(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 360 935**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/401 (2006.01) ***A61K 31/4155*** (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01) ***A61K 31/4178*** (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01) ***A61K 31/427*** (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01) ***A61K 31/437*** (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) ***C07D 207/16*** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) ***C07D 471/04*** (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) ***C07D 401/12*** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) ***C07D 417/12*** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) ***C07D 401/14*** (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) ***C07D 403/14*** (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **02777318 .3**
(96) Fecha de presentación : **18.10.2002**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1441719**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **04.08.2004**

(54) Título: **Derivados de pirrolidina N-sustituidos como inhibidores de la dipeptil peptidasa IV.**

(30) Prioridad: **26.10.2001 EP 01125338**
21.08.2002 EP 02018227

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.06.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.06.2011

(73) Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

(72) Inventor/es: **Boehringer, Markus;**
Hunziker, Daniel;
Kuehne, Holger;
Loeffler, Bernd, Michael;
Sarabu, Ramakanth y
Wessel, Hans, Peter

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

ES 2 360 935 T3

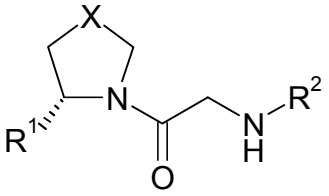
Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirrolidina N-sustituidos como inhibidores de la dipeptil peptidasa IV

La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirrolidina, su elaboración y su uso como medicamentos.

En particular, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)
en donde
R^1 es H o CN,
R^2 es $-C(R^3,R^4)-(CH_2)_n-R^5$ o $-C(R^3,R^4)-CH_2-NH-R^6$,
R^3 es hidrógeno, alquilo inferior, bencilo, hidroxibencilo o indolilmetileno,
R^4 es hidrógeno o alquilo inferior, o



(I)

R^3 y R^4 están unidos el uno al otro para formar un anillo junto al átomo de carbono al que están unidos y $-R^3-R^4-$ es $-(CH_2)_{2-5}-$,
R^5 es un heteroarilo de 5-miembros, heterociclilo bi- o tricíclico, o aminofenilo; opcionalmente
R^6 es a) piridinilo o pirimidinilo, el cual está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en arilo y heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, y CF_3,
o b) heteroarilo de 5 miembros o heterociclilo bi- o tricíclico, dicho heteroarilo de 5 miembros o bi- o heterociclilo tricíclico puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, carbonilo, arilo y heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, y CF_3, y dicho grupo carbonilo puede sustituirse opcionalmente con alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, CF_3, arilo, o heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, y CF_3,
X es $C(R^8, R^9)$ o S,
R^8 y R^9 independientemente el uno del otro son H o alquilo inferior,
n es 0, 1 o 2,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El enzima dipeptidil peptidasa IV (EC,3,4,14,5, abreviado en adelante como DPP-IV) está involucrado en la regulación de la actividad de muchas hormonas. En particular DPP-IV degrada eficientemente y rápidamente el péptido similar al glucagón (GLP-1), que es uno de los estimulantes más potentes en la producción y secreción de insulina. Inhibiendo DPP-IV se potencia el efecto de GLP-1 endógeno, y conduce a mayores concentraciones de insulina en plasma. En pacientes que sufren de disminución de la tolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2, altas concentraciones en plasma de insulina pueden moderar la peligrosa hiperglicemia y reduce por tanto el riesgo de daño tisular. Consecuentemente, los inhibidores de DPP-IV se han sugerido como fármacos candidatos para el tratamiento de disminución de la tolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 (pej. Vilhauer, WO98/19998). Otros casos relacionados pueden encontrarse en WO 99/38501, DE 19616486, DE 19834591, WO 01/40180, WO 01/55105, US 6110949, WO 00/34241 y US6011155.

Hemos encontrado nuevos inhibidores de DPP-IV que disminuyen muy eficientemente la glucosa en plasma. Consecuentemente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o prevención de diabetes, particularmente diabetes mellitus no-insulino dependiente, y/o disminución de la tolerancia a la glucosa, así como otras enfermedades en donde la amplificación de la acción de un péptido normalmente inactivado por DPP-IV proporciona un beneficio terapéutico. Sorprendentemente, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse también en el tratamiento y/o prevención de enfermedades intestinales, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, obesidad y/o síndrome metabólico. Inesperadamente, los compuestos de la presente invención presentan mejores propiedades terapéuticas y farmacológicas comparadas con otros inhibidores de DPP IV conocidos en el campo, tales como pej. en contexto con farmacocinética y biodisponibilidad.

A menos que se indique los contrario, las siguientes definiciones se muestran para ilustrar y definir el significado y alcance de varios términos utilizados para describir la invención hasta aquí.

En esta especificación el término “inferior” se usa para definir un grupo consistente en uno a siete, preferiblemente en uno a cuatro átomos de carbono.
El término “halógeno“ se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente a flúor y cloro.

El término “alquilo”, sólo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente alifático saturado de cadena lineal o ramificada de uno a veinte átomos de carbono, preferiblemente uno a dieciséis átomos de carbono, más preferiblemente uno a diez átomos de carbono. Grupos alquilo pueden sustituirse opcionalmente pej. con halógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcoxilo inferior-carbonilo, NH_2, N(H, alquilo inferior) y/o N(alquilo inferior)$_2$. Grupos alquilo sin sustituir son preferidos.

El término “alquilo inferior”, sólo o en combinación con otros grupos, se refiere a una cadena monovalente lineal o ramificada de un radical alquilo de uno a siete átomos de carbono, preferiblemente uno a cuatro átomos de carbono. Este término es además ejemplificado mediante radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares. Un grupo alquilo inferior puede tener opcionalmente un patrón de sustitución como se ha descrito antes en relación con el término "alquilo". Son preferidos grupos de alquilo inferior sin sustituir.

El término “alcoxilo“ se refiere a el grupo R’-O-, en donde R’ es alquilo. El término "alcoxilo inferior" se refiere a el grupo R’-O-, en donde R’ es alquilo inferior. Ejemplos de grupos alcoxilo inferior son pej. metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo y hexiloxilo. Grupos alcoxilo y alcoxilo inferior pueden opcionalmente tener un patrón de sustitución como se ha descrito antes con el término "alquilo". Son preferidos grupos de alcoxilo y alcoxilo sin sustituir.

El término "arilo" se refiere al grupo fenilo o naftilo, preferiblemente el grupo fenilo, que puede ser opcionalmente mono- o multi-sustituido por alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, CF_3, hidroxilo, NO_2, NH_2, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)$_2$, carboxilo, aminocarbonilo, fenilo, bencilo, fenoxilo, y/o benciloxilo. Son sustituyentes preferidos alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, y/o CF_3.

El término "heteroarilo” se refiere a un anillo aromático de 5- o 6-miembros que puede comprender 1, 2 o 3 átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y/o azufre tal como furilo, pirrolilo, piridilo, 1,2-, 1,3- y 1,4-diazinilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo o imidazolilo. Un grupo heteroarilo puede opcionalmente tener un patrón de sustitución como se ha descrito antes en relación con el término "arilo”.

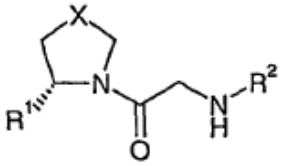
El término “heteroarilo de 5 miembros” se refiere a un anillo aromático de 5 miembros que puede comprender 1 a 4 átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y/o azufre tal como furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo así como 1,3,4- y 1,2,4-oxadiazolilo, triazolilo o tetrazolilo. Grupos preferidos heteroarilo de 5 miembros son oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,3,4- y 1,2,4-oxadiazolilo y tiazolilo. Un grupo heteroarilo de 5 miembros puede sustituirse opcionalmente con alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, CF_3, trifluoroacetilo, arilo, heteroarilo, y carbonilo, dicho grupo carbonilo puede sustituirse opcionalmente con alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, CF_3, arilo, o heteroarilo.

El término “heterociclilo monocíclico” se refiere a heterociclos monocíclicos no aromáticos con anillos de 5 o 6 miembros, que comprende 1, 2 o 3 hetero átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de grupos heterociclilo monocíclicos adecuados son piperidinilo y morfolinilo. Un heterociclilo monocíclico puede estar sustituido con alquilo inferior.

El término “heterociclilo bi- o tricíclico” se refiere a grupos aromáticos bicíclico o tricíclicos que comprenden dos o tres anillos de 5- o 6-miembros, en que uno o más anillos puede comprender 1, 2 o 3 átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y/o azufre, y el cual puede ser parcialmente hidrogenado. Ejemplos de grupos heterociclilo bi- o tricíclicos son pej. indolilo, aza-indolilo tales como 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-aza-indolilo, indolinilo carbazolilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridinilo, 4,5,6, 7 -tetrahidro-benzotiazolilo, 8H-indeno[1,2-d]tiazolilo y quinolinilo. Grupos preferidos de heterociclilo bi- o tricíclico son benzotiazolilo y 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridinilo. Un grupo heterociclilo bi- o tricíclico puede tener opcionalmente un patrón de sustitución como se ha descrito antes en relación con el término “heteroarilo de 5 miembros”.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales de los compuestos de fórmula (I) con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que son no tóxicos para organismos vivos. Sales preferidas con ácidos son formiatos, maleatos, citratos, hidrocloratos, hidrobromatos y sales de ácido metanosulfónico.

El término “grupo saliente” se refiere a un grupo que se elimina o reemplaza durante una reacción. Ejemplos de grupos salientes son halógeno, mesilato y tosilato.



