGISTRADO: 09/20/2004

PATENTE

REEL: 015148 FRAME: 0660

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 27 de noviembre de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MIN. JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

539

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by P. Swain

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U.S. Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the fifteenth of April, 2005

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 05016536-12

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Patrick O. Hatchett

Patrick O. Hatchett



A 2297806

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

March 23, 2005

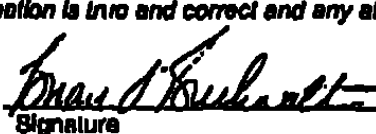
**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
September 20, 2004.**

**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**



**P. SWAIN
Certifying Officer**

939

Form PTO-186 1-3-92		RECORDATION FORM COVER SHEET PATENTS ONLY	
To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.			
1. Name and address of conveying party(ies): ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304		2. Name and address of receiving party(ies): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070, BASLE, SWITZERLAND	
3. Nature of conveyance: ☒ ASSIGNMENT II Execution Date of Assignment: <u>September 16, 2004</u>			
4. Application number(s) or patent number(s): If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is A. Patent Application No.(s) U.S. Serial No. 60/578,759, filed June 9, 2004		Attorney Docket No. R0218A-PRO B. Patent No.(s)	
5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed: Name: Grant D. Green Address: ROCHE PALO ALTO LLC PATENT LAW DEPARTMENT, W/S A2-250 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304		6. Total number of applications and patents involved: <u>ONE</u>	
		7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 40.00 ☒ Authorized to be charged to deposit account and to charge any additional fees which may be required to deposit account No. 18-1700.	
		B. Deposit Account Number: <u>18-1700</u>	
DO NOT USE THIS SPACE			
9. Statement and signature. To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.			
Brian L. Buckweller, Reg. No. 46,585 Name of Person Signing		 Signature	
		2004/11/01 Date	
Total number of pages including cover sheet, attachments and document: <u>3</u>			

Notamb:126181v1

700115886

PATENT
REEL: 015148 FRAME: 0658

540

IOSCIENCE PAT

ID:650855322

SEP 20'04

7:55 No.001 P.02

Country: _____
Basel Ref. No.22617

ASSIGNMENT II

ROCHE PALO ALTO LLC (Assignor), a company of the State of Delaware, United States of America, having its principal place of business at Palo Alto, California, United States of America, hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basel, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, U.S. Serial No. 60/578,759, filed June 9, 2004, entitled

HETEROCYCLIC ANTIVIRAL COMPOUNDS

by Chris Richard Melville and David Mark Rotstein

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claim this application Serial No. 60/578,759 as priority. In respect of the invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on August 23, 2004 by Chris Richard Melville and David Mark Rotstein.

The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Republic of Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russian Federation, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, Venezuela.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by

541

IOSCIENCE PAT ID:6508555322

SEP 20'04

7:55 No.001 P.03

Assignment II cont'd

Ref. 22617

Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Palo Alto, California, U.S.A.

ROCHIT PALO ALTO LLC

Date: 9/16/04

By:

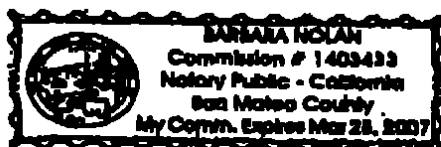
Grant D. Green

Director of Intellectual Property Law

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of California) ss.
County of Santa Clara)

On September 16, 2004, before me, Barbara Nolan, Notary Public, personally appeared Grant D. Green, personally known to me to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.



WITNESS my hand and official seal

Barbara Nolan

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-11-27-806
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
2. ha sido firmado por T. Lawrence
3. actuando como Funcionario que Certifica
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas de los EE.UU.

SECRET
FEB 13 2006
U.S. DEPT. OF COMMERCE
OFFICE OF PATENT & TRADEMARKS

CERTIFICADO

5. en Washington, D.C.
6. el 7 de febrero de 2006
7. por el Funcionario de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos
8. No. 06012242-6
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)

Fernanda T. Crawford

TRADUCCION OFICIAL
ISS: 2177/US MINISTRO DE JUSTICIA
NRA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES,

532214
Anita Escobar
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas

CO-SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO.