(I)

En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde

R^1 es H o CN,
R^2 es $-C(R^3,R^4)-(CH_2)_n-R^5$, $-C(R^3,R^4)-CH_2-NH-R^6$, $-C(R^3,R^4)-CH_2-O-R^7$;
R^3 es hidrógeno, alquilo inferior, bencilo, hidroxibencilo o indolilmetileno,
R^4 es hidrógeno o alquilo inferior, o
R^3 y R^4 están unidos el uno al otro para formar un anillo junto al átomo de carbono al que están unidos y $-R^3-R^4-$ es $-(CH_2)_{2-5}-$,
R^5 es heteroarilo de 5 miembros, heterociclilo bi- o tricíclico, o aminofenilo; opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, CF_3, trifluoroacetilo, tiofenilo, fenilo, heteroarilo y monocíclico heterociclilo, dicho fenilo, heteroarilo o heterociclilo monocíclico puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, benciloxilo, halógeno, CF_3, CF_3-O, CN y NH-CO-alquilo inferior,
R^6 es a) piridinilo o pirimidinilo, el cual está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en arilo y heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, y CF_3,
o b) heteroarilo de 5 miembros o heterociclilo bi- o tricíclico, dicho heteroarilo de 5 miembros o heterociclilo bi- o tricíclico puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, carbonilo, arilo y heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, y CF_3, y dicho grupo carbonilo puede sustituirse opcionalmente con alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, CF_3, arilo, o heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, y CF_3,
X es $C(R^8,R^9)$ o S,
R^8 y R^9 independientemente el uno del otro son H o alquilo inferior,
n es 0, 1 o 2,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en donde
R^1 es H o CN,
R^2 es $-C(R^3,R^4)-CH_2-R^5$ o $-C(R^3,R^4)-CH_2-NH-R^6$,
R^3 es hidrógeno, alquilo inferior, bencilo, hidroxibencilo o indolilmetileno,
R^4 es hidrógeno o alquilo inferior, o
R^3 y R^4 están unidos el uno al otro para formar un anillo junto al átomo de carbono al que están unidos y $-R^3-R^4-$ es $-(CH_2)_{2-5}-$,
R^5 es heteroarilo de 5 miembros, heterociclilo bi- o tricíclico, o aminofenilo; opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, CF_3, trifluoroacetilo, tiofenilo, y fenilo que puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, benciloxilo, halógeno, CF_3, y CN,
R^6 es a) piridinilo o pirimidinilo, el cual está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en arilo y heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, y CF_3,
o b) heteroarilo de 5 miembros, que puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, carbonilo, arilo y heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, y CF_3, y dicho grupo carbonilo puede sustituirse opcionalmente con alquilo inferior, alcoxilo inferior,

halógeno, CN, CF_3, arilo, o heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, y CF_3,

X es $C(R^8,R^9)$ o S,

R^8 y R^9 independientemente el uno del otro son H o alquilo inferior,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se ha definido antes, en que R^1 es CN. Otros compuestos preferidos son aquellos, en que X es $-CH_2-$.

Además, compuestos de fórmula (I) como se ha definido antes, en donde R^2 es $-C(R^3,R^4)-CH_2-R^5$ y R^5 es oxazolilo, tiazolilo, indolilo, aza-indolilo, indolinilo, aminofenilo, o carbazolilo; opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, CF_3, trifluoroacetilo, tiofenilo, y fenilo que puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, benciloxilo, halógeno, CF_3, y CN; y R^3 y R^4 son como se ha definido antes, en relación a una realización preferida de la presente invención. De estos compuestos, aquellos en donde R^5 es a) indolilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en metilo, metoxilo, ciano, cloro, bromo, trifluoroacetilo y fenilo; o b) aminofenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos metilo; o c) indolinilo sustituido con metoxi-fenilo; o d) oxazolilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en metilo y fenilo que es opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en fluoro, cloro, etoxilo y benciloxilo; o e) 2-aza-indolilo, 7-aza-indolilo o carbazolilo; y R^3 y R^4 independientemente el uno del otro son hidrógeno o metilo, son más preferidos. Cada una de las definiciones anteriormente mencionadas a), b), c), d) y e) individualmente se refieren a una realización preferida. Compuestos como se han definido antes, en donde R^5 es 5-ciano-2-metil-indolilo, 5-metil-2-fenil-oxazolilo, o 2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazolilo; y en donde R^3 es metilo y R^4 es hidrógeno, son particularmente preferidos.

Compuestos de fórmula (I), en donde R^2 es $-C(R^3,R^4)-CH_2-NH-R^6$ y R^6 es a) piridinilo el cual está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en arilo y heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, y CF_3, o b) tiazolilo que puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, carbonilo, arilo y heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, y CF_3, y dicho grupo carbonilo puede sustituirse opcionalmente con alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, CF_3, arilo, o heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, y CF_3, y R^3 y R^4 son como se ha definido antes, representando otra realización preferida de la presente invención. Cada una de las definiciones anteriores a) y b) individualmente se refieren a una realización preferida. Aquellos compuestos, en donde R^6 es a) piridinilo sustituido con fenilo, metoxi-fenilo, cianofenilo, o metil-oxadiazolilo, o b) tiazolilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en metilo, cianofenilo, metoxifenilo y fenil-isoxazolilo, y R^3 y R^4 independientemente el uno del otro son hidrógeno o metilo, son más preferidos. Cada una de las definiciones anteriores a) y b) individualmente se refieren a una realización preferida. Compuestos de fórmula (I) como se ha definido antes, en donde R^6 es 5-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 5-(5-metil-oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilo, o 4-(4-ciano-fenil)-tiazol-2-ilo, y R^3 y R^4 son hidrógeno o R^3 y R^4 son metilo, son particularmente preferidos.

En una realización preferida de la presente invención, R^2 es $-C(R^3,R^4)-(CH_2)_n-R^5$ y R^5 es de heteroarilo 5 miembros, heterociclilo bi- o tricíclico, o aminofenilo; opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, CF_3, trifluoroacetilo, tiofenilo, fenilo, heteroarilo y monocíclico heterociclilo, dicho fenilo, heteroarilo o heterociclilo monocíclico puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, benciloxilo, halógeno, CF_3, CF_3-O, CN y NH-CO-alquilo inferior, y R^3, R^4 y n son como se ha definido antes.

Más preferiblemente, R^5 es oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, indolilo, aza-indolilo, indolinilo, aminofenilo, o carbazolilo; opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, CF_3, trifluoroacetilo, tiofenilo, pirazinilo, piridinilo, morfolinilo, piperidinilo, y fenilo, dicho piridinilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior halógeno y CF_3, y dicho fenilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, benciloxilo, halógeno, CF_3, CF_3-O, CN y NH-CO-alquilo inferior, y R^3 y R^4 independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo inferior, o R^3 y R^4 están unidos el uno al otro para formar un anillo junto al átomo de carbono al que están unidos y $-R^3-R^4-$ es $-(CH_2)_{2-5}-$.

Aún más preferiblemente, R^5 se selecciona del grupo consistente en 5-Metoxi-2-metil-indol-1-ilo, 5-ciano-indol-1-ilo, 2-metil-indol-1-ilo, 2,3-Dimetil-indol-1-ilo, 3-metil-indol-1-ilo, 5-Brom-indol-1-ilo, 5-Brom-2,3-dihidro-indol-1-ilo, 7-aza-indol-1-ilo, 2-aza-indol-1-ilo, 5-fenil-2,3-dihidro-indol-1-ilo, 5-ciano-2-metil-indol-1-ilo, 2-fenil-indol-1-ilo, Carbazol-9-ilo, 6-Brom-indol-1-ilo, 7-metil-indol-1-ilo, 7-Brom-indol-1-ilo, 4-Clor-indol-1-ilo, 5,6-Dimetoxi-indol-1-ilo, 5,6-Dimetoxi-3-trifluoroacetil-indol-1-ilo, 6-(4-Metoxi-fenil)-2,3-dihidro-indol-1-ilo, 4-N,N-dimetilamino-fenilo, 3-N,N-dimetilamino-fenilo, 5-Metil-2-fenil-oxazol-4-ilo, 2-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo, 2-(4-Benciloxilo-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo, 2-(2-Etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo, 2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo, 5-Metil-2-fenil-tiazol-4-ilo, 2-(3-Metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo, 2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo, 2-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo, 2-(3-Metil-fenil)-5-metil-tiazol-4-ilo, 2-(2-Etil-piridin-4-il)-5-metil-tiazol-4-ilo, 5-Metil-2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-tiazol-4-ilo, 5-Metil-2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-ilo, 2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo, 2-(2-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo, 2-fenil-oxazol-4-ilo, 2-fenil-tiazol-4-ilo, 2-morfolin-4-il-tiazol-4-ilo, 2-piperidin-1-il-tiazol-4-ilo, 5-metil-3-fenil-pirazol-1-ilo, 5-metil-3-(3-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-ilo, 5-metil-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-pirazol-1-ilo, 5-Etil-3-fenil-pirazol-1-ilo, 5-metil-3-piridin-3-il-pirazol-1-ilo, 3-metil-5-piridin-3-il-pirazol-1-ilo, 3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-pirazol-1-ilo, 3-(3,4-Dicloro-fenil)-5-metil-pirazol-1-ilo, 3-fenil-5-trifluorometil-pirazol-1-ilo, 5-Isopropil-3-fenil-pirazol-1-ilo, 5-metil-3-tiofen-2-il-pirazol-1-ilo, 5-metil-3-piridin-4-il-pirazol-1-ilo, 5-metil-3-(6-metil-piridin-3-il)-pirazol-1-ilo, 5-Ciclopropil-3-fenil-pirazol-1-ilo, 5-metil-3-pirazin-2-il-pirazol-1-ilo, 3-(5-Cloro-piridin-3-il)-5-metil-pirazol-1-ilo, 5-metil-3-piridin-2-il-pirazol-1-ilo, 3-piridin-3-il-5-trifluorometil-pirazol-1-ilo, 3-piridin-3-il-pirazol-1-ilo, 5-metil-3-piridin-3-il-[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-piridin-3-il-5-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 5-metil-3-pirazin-2-il-[1,2,4]triazol-1-ilo, 2-metil-benzoimidazol-1-ilo, 2-metil-4-piridin-3-il-imidazol-1-ilo, 4-fenil-imidazol-1-ilo, 4-piridin-2-il-imidazol-1-ilo, 4-piridin-3-il-imidazol-1-ilo, 3-fenil-pirazol-1-ilo, 3-(4-Metoxi-fenil)-pirazol-1-ilo, 3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol-1-ilo, 5-metil-3-fenil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 2-Fenil-1H-imidazol-4-ilo, 5-Metil-2-fenil-1H-imidazol-4-ilo, 5-Metil-2-piridin-4-il-1H-imidazol-4-ilo, 5-Metil-2-piridin-3-il-1H-imidazol-4-ilo, 5-Metil-2-piridin-2-il-1H-imidazol-4-ilo, 2-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-ilo, 5-metil-2-m-tolil-1H-imidazol-4-ilo, 5-metil-2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-4-ilo, 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 2-(3,5-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 1-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-ilo, 1,5-Dimetil-2-fenil-1H-imidazol-4-ilo, 2-(3-Fluoro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 2-(3-Metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 2-(3-Etoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 2-(3,5-Difluoro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-ilo, 5-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-ilo, 2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 5-metil-2-p-tolil-1H-imidazol-4-ilo, 2-(3-Cloro-4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-ilo, y 2-(3-acetamidofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-ilo, y R^3 y R^4 independientemente el uno del otro son hidrógeno o metilo o R^3 y R^4 están unidos el uno al otro para formar un anillo junto al átomo de carbono al que están unidos y $-R^3-R^4-$ es $-(CH_2)_{2-5}-$.

Más preferiblemente, R^5 es 5-Metoxi-2-metil-indol-1-ilo, 2-metil-indol-1-ilo, 2,3-Dimetil-indol-1-ilo, 5-ciano-2-metil-indol-1-ilo, 2-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo, 2-(4-Benciloxilo-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo, 5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilo, 5-metil-3-piridin-3-il-pirazol-1-ilo, 5-metil-3-pirazin-2-il-pirazol-1-ilo, 3-piridin-3-il-pirazol-1-ilo, 5-metil-3-piridin-3-il-[1,2,4]triazol-1-ilo, 2-metil-4-piridin-3-il-imidazol-1-ilo, 4-piridin-3-il-imidazol-1-ilo, y 5-ciano-indol-1-ilo, y R^3 y R^4 independientemente el uno del otro son hidrógeno o metilo.

Otros compuestos preferidos de fórmula (I) como se ha definido antes son aquellos, en donde R^2 es $-C(R^3,R^4)-CH_2-NH-R^6$ y R^6 es a) piridinilo o pirimidinilo, el cual está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en arilo y heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, y CF_3, o b) heteroarilo de 5 miembros o heterociclilo bi- o tricíclico, dicho heteroarilo de 5 miembros o heterociclilo bi- o tricíclico puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, carbonilo, arilo y heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, y CF_3, y dicho grupo carbonilo puede sustituirse opcionalmente con alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, CF_3, arilo, o heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno, CN, y CF_3, y R^3 y R^4 son como se ha definido antes.

Compuestos más preferidos son aquellos, en donde R^6 es a) piridinilo o pirimidinilo, el cual está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en piridinilo, oxadiazolilo, y fenilo, dicho oxadiazolilo puede sustituirse opcionalmente con alquilo inferior, y dicho fenilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, CN, y CF_3, o b) tiazolilo o oxadiazolilo, que puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, fenilo, benzoilo, fenil-isoxazolilo y piridilo, dicho piridilo puede sustituirse opcionalmente con alquilo inferior o halógeno, y dicho fenilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alcoxilo inferior, halógeno, CN, y CF_3, c) 8H-indeno[1,2-d]tiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridinilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo o 1H-benzoimidazolilo, dicho 1H-benzoimidazolilo puede sustituirse opcionalmente con alquilo inferior, y dicho 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridinilo puede sustituirse opcionalmente con alquilo inferior-carbonilo o alcoxilo inferior-carbonilo, y R^3 y R^4 independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo inferior.

Aún más preferidos son aquellos, en donde R^6 se selecciona del grupo consistente en 5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 5-(3-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 5-(2-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 5-(4-Ciano-fenil)-piridin-2-ilo, 5-Fenil-piridin-2-ilo, 6-Fenil-piridin-2-ilo, 5-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilo, 3-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilo, 4,5-Dimetil-tiazol-2-ilo, 4-(4-Ciano-fenil)-tiazol-2-ilo, 4-(4-Metoxi-fenil)-tiazol-2-ilo, 4-(3-Fenil-isoxazol-5-il)-tiazol-2-ilo, 5-fenil-piridin-2-ilo, 5-(3-Ciano-fenil)-piridin-2-ilo, 5-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilo, 5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilo, 5-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilo, 5-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilo, [3,3']Bipiridinil-6-ilo, 5-(2,4-Dimetoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 6-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 6-(4-Ciano-fenil)-piridin-2-ilo, 6-(3-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 6-(3-Ciano-fenil)-piridin-2-ilo, 6-(2-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 6-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilo, 6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilo, 6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilo, 6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilo, [2,3']Bipiridinil-6-ilo, 6-(2,4-Dimetoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 6-m-tolil-piridin-2-ilo, 5-fenil-pirimidin-2-ilo, 5-(3-Metoxi-fenil)-pirimidin-2-ilo, 5-(3-Ciano-fenil)-pirimidin-2-ilo, 5-(4-Ciano-fenil)-pirimidin-2-ilo, 4-(2,4-Dimetoxi-fenil)-tiazol-2-ilo, 4-(2-Metoxi-fenil)-tiazol-2-ilo, 4-Fenil-tiazol-2-ilo, 4-(3-Metoxi-fenil)-tiazol-2-ilo, 8H-Indeno[1,2-d]tiazol-2-ilo, 5-Metil-4-fenil-tiazol-2-ilo, 4,5-Difenil-tiazol-2-ilo, 4-Benzoil-tiazol-2-ilo, 4-(4-Fluoro-fenil)-tiazol-2-ilo, 4-(4-Trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilo, 4-Piridin-2-il-tiazol-2-ilo, 4-Piridin-4-il-tiazol-2-ilo, 5-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilo, 4-(4-Ciano-fenil)-5-metil-tiazol-2-ilo, 4-Piridin-3-il-tiazol-2-ilo, 4,5,6,7-Tetrahidro-benzotiazol-2-ilo, 6-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina-2-ilo, 6-acetil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina-2-ilo, Benzotiazol-2-ilo, Benzooxazol-2-ilo, 1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 3-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-(2-Cloro-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-(3,5-Dicloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, y R^3 y R^4 independientemente el uno del otro son hidrógeno o metilo.

Más preferidos son aquellos, en donde R^6 se selecciona del grupo consistente en 5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 5-(3-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 5-(2-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 5-(4-Ciano-fenil)-piridin-2-ilo, 5-Fenil-piridin-2-ilo, 5-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilo, 4-(4-Ciano-fenil)-tiazol-2-ilo, 4-(3-Fenil-isoxazol-5-il)-tiazol-2-ilo, 6-acetil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina-2-ilo, Benzotiazol-2-ilo, 5-fenil-[1,3,4] oxadiazol-2-ilo, 3-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-piridin-4-il-[1,2,4] oxadiazol-5-ilo, 3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, y R^3 y R^4 independientemente el uno del otro son hidrógeno o metilo.

Compuestos de fórmula (I) representan una realización preferida de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) individualmente también representan una realización preferida de la presente invención.
Compuestos preferidos de fórmula general (I) son aquellos seleccionados del grupo consistente en

(2S)-1-[((1R/S)-1,2,3,4-Tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-[((2R/S)-6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-[((2R/S)-1,2,3,4-Tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(5-Metoxi-2-metil-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(5-ciano-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-1-Metil-2-(2-metil-indol-1-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(2,3-Dimetil-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-1-Metil-2-(3-metil-indol-1-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(5-Brom-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[2-(5-Brom-2,3-dihidro-indol-1-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(7-aza-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(2-aza-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-1-Metil-2-(5-fenil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(5-ciano-2-metil-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-1-Metil-2-(2-fenil-indol-1-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-[((1S)-2-Carbazol-9-il-1-metil-etilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(6-Brom-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-1-Metil-2-(7-metil-indol-1-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(7-Brom-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[2-(4-Clor-indol-1-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[2-(5-Metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(5,6-Dimetoxi-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(5,6-Dimetoxi-3-trifluoroacetil-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({(1S)-2-[6-(4-Metoxi-fenil)-2,3-dihidro-indol-1-il]-1-metil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-1-Metil-2-(naftalen-2-iloxi)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[2-(quinolin-6-iloxi)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[2-(3-N,N-dimetilamino-fenoxi)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(4-N,N-dimetilamino-fenil)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1R)-2-(4-N,N-dimetilamino-fenil)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(3-N,N-dimetilamino-fenil)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,

(2S)-1-{[2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(4-Benciloxilo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(2-Etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
1-({2-[5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina,
(2S)-1-({2-[5-(3-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-(2-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-(4-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-Fenil-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
1-({2-[5-Fenil-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina,
(2S)-1-({2-[6-Fenil-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[3-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[2-(4,5-Dimetil-tiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[4-(4-Ciano-fenil)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
1-({2-[4-(4-Ciano-fenil)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina,
(2S)-1-({2-[4-(4-Metoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, y
(2S)-1-({2-[4-(3-Fenil-isoxazol-5-il)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos preferidos de fórmula general (I) son aquellos seleccionados del grupo consistente en
(2S)-1-{[2-(5-Metil-2-fenil-tiazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(3-Metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(3-Metil-fenil)-5-metil-tiazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(2-Etil-piridin-4-il)-5-metil-tiazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-Metil-2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-Metil-2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[2-(3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-ciclopentilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-ciclobutilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-ciclopropilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-fenil-tiazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1-(5-Metil-2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-ciclopentilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1-(5-Metil-2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-ciclobutilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(2-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({1-[2-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-ciclopropilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({1-[2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-ciclopropilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({1-[2-(2-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-ciclopropilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(2-fenil-tiazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(2-piperidin-1-il-tiazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-fenil-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[3-(5-Metil-3-fenil-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-({1,1-Dimetil-3-[5-metil-3-(3-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-il]-propilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-({1,1-Dimetil-3-[5-metil-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-pirazol-1-il]-propilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[3-(5-Etil-3-fenil-pirazol-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-piridin-3-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(3-metil-5-piridin-3-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-({3-[3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-pirazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido

metanosulfónico,
(2S)-1-({3-[3-(3,4-Dicloro-fenil)-5-metil-pirazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(3-fenil-5-trifluorometil-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[3-(5-Isopropil-3-fenil-pirazol-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-tiofen-2-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-piridin-4-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-({1,1-Dimetil-3-[5-metil-3-(6-metil-piridin-3-il)-pirazol-1-il]-propilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[3-(5-Ciclopropil-3-fenil-pirazol-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-pirazin-2-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-({3-[3-(5-Cloro-piridin-3-il)-5-metil-pirazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-piridin-2-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(3-piridin-3-il-5-trifluorometil-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(3-piridin-3-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-piridin-3-il-[1,2,4]triazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(3-piridin-3-il-5-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-pirazin-2-il-[1,2,4]triazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(2-metil-4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(4-fenil-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(4-piridin-2-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-[(6R/S)-(2-Metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-6-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-ciano-2-metil-indol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-1-Metil-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({(1S)-2-[3-(4-Metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-1-metil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({(1S)-2-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]-1-metil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-1-Metil-2-(5-metil-3-fenil-[1,2,4]triazol-1-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-1-Metil-2-(5-metil-3-fenil-pirazol-1-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-fenil-piridin-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro,
(2S)-1-({2-[5-(3-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro,
(2S)-1-({2-[5-(4-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro,
(2S)-1-({2-[5-(2-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro,
(2S)-1-({2-[5-(3-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro,
(2S)-1-({2-[5-(3-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro,
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[5-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[5-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-({2-[5-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,