23 NOV 28 P 12:02

1111
JEFE DE REALIZACIONES
MONTA D.C.

543

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

08 de febrero de 2006

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 9 de agosto de 2005.**

**Sello del Departamento de Comercio
Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos**

**Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para
Propiedad Intelectual y Director de la
Oficina de Patentes y Marcas**

(firma: ilegible)

T. LAWRENCE

Funcionario que Certifica

Formato PTO-1595 CARÁTULA PARA FORMATO DE REGISTRO 1-3-02 PATENTES UNICAMENTE	
Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos.	
1. Nombre de la parte(s) que transfiere: ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304	2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070, BASLE, SWITZERLAND
3. Naturaleza del traspaso: ☒ TRASPASO II Fecha de Ejecución del Traspaso: 5 de mayo de 2005	
4. Número(s) de solicitud o número de patente: Expediente No. R0218A-PRO Si este documento se presenta junto con una nueva solicitud, la fecha de ejecución de la solicitud es A. Solicitud de Patente No. (s) B. Patente No. (s) No. Serial de los EE.UU. 60/578.759 presentada el 9 de junio de 2004	
5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento: Nombre: Grant D. Green ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE Patent Law Department M/S A2-250 Palo Alto, California 94304	6. Número total de solicitudes y patentes comprendidas: <u>UNA</u> 7. Total derechos (37 CFR 3.41) \$40.00 ☒ Autorizado para ser cargado a la cuenta de depósito y cobrar cualquier derecho adicional que se requiera a la cuenta de depósito No. 18-1700.
NO USE ESTE ESPACIO	

9. Declaración y firma.		
Según mi mejor saber y entender, la Información anterior es fiel y correcta y cualquier copia adjunta es una copia fiel verdadera del documento original.		
Grant D. Green	Reg. No. 31.259	(firma: ilegible)
Nombre de la Persona que Firma	Firma	8 / 9 / 05 Fecha
Número total de páginas Incluyendo carátula, anexos y documento: [3]		
Número total de páginas Incluyendo carátula, anexos y documento: [3]		

700201831

PATENTE

REEL: 016624 FRAME: 0656

09 de agosto de 2005 13:59 De: PATENTES DE ROCHE 650 855 5322 Para: Right Fax P.

2/3

País: _____

Ref de Basilea No. 22617

TRASPASO II

ROCHE PALO ALTO LLC (Cedente), una compañía del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, que tiene su lugar principal de negocios en Palo Alto, California, Estados Unidos de América, por el presente traspasa a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070, Basle, Switzerland

todo su derecho, título e interés para todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos, No. Serial EE.UU. 60/538.759, presentada el 9 de junio de 2004, llamada

COMPUESTOS HETEROCICLICOS ANTIVIRALES

Por Eun Kyung Lee,

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud subsiguiente que reivindica esta solicitud No. Serial 60/578.759 como prioridad. Respecto a la invención y a todas las solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, un traspaso de todo derecho, título e interés en ello, para todo el mundo, a favor del Cedente fue ejecutado el 5 de mayo de 2005 por Eun Kyung Lee.

El presente traspaso es por, pero no se limita a, los siguientes países y es por una contraprestación buena y valiosa, el recibo y suficiencia de los cual se reconoce por el presente.

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhtán, República de Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur África, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Venezuela.

El Cedente expresamente traspasa al Cesionario el derecho a presentar las correspondientes solicitudes de patente en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y a reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convención Internacional de cualquiera de las solicitudes de patente de los Estados Unidos traspasada por el Cedente en este Traspaso. El Cedente acuerda ejecutar cualquier traspaso adicional y escritos así como llevar a cabo cualquier acto adicional necesario para permitirle al Cesionario disfrutar de todos los derechos de este Traspaso.

Palo Alto, California, EE.UU.

Fecha: 8 / 9 / 05

ROCHE PALO ALTO LLC

Por: (firma: ilegible)

Grant D. Green

Director de Derecho de

Propiedad Intelectual

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de California) ss.
Condado de Santa Clara)

El 9 de agosto de 2005, ante mí, Barbara Nolan, Notario Público compareció personalmente Grant D. Green, a quien conozco personalmente que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto, y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o entidad a nombre de quien la persona actúo, firmó el documento.