(2S)-1-{[2-([3,3']Bipiridinil-6-ilamino)-1,1-dimetil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-({2-[5-(2,4-Dimetoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-({2-[6-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro,
(2S)-1-({2-[6-(4-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro,
(2S)-1-({2-[6-(3-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro,
(2S)-1-({2-[6-(4-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(6-fenil-piridin-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro,
(2S)-1-({2-[6-(3-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro,
(2S)-1-({2-[6-(3-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-({2-[6-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-({2-[6-(2-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-({2-[6-(2-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-({2-[6-(3-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-({2-[6-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[2-([2,3']Bipiridinil-6-ilamino)-1,1-dimetil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-({2-[6-(2,4-Dimetoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(6-m-tolil-piridin-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-fenil-pirimidin-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-(3-Metoxi-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-(3-Ciano-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-(4-Ciano-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[4-(2,4-Dimetoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[4-(2-Metoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[2-(4-Fenil-tiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[4-(3-Metoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[2-(8H-Indeno[1,2-d]tiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro,
(2S)-1-{[2-(5-Metil-4-fenil-tiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro,
(2S)-1-{[2-(4,5-Difenil-tiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro,
(2S)-1-{[2-(4-Benzoil-tiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[4-(4-Fluoro-fenil)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[4-(4-Trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[2-(4-Piridin-2-il-tiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[2-(4-Piridin-4-il-tiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[4-(4-Ciano-fenil)-5-metil-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[2-(4-Piridin-3-il-tiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[4-(4-Ciano-fenil)-tiazol-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[2-(4,5,6,7-Tetrahidro-benzotiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-dimetil-2-(6-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[1,1-dimetil-2-(6-acetil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[2-(Benzotiazol-2-ilamino)-1,1-dimetil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[2-(Benzotiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[2-(Benzooxazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,

(2S)-1-{[2-(Benzooxazol-2-ilamino)-1,1-dimetil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(3-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-({2-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-({2-[3-(3,5-Dicloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico,
(2S)-1-{[3-(2-Fenil-1H-imidazol-4-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(5-Metil-2-fenil-1H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[2-(5-Metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[2-(5-Metil-2-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[2-(5-Metil-2-piridin-3-il-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[2-(5-Metil-2-piridin-2-il-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[2-(2-Fenil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-m-tolil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[5-metil-2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(3,5-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[2-(1,5-Dimetil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-1,1-dimetil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(3-Fluoro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(3-Metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(3-Etoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(3,5-Difluoro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-piridin-2-il-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-piridin-3-il-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[5-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-p-tolil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(3-Cloro-4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, y
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[2-(3-acetamidofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos especialmente preferidos de fórmula general (I) son aquellos seleccionados del grupo consistente en

(2S)-1-({2-[5-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(5-ciano-2-metil-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-[((2R/S)-6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, y
(2S)-1-({2-[4-(4-Ciano-fenil)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
Otros compuestos de fórmula general (I) especialmente preferidos son aquellos seleccionados del grupo consistente en

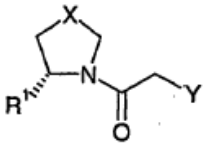
(2S)-1-({2-[5-(3-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(5-Metoxi-2-metil-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-(4-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-Fenil-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[4-(3-Fenil-isoxazol-5-il)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-1-Metil-2-(2-metil-indol-1-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(4-Benciloxilo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(2,3-Dimetil-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-(2-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, y
(2S)-1-{[(1S)-2-(5-ciano-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros compuestos de fórmula general (I) especialmente preferidos son aquellos seleccionados del grupo consistente en
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-piridin-3-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-pirazin-2-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(3-piridin-3-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-piridin-3-il-[1,2,4]triazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(2-metil-4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-dimetil-2-(6-acetil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[2-(Benzotiazol-2-ilamino)-1,1-dimetil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(3-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, y
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros o como racematos. La invención abarca todas estas formas.

Se podrá apreciar, que los compuestos de fórmula general (I) en esta invención pueden derivarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de reconvertir en el compuesto parental en vivo.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la elaboración de compuestos de fórmula



(II)

(I) como se ha definido antes, dicho procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto R^2-NH_2, en donde R^1, R^2 y X son como se ha definido antes e Y es un grupo saliente, para proporcionar dicho compuesto de fórmula (I), y opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable. Es preferible un procedimiento como el que se ha descrito antes, en que Y es halógeno, mesilato o tosilato, más preferiblemente cloro o bromo.

En general, un compuesto de fórmula (II) es tratado con uno o cinco equivalentes de un compuesto R^2-NH_2, en la presencia opcional de una base adicional tal como una amina terciaria, un carbonato o un hidróxido en un rango de temperatura de –78° a 70° en un solvente inerte tal como THF o DMF durante 0,1 a 7 días y el compuesto de fórmula (I) resultante es aislado mediante procedimientos de aislado estándar. Opcionalmente, el compuesto de fórmula (I) resultante puede convertirse en una sal (sal de adición ácida) utilizando métodos conocidos por las personas expertas en el campo.

Como se ha descrito antes, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con DPP IV tales como diabetes, particularmente diabetes mellitus no-insulino dependiente, disminución de la tolerancia a la glucosa, enfermedad intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, obesidad, y/o síndrome metabólico, preferiblemente diabetes mellitus no-insulino dependiente y/o disminución de la tolerancia a la glucosa. Además, los compuestos de

la presente invención pueden utilizarse como agentes diuréticos o para el tratamiento y/o prevención de la hipertensión.

La invención por tanto también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se ha definido antes y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o adyuvante.

Además, la invención se refiere a compuestos como se ha definido antes para su uso como sustancias terapéuticamente activas, particularmente como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con DPP IV tales como diabetes, particularmente diabetes mellitus no-insulino dependiente, disminución de la tolerancia a la glucosa, enfermedad intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, obesidad, y/o síndrome metabólico, preferiblemente para el uso como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de diabetes mellitus no-insulino dependiente y/o disminución de la tolerancia a la glucosa. La invención se refiere además a compuestos como se ha definido antes para el uso como agentes diuréticos o para uso como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de la hipertensión.

Además, la invención se refiere al uso de compuestos como se ha definido antes para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que son asociados con DPP IV tales como diabetes, particularmente diabetes mellitus no-insulino dependiente, disminución de la tolerancia a la glucosa, enfermedad intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, obesidad, y/o síndrome metabólico, preferiblemente para el tratamiento y/o prevención de diabetes mellitus no-insulino dependiente y/o disminución de la tolerancia a la glucosa. Tales medicamentos comprenden un compuesto como se ha definido antes. La invención se refiere además a su uso como se ha definido antes, en donde la enfermedad es hipertensión o para uso para la preparación de agentes diuréticos.

De acuerdo con los métodos y usos definidos anteriormente, las siguientes enfermedades se refieren a realizaciones preferidas: diabetes, particularmente diabetes mellitus no-insulino dependiente, disminución de la tolerancia a la glucosa, obesidad, y/o síndrome metabólico, preferiblemente diabetes mellitus no-insulino dependiente y/o disminución de la tolerancia a la glucosa

Los compuestos de fórmula (I) pueden elaborarse mediante los métodos mostrados anteriormente, mediante los métodos dados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para los pasos de reacción individual son conocidas por las personas adiestradas en el campo. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos análogos a los métodos mostradas más abajo o en los ejemplos o mediante métodos conocidos en el campo.

Los siguientes ensayos se llevaron a cabo para poder determinar la actividad de los compuestos de fórmula I.

La actividad de los inhibidores de DPP-IV se prueban con DPP-IV humana natural derivada de plasma humano o con DPP-IV humano recombinante. El citrato en plasma humano de diferentes donantes se reúne, se filtra a través de una membrana de 0,2 micras bajo condiciones estériles y se congelan rápidamente alícuotas de 1 ml y se almacenan a –120°C hasta ser usadas. En el ensayo colorimétrico DPP-IV se usa como fuente enzimática, 5 µl de plasma humano y en el ensayo fluorométrico 1,0 a 10 µl. El cDNA de la secuencia de aminoácidos en un volumen total de ensayo de 100 31 – a 766 µl del DPP-IV humano, restringido para el N-terminal y el dominio transmembrana, se clona en *pichia pastoris*. El DPP-IV humano se expresa y se purifica a partir de un medio de cultivo usando una columna de cromatografía convencional incluyendo exclusión por tamaño y cromatografía aniónica y catiónica. La pureza de la preparación final de enzima del SDS-PAGE con azul de Coomassie es > 95 %. En el ensayo colorimétrico DPP-IV se usa como fuente enzimática 20 ng de DPP-IV rec.-h y en el ensayo fluorométrico 2 ng de DPP-IV rec-h en un volumen total de ensayo de 100 µl.

En el ensayo fluorogénico Ala-Pro-7-amido-4-trifluorometilcoumarina (Calbiochem No 125510) se utiliza como sustrato. Una solución stock 20 mM en 10 % DMF/H_2O se guarda a –20°C hasta su utilización. En las determinaciones de IC50 se utiliza una concentración de substrato final de 50 µM. En los ensayos para determinar parámetros cinéticos como Km, Vmax, Ki, la concentración de sustrato varía entre 10 µM y 500 µM.

En el ensayo colorimétrico H-Ala-Pro-pNA.HCl (Bachem L-1115) se utiliza como sustrato. Una solución stock 10 mM en 10% MeOH/H_2O se almacena a –20ºC hasta su utilización. En las determinaciones IC50 se utilizó una concentración final de sustrato de 200 µM. En los ensayos para determinar parámetros cinéticos como Km, Vmax, Ki, la concentración de sustrato varió entrere 100 µM y 2000 µM. La fluorescencia se detecta en un Espectrómetro Luminiscente LS 50B de Perkin Elmer a una longitud de onda de excitación de 400 nm y una longitud de onda de emisión de 505 nm continuamente cada 15 segundos de 10 a 30 minutos. Las tasas iniciales de las constantes son calculadas mediante la regresión lineal que mejor se ajusta. La absorción de pNA liberado del sustrato colorimétrico se detecta en un Packard SpectraCount a 405 nM continuamente cada 2 minutos durante 30 a 120 minutos. Las tasas iniciales de las constantes son calculadas mediante la regresión lineal que mejor se ajusta.

Los ensayos de actividad DPP-IV son realizados en placas de 96 pocillos a 37°C en un volumen de ensayo total de 100 µ l. El tampón de ensayo consiste en 50 mM Tris/HCl pH 7,8 que contiene 0,1 mg/ml BSA y 100 mM NaCl. Los compuestos prueba son solubilizados en 100 % DMSO, diluidos a la concentración deseada en 10% DMSO/H_2O. La concentración final de DMSO en el ensayo es 1 % (v/v). A esta concentración la inactivación del enzima por el DMSO es < 5%. Los compuestos están con (10 minutos a 37°C) y sin preincubación con el enzima. Las reacciones enzimáticas comienzan con la aplicación de sustratos seguido por mezclado inmediato.

Las determinaciones de IC50 de los compuestos prueba son calculados mediante la regresión no lineal que mejor se ajusta de la inhibición de DPP-IV de al menos 5 concentraciones de compuestos diferentes. Los parámetros cinéticos de la reacción enzimática son calculadas con al menos 5 concentraciones de sustrato diferentes y al menos 5 concentraciones de compuesto prueba diferentes.

Los compuestos preferidos de la presente invención presentan valores de IC50 de 1 nM a 10 µM más preferiblemente de 1 - 100 nM, como se muestra en la siguiente tabla.

Ejemplo	**IC50 [**µM]
6	0,069
7	0,088
23	0,128
119	0,007
129	0,001
188	0,001

Los compuestos de fórmula I y/o su sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, pej. en forma de preparaciones farmacéuticas para administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, oralmente, pej. en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, rectalmente, pej. en forma de supositorios, parenteralmente, pej. en forma de soluciones inyectables o infusiones, o tópicamente, pej. en forma de ungüentos, cremas o aceites. Se prefiere la administración oral.

La producción de las preparaciones farmacéuticas se puede efectuar de una manera que será familiar para alguien versado en la materia, conteniendo los compuestos descritos de fórmula I y/o su sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias valiosas terapéuticamente, en una forma de administración galénica junto con materiales vehículo sólidos o líquidos adecuados terapéuticamente compatibles, no tóxicos, inertes, y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos típicos.

Materiales vehículo adecuados no son solo materiales vehículo inorgánicos, sino también materiales vehículo orgánicos. Así, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales pueden utilizarse como materiales vehículo para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Materiales vehículo adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles líquidos o semi-sólidos (dependiendo de la naturaleza del componente activo, puede no ser necesario ningún vehículo, en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Materiales vehículo adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Materiales vehículo adecuados para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Materiales vehículo adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles líquidos o semi-líquidos. Materiales vehículo adecuados para preparaciones tópicas son los derivados de glicéridos, glicéridos sintéticos o semisintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroles, polietileno glicoles y celulosa.

Los estabilizadores típicos, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, agentes para mejorar la consistencia, agentes aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, sustancias tamponantes, solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes y antioxidantes entran en consideración como adyuvantes farmacéuticos.

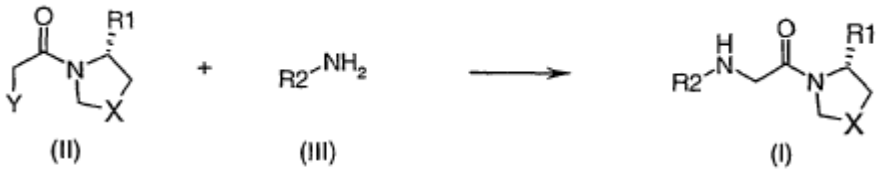
La dosis de los compuestos de fórmula I puede variar dentro de amplios límites dependiendo de la enfermedad a controlar, la edad y el estado individual del paciente y la forma de administración, y podrá, por supuesto, ajustarse a las necesidades individuales de cada caso particular. Para pacientes adultos se considera una dosis diaria de alrededor de 1 a 1000 mg, especialmente de alrededor de 1 a 100 mg. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad y del perfil farmacocinético preciso se puede administrar el compuesto con una o varias dosis unitarias diarias, pej. de 1 a 3 dosis unitarias.

Las preparaciones farmacéuticas contienen convenientemente alrededor de 1-500 mg, preferiblemente de 1-100 mg,

de un compuesto de fórmula I.

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la presente invención en más detalle. No obstante, no intentan limitar su alcance de ninguna manera.

Métodos Generales

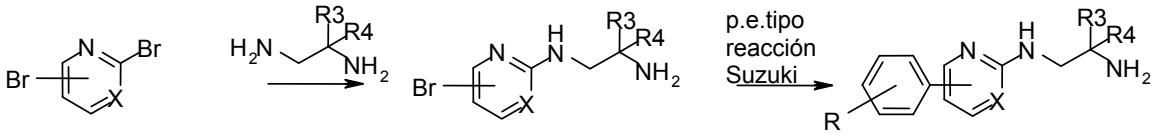


$X = CH_2$, R1 = CN, Y = Cl: IIA
$X = CH_2$, R1 = CN, Y = Br: IIB
$X = CH_2$, R1 = H, Y = Br: IIC

Los compuestos de fórmula (I) pueden elaborarse mediante los métodos mostrados a continuación, mediante los métodos destacados en los ejemplos o mediante métodos análogos. α-Haloamidas (II) se fabrican a partir de *(S)*-prolilamida en analogía a los procedimientos descritos en WO 98/19998. Las aminas de partida de la fórmula general (III) están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos hallados en la literatura o de acuerdo a los métodos mostrados a continuación y dentro de la sección de ejemplos (pej. IIIA-IIIT). En general, una -haloamida II se trata con uno a cinco equivalentes de una amina III, en la presencia opcional de una base adicional tal como una amina terciaria, un carbonato o un hidróxido, a una temperatura que está entre –78° y 70° en un solvente inerte tal como THF o DMF de 0,1 a 7 días y el producto I resultante se aísla mediante procedimientos estándar de separación. Opcionalmente, una sal de adición ácida puede obtenerse usando métodos conocidos por aquellos versados en el campo. Compuestos en los que X = S pueden realizarse también mediante métodos análogos o mediante métodos conocidos por personas adiestradas en el campo.
Compuestos de fórmula (I) en donde X es $C(R^8,R^9)$ y R^8,R^9 son independientemente el uno del otro alquilo inferior pueden obtenerse a partir de análogos de ácido glutámico protegidos adecuados mediante alquilación y subsiguiente ciclación en derivados de prolina. Estos pueden además elaborarse en las α-haloamidas II de una forma análoga a la descrita para (S)-prolilamida.

Compuestos de fórmula (I) en donde R^2 es $–C(R^3,R^4)-CH_2-NH-R^6$ pueden necesitar la síntesis de los correspondientes precursores de amina IIIE, IIIF, IIIN, IIIO y IIIP. La preparación de estos derivados de amina se describe en los esquemas generales:

Esquema 1:

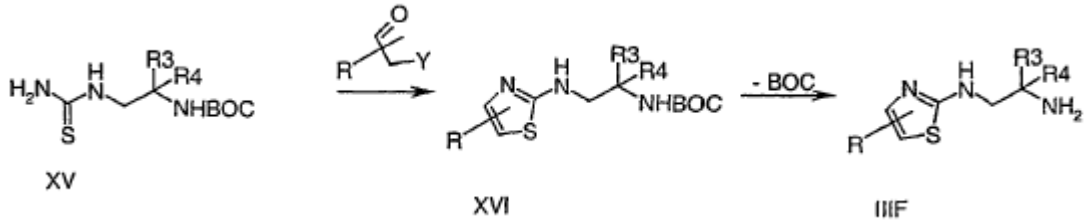


XIII XIV IIIE

X = CH o N

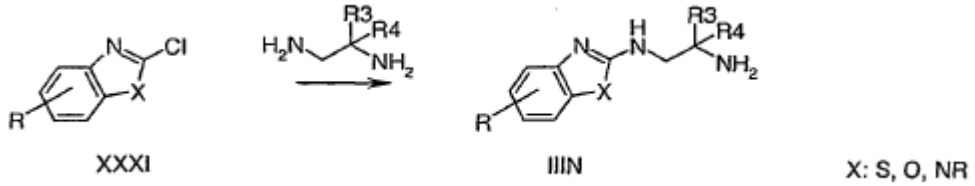
Los derivados de amina IIIE pueden prepararse mediante la reacción de una dibromo-piridina o derivado de pirimidina XIII con el 1,2-diaminoetano apropiado para formar XIV. Subsiguientemente, IIIE puede obtenerse mediante la reacción de XIV con un fenilo apropiado o derivado de heteroarilo en una reacción tipo Suzuki.

Esquema 2:



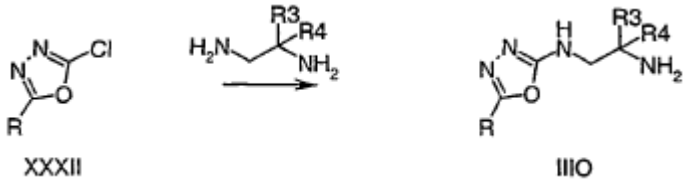
Los derivados de amina IIIF pueden prepararse mediante la reacción de una (2-amino-etil)-tiourea XV opcionalmente -halo-carbonilo para formar la correspondiente protegida con un compuesto N1-tiazol-2-il-etano-1,2-diamina XVI. Finalmente, la desprotección proporciona IIIF. La tiourea XV inicial es conocida [R_3 = R_4 = H: CAS 331779-96-5] o puede derivarse en analogía a la diamina correspondiente y benzoil isotiocianato.

Esquema 3:



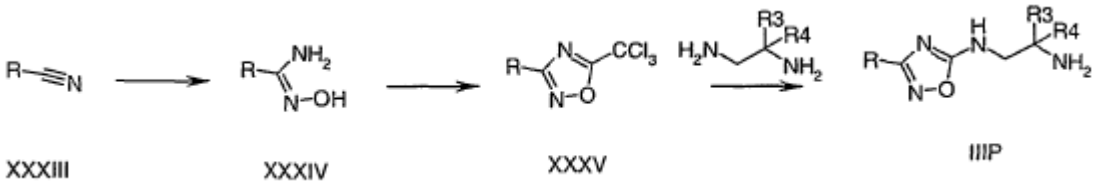
Los derivados de amina IIIN puede obtenerse si un cloro-benzotiazol, -benzoxazol, o -imidazol XXXI se trata con el 1,2-diaminoetano apropiado.

Esquema 4:



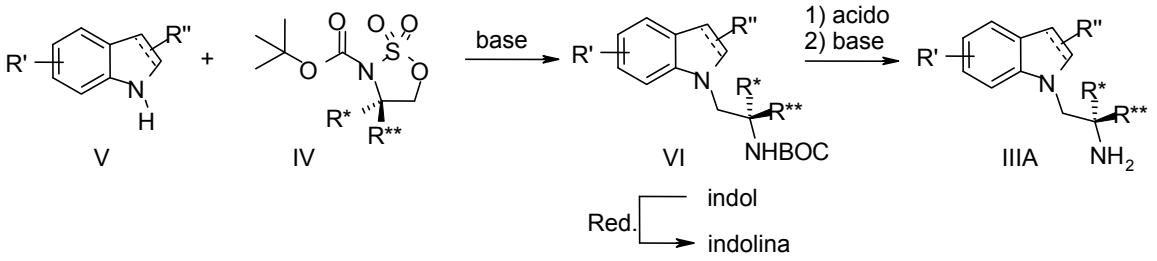
Los derivados de amina IIIO pueden obtenerse si 2-cloro-[1,3,4]oxadiazoles XXXII son tratados con los 1,2-diaminoetanos apropiados. Los [1,3,4]oxadiazoles apropiados son conocidos o pueden prepararse en analogía a los procedimientos de la literatura (pej. Singh, H. *et al. Ind. J. Chem.,* **1983**, *22*, 1177-1178 y Golfier, M. *J. Heterocicl. Chem.*, **1973**, *10*, 989).

Esquema 5:



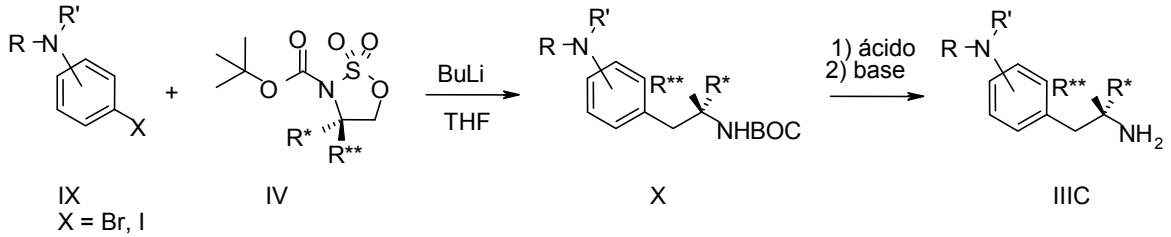
Los derivados de amina IIIP puede obtenerse a partir de derivados de nitrilo XXXIII mediante conversión de las correspondientes hidroxi-amidinas XXXIV y subsiguiente ciclación en presencia de anhidruro tricloracético y ácido tricloracético a los [1,2,4]oxadiazoles XXXV que son tratados con el 1,2-diaminoetano apropiado.
Compuestos de la fórmula (I) en donde R^2 es $–C(R^3,R^4)-(CH_2)_n- R^5$ puede requerir la síntesis de los correspondientes precursores de amina IIIA, IIIC, IIID, IIIG, IIIH, IIIK, IIIL, IIIM, IIIQ, IIIR, IIIS y IIIT. La preparación de estos derivados de amina se describen en los esquemas generales a continuación:

Esquema 6:



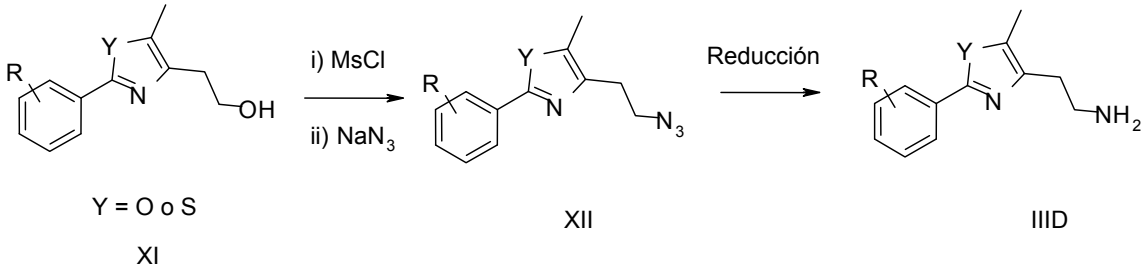
Los derivados de amina IIIA pueden obtenerse mediante la reacción de derivados de indol V con un sulfimidato IV proporcionando intermediarios VI que pueden a continuación desprotegerse. Los intermediarios VI pueden reducirse opcionalmente antes del paso de desprotección. Los sulfimidatos representados mediante la fórmula general IV pueden realizarse a partir de α-amino ácido adecuadamente sustituido Este material de partida se reduce mediante métodos conocidos en la literatura para proporcionar el correspondiente 2-amino-alcohol. El intermediario así obtenido se convierte entonces en el derivado N-BOC protegido mediante métodos estándar. Tratamiento adicional con $SOCl_2$/imidazol y subsiguiente oxidación con $NaIO_4/RuO_2$ proporciona el sulfimidato IV deseado.

Esquema 7:



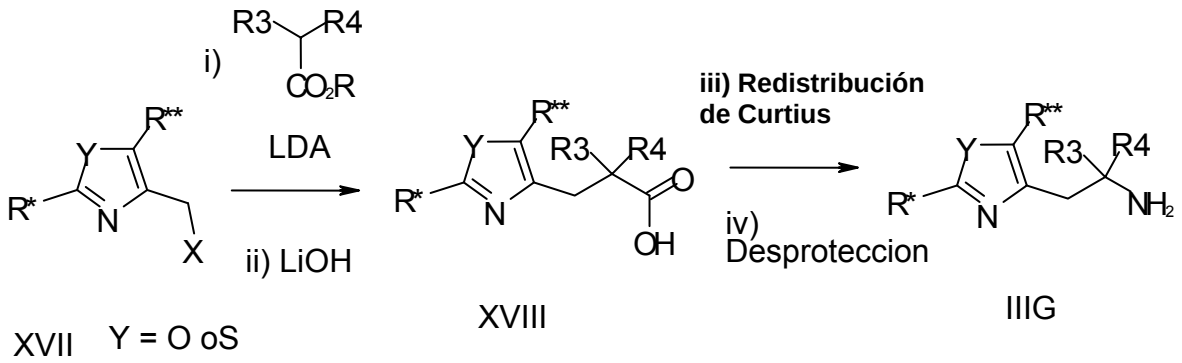
Los derivados de amina IIIC pueden obtenerse a partir de bromuros aromáticos sustituidos o yoduros IX que son litiados y tratados además con un sulfimidato IV para proporcionar los intermediarios X BOC protegidos. Estos son entonces desprotegidos utilizando métodos conocidos en la literatura (Greene, T. W. *et al. Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1991).

Esquema 8:



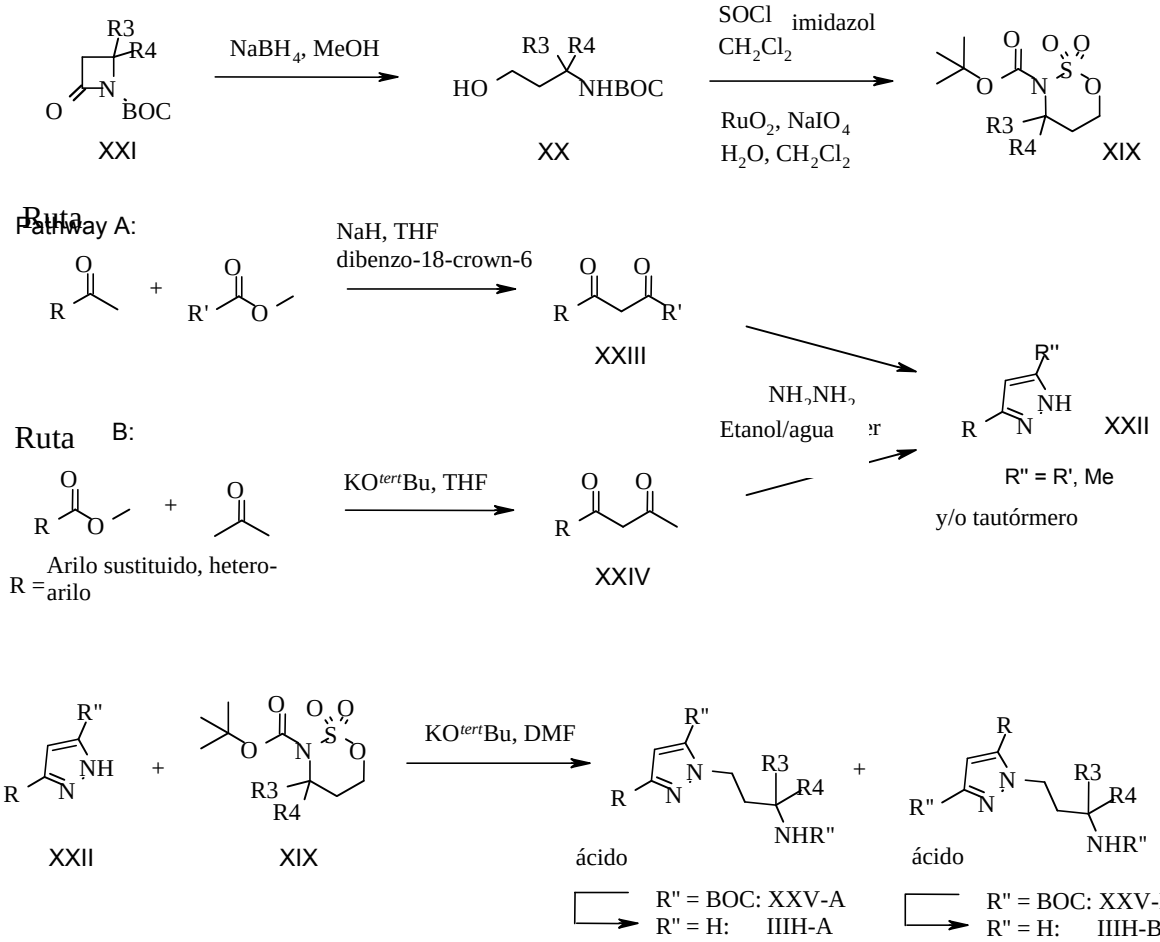
Los derivados de amina IIID pueden obtenerse mediante conversión de derivados de etanol XI a los derivados de azida XII y reducción subsiguiente. Los derivados iniciales de etanol son conocidos o se prepararon a partir de amidas o tioamidas en analogía a los procedimientos descritos en la literatura (WO 00/08002 o Collins, J. L. *et al. J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5037-5054).

Esquema 9:



Los derivados de amina IIIG pueden obtenerse comenzando a partir de los apropiadamente sustituidos halometilo oxazol o tiazol derivados XVII. La éster alquilación y subsiguiente saponificación proporcionaron los ácido intermediarios XVIII. Estos se sujetan a una redistribución de Curtius. Un paso final de desprotección resulta en la formación de las aminas IIIG. Los materiales de partida XVII son conocidos o se preparan en analogía a los procedimientos descritos en la literatura (WO 01/19805 A1, US 545531, *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 2050-2057 y *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 419-420).

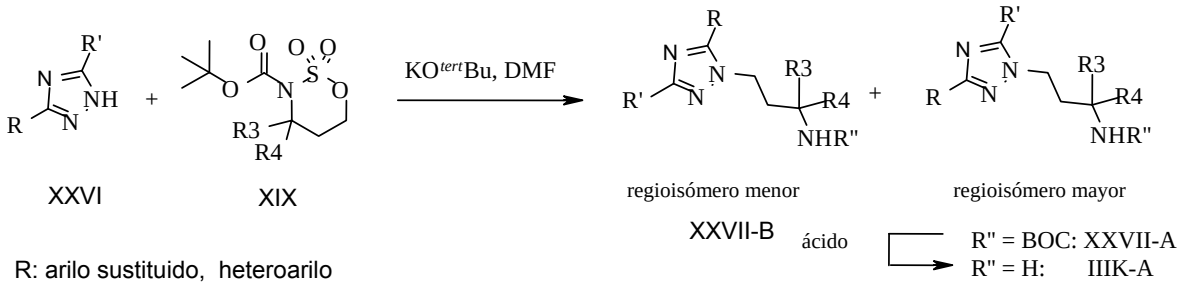
Esquema 10:



Los derivados de amina IIIH-A y IIIH-B pueden obtenerse mediante reacción de derivados de pirazol XXII con reactivos de sulfimidato XIX y subsiguiente desprotección de los intermediarios XXV-A y XXV-B. Para la síntesis de los hasta ahora desconocidos reactivos sulfimidato de 6 miembros XIX se cicla un 3-aminopropan-1-ol BOC

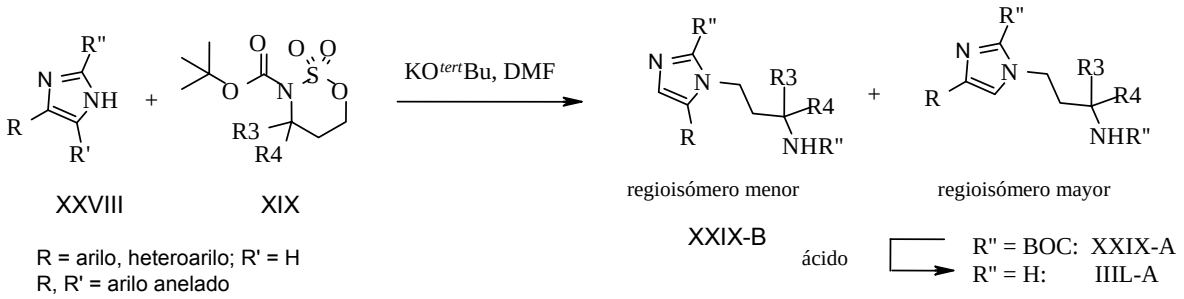
protegidos XX (pej. elaborados mediante la reducción a partir de azetidinona XXI) con $SOCl_2$ en presencia de imidazol. Estos intermediarios no se aíslan normalmente sino que se obtienen a partir de los derivados de ácido sulfónico BOC protegidos XIX. Como los sulfimidatos IV de 5 miembros, estos compuestos son agentes alquilantes versátiles que reaccionan fácilmente con una variedad de nucleófilos basados en nitrógeno y carbono. Los derivados de pirazol XXII utilizados están disponibles comercialmente o se pueden conseguir mediante las rutas A o B conocidas en la literatura que involucra a las 1,3-dicetonas XXIII y XXIV como intermediarios sintéticos (pej. Ali *et al.*, *Pak. J. Sci. Ind. Res.* **1993,** *36* (12), 502).

Esquema 11:



Los derivados de aminas IIIK-A (y IIIK-B) pueden obtenerse mediante la reacción de derivados de [1,2,4]triazol XXVI con reactivos de sulfimidato XIX y subsiguiente desprotección de los intermediarios XXVII-A (y XXVII-B). Los [1,2,4]Triazoles XXVI utilizados, están disponibles comercialmente, conocidos en la literatura o se prepararon de forma análoga a los procedimientos descritos en la literatura (pej. Francis *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28* (43), 5133).

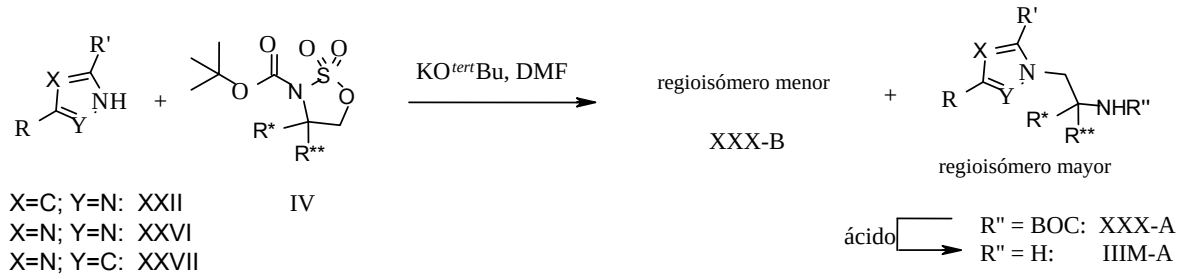
Esquema 12:



Los derivados de aminas IIIL-A (y IIIL-B) pueden obtenerse mediante la reacción de derivados de imidazol XXVII con reactivos de sulfimidato XIX y subsiguiente desprotección de los intermediarios XXIX-A (y XXIX-B).

Los imidazoles XXVI utilizados, están disponibles comercialmente, conocidos en la literatura o se prepararon análogamente a los procedimientos descritos en la literatura (pej. *Heterocycles* **1994**, *39* (1), 139.

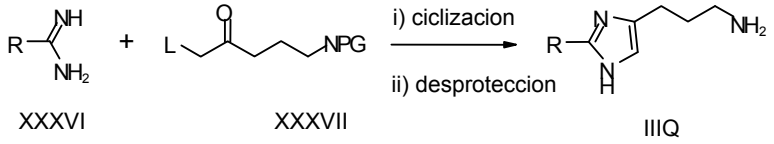
Esquema 13:
Los derivados de aminas IIIM-A (y IIIM-B) pueden obtenerse mediante la reacción de derivados de pirazol XXII,



derivados de [1,2,4]triazol XXVI y derivados de imidazol XXVII con reactivos de sulfimidato IV y subsiguiente desprotección de los intermediarios XXX-A (y XXX-B). Los pirazoles XXII de partida, los [1,2,4]triazoles XXVI e imidazoles XXVIII están disponibles comercialmente, son conocidos o son preparados como se describe en los ejemplos anteriores.

Esquema 14:

Los derivados de aminas IIIQ pueden obtenerse mediante la ciclación de los derivados de amidina XXXVI con los

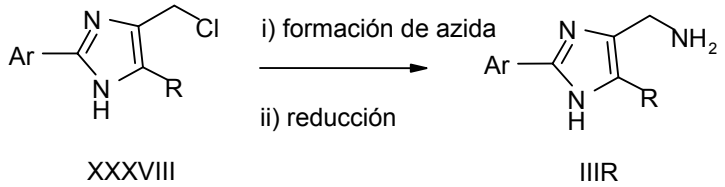


L = grupo partiente

PG = grupo protector

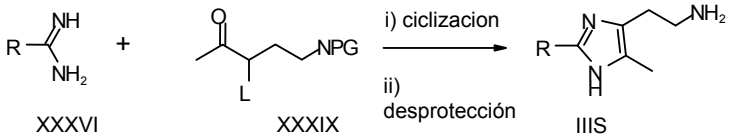
derivados *N*-protegidos de 4-oxo-pentilamina XXXVI activados en la posición 5 primaria. Las amidinas XXXVI están descritas en la literatura o se pueden preparar fácilmente a partir de los correspondientes derivados de nitrilo utilizando metodologías estándar como pej. La reacción de Pinner. Las 4-oxo-pentilaminas *N*-protegidas XXXVII están descritas en la literatura (Schunack, W. *et al*. Z. Naturforschung **1987**, *42B*, 238-242).

Esquema 15:



Los derivados de aminas IIIR pueden obtenerse a partir de los imidazoles XXXVIII mediante formación y reducción de azida. Los imidazoles XXXVIII están disponibles comercialmente o pueden prepararse análogamente a los procedimientos descritos en la literatura (WO 96/10018).

Esquema 16:.

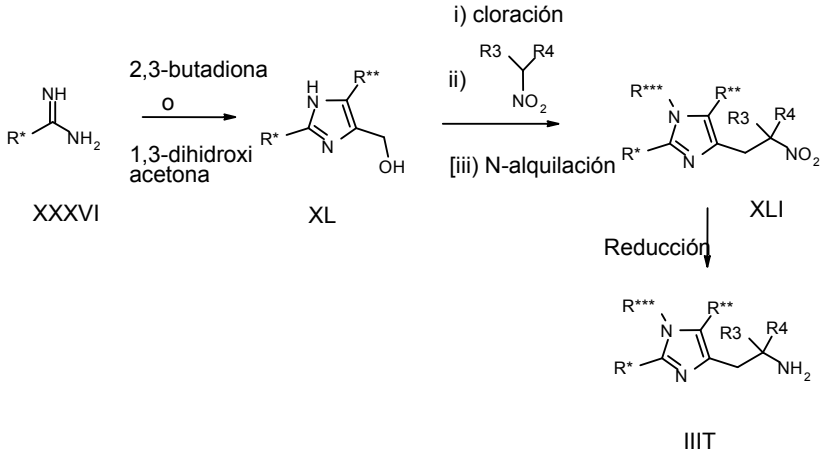


L = grupo partiente

PG = Grupo protector

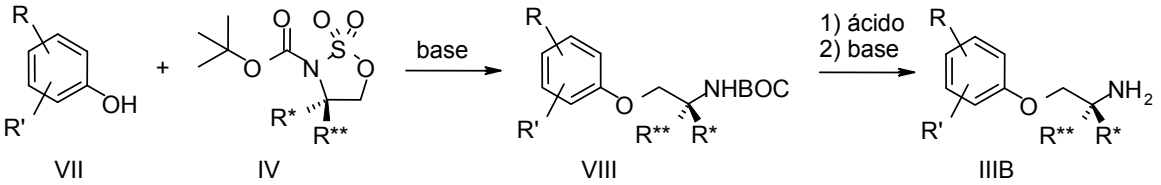
Los derivados de aminas IIIS pueden obtenerse mediante la ciclación de los derivados de amidina XXXVI con los derivados *N*-protegidos de 4-oxo-pentilamina XXXIX activados en la posición 3. Las amidinas XXXVI están descritas en la literatura o pueden prepararse fácilmente a partir de los correspondientes derivados de nitrilo utilizando la metodología estándar como pej. la reacción de Pinner. Las 4-oxo-pentilaminas *N*-protegidas XXXIX están descritas en la literatura (Schunack, W. *et al*. Z. Naturforschung **1987**, *42B*, 238-24).

Esquema 17:



Los derivados de amina IIIT puede obtenerse a partir de los imidazoles XL mediante cloración, reacción con compuestos nitro alifáticos en condiciones básicas (como por ejemplo las descritas en *Eur. J. Med.Chem.* **1995**, *30*, 219-225) y la subsiguiente reducción de los intermediarios nitro XLI. Previamente a la reducción final de los derivados de aminas IIIT opcionalmente se puede realizar un paso de N-alquilación. Los imidazoles XL están descritos o se pueden preparara partir de amidinas XXXVI mediante reacción con 2,3-butadiona o 1,3-dihidroxiacetona como describe la literatura (WO 96/10018 o en DE2528640).
Los compuestos de fórmula (I) en donde R^2 es $–C(R^3,R^4)-CH_2-O-R^7$ pueden requerir la síntesis de los correspondientes precursores amina IIIB. La preparación de estos derivados de amina se describe en el siguiente esquema general:

Esquema 18:



Los derivados de aminas IIIB pueden obtenerse mediante la reacción de derivados fenol VII con intermediarios sulfimidato IV dando lugar a intermediarios VIII que subsiguientemente pueden ser desprotegidos.

Ejemplos

Abreviaturas:
BuLi = butilo de litio, BOC = terc-butiloxicarbonilo, THF = tetrahidrofurano, DIPEA = diisopropiletilamina (base de Huenig), LAH = hidruro de litio aluminio, TFA = ácido trifluoroacético, TA = temperatura ambiente, MS = espectrometría de masas, RMN = espectroscopia por resonancia magnética nuclear, ISP = pulverizador de iones (iones positivos) corresponde a ESI (electropulverizador de iones positivos), TLC = cromatografía en capa fina, MsCl = cloruro de metanosulfonilo, Red. = reducción, TMS = tetrametilsilano, EI = ionización electrónica.

Comentarios generales:
Los espectros ^{1}H-RMN se midieron a 250 o 300 MHz en el solvente indicado en la sección de ejemplos. Los cambios químicos se dan en ppm en referencia al TMS. La anotación (+Rotámero) indica la presencia de un segundo grupo de señales menos intensas en el espectro que se pueden atribuir al rotámero. Los espectros de masas se realizaron con el método de la ionización indicado en la sección de ejemplos.

Ejemplo 1)
(2S)-1-[(*(1R/S)*-1,2,3,4-Tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo

Un racémico de 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (330 mg) se disolvió en THF seco (6 mL) bajo argón. Una solución de IIA (130 mg) disuelta en 6 mL de THF se añadió gota a gota durante un periodo de 5 horas a TA y se procedió a la agitación de la mezcla durante otras 20 horas. La suspensión resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 95:5:0,5) y las fracciones apropiadas se mezclaron y evaporaron para dar lugar al producto deseado como una mezcla de diestereómeros

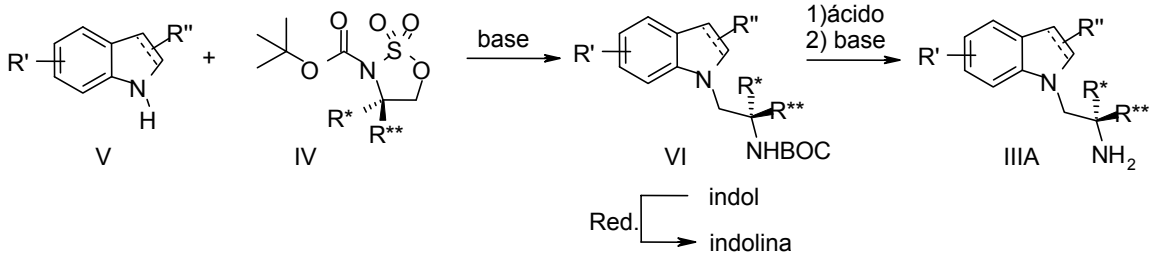
(166 mg) en forma de aceite.
MS (ISP): 284,2 (MH^+).
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,53 (s ancho, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,95-2,35 (m, 4H), 2,71 (m, 1H), 2,82 (m, 1H)m 3,42 m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,44 (m, 1H).

Ejemplo 2)
(2S)-1-[(*(2R/S)*-6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro
Paso A]: 2-Amino-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno
Se preparó oxima de 6-Metoxi-3,4-dihidro-2(1*H*)-naftalenona (1,0 g) a partir de 6-metoxi-2-tetralona, de acuerdo con Qizhuang, Y. *et al. J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 478 – 486, se resuspendió en etanol/agua 1:1 y se añadió aleación niquel-aluminio (1,58 g) en porciones. Se añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico (32%, 5,8 mL) durante un periodo de 5 minutos con agitación intensa – se observó un ligero calentamiento de la mezcla. La suspensión se agitó vigorosamente y se analizó mediante TLC – todo el material de partida se consumió después de 60 minutos. La suspensión se filtró a través de dicalita y se extrajo el filtrado con CH_2Cl_2. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (3 * 15 cm columna de gel de sílice) con CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 95:5:0,5 y CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 90:5:10,5 como eluyentes. Se obtuvo el producto como un aceite verde oscuro (660 mg).
MS(ISP): 178,1 (MH^+), 161,3 ($[MH-NH_3]^+$).
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,48 (s ancho, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,54 (dd, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,96 (dd, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H).
Paso B]: *(2S)*-1-[(*(2R/S)*-6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro
El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 1 de un racémico de 2-amino-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno (357 mg) y IIA (116 mg).Rendimiento: 156 mg. Este compuesto se disolvió en THF/éter 1:3 (10 mL) y tratado con HCl 2,2 M en acetato de etilo (1 ml). El sólido resultante se aisló mediante filtración y secado en vacío. Rendimiento: 138 mg; mezcla de 2 diestereómeros.
MS (ISP): 314,4 (MH^+).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,73 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 2,20 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,50 (q, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,17 (m 2H), 4,87 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 9,18 (s ancho, 2H).

Ejemplo 3)
(2S)-1-[(*(2R/S)*-1,2,3,4-Tetrahidro-naftalen-1-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo

Paso A]: 2-Amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno
Se obtuvo un racémico de 2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno análogamente al ejemplo 2, Paso A a -tetralona (CAS 3349-65-3). partir de oxima de
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,48 (s ancho, 2H), 1,60 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,87 (m, 2H), 3,00 (dd, 1H), 3,19 (m, 1H), 7,10 (m, 4H).
Paso B]: *(2S)*-1-[(*(2R/S)*-1,2,3,4-Tetrahidro-naftaleno-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 1 a partir de un racémico de 2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (153 mg) y IIB (75 mg). Rendimiento: 83 mg, mezcla de 2 diestereómeros.
MS (ISP): 284,2 (MH^+).
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,66 (m, 1H), 1,87 (s ancho, 1H), 2,00-2,40 (m, 5H), 2,67 (m, 1H), 2,75-3,05 (m, 5H), 3,46 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,62 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 7,10 (m, 4H).

Ejemplo 4)
(2S)-1-{[*(1S)*-2-(5-Metoxi-2-metil-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro



La síntesis de este compuesto requirió la preparación del correspondiente precursor de la amina IIIA de acuerdo con el esquema general mostrado anteriormente. En el paso inicial, un derivado indol o indolina V se trató con una base

adecuada como NaH o terc-butilato potásico en un solvente inerte como THF o DMF o parecidos y después con un sulfimidato IV para dar lugar a un intermediario VI. Los sulfimidatos representados por la fórmula general IV pueden obtenerse a partir -aminoácido adecuadamente sustituido. Este material inicial se redujo del mediante los métodos descritos en la literatura para dar lugar al correspondiente 2-amino-alcohol. El intermediario así obtenido se convirtió en un derivado N-BOC protegido mediante métodos estándar. Se alcanza el sulfimidato IV deseado con un posterior tratamiento con $SOCl_2$/imidazol y la subsiguiente oxidación con $NaIO_4/RuO_2$.

En este momento, se puede llevar a cabo opcionalmente la reducción del núcleo indol a la correspondiente indolina mediante reducción con $NaCNBH_3$ o similares. El