Barbara Nolan
Comisión # 1403433
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 28 de marzo de 2007

EN TESTIMONIO DE LO CUAL,
coloco mi firma y sello oficial.
(firma: ilegible)

Caso No R0218A-PRO

USSN 60/578.759

REGISTRADO: 08/0/92005

PATENTE

REEL: 016624 FRAME: 0658

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 27 de noviembre de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anlta Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anlta Escobar de Tamayo
ANLTA ESCOBAR DE TAMAYO

549

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by T. Lawrence

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

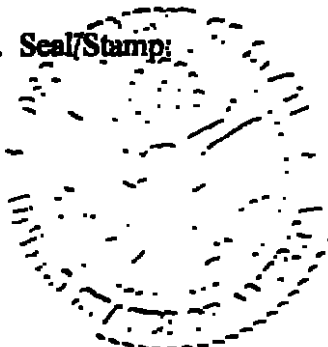
5. at Washington, D.C.

6. the seventeenth of February, 2006

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 06012242-6

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Fernesia T. Crawford
Fernesia T. Crawford

A 1423882



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

February 08, 2006

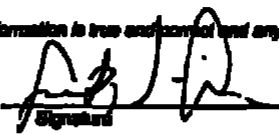
**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
AUGUST 9, 2005.**

**By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office**

**T. LAWRENCE
Certifying Officer**



551

Form PTO-885 1-3-85		RECORDATION FORM COVER SHEET PATENTS ONLY	
To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.			
1. Name and address of conveying party(ies): ROCHE PALO ALTO LLC 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304		2. Name and address of receiving party(ies): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070, BASLE, SWITZERLAND	
3. Nature of conveyance: pq ASSIGNMENT II Execution Date of Assignment: May 5, 2005			
4. Application number(s) or patent number(s): If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is A. Patent Application No.(s) U.S. Serial No. 60/578,769, filed June 9, 2004 Attorney Docket No. R021BA-PRO B. Patent No.(s)			
5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed: Name: Grant D. Green Address: ROCHE PALO ALTO LLC PATENT LAW DEPARTMENT, M/FB A2-280 3431 HILLVIEW AVENUE PALO ALTO, CALIFORNIA 94304		6. Total number of applications and patents involved: ONE	
		7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 40.00 pq Authorized to be charged to deposit account and to charge any additional fees which may be required to deposit account No. 18-1700.	
		8. Deposit Account Number: 18-1700	
DO NOT USE THIS SPACE			
9. Statement and signature. To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document. Grant D. Green, Reg. No. 31,288 Name of Person Signing  Signature 8/9/05 Date Total number of pages including cover sheet, attachments and document: (3)			

Notice: 128191v1

700201831

PATENT
REEL: 016624 FRAME: 0666

552

Country: _____
 Basel Ref. No. 22617

ASSIGNMENT II

ROCHE PALO ALTO LLC (Assignor), a company of the State of Delaware, United States of America, having its principal place of business at Palo Alto, California, United States of America, hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
 124 Grenacherstrasse, CH-4070 Basel, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, U.S. Serial No. 60/578,759, filed June 9, 2004, entitled

HETEROCYCLIC ANTIVIRAL COMPOUNDS

by Eun Kyung Lee

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claim this application Serial No. 60/578,759 as priority. In respect of the invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on May 5, 2005 by Eun Kyung Lee.

The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Republic of Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russian Federation, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, Venezuela.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by

553

Assignment U cont'd

Ref. 22617

Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Palo Alto, California, U.S.A.

ROCHE PALO ALTO LLC

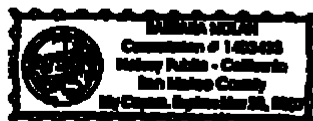
Date: 8/9/05

By: [Signature]
Grant D. Green
Director of Intellectual Property Law

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of California) ss.
County of Santa Clara)

On August 9, 2005, before me, Barbara Nolan, Notary Public, personally appeared Grant D. Green, personally known to me to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.



WITNESS my hand and official seal

[Signature]

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 24
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha 19 de DIC 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

555

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 557

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	06 127109
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/005895
	Fecha inicio fase nacional	09/01/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	2390
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

31 ENE 2007

ALIX CARMENZA GONZALEZ DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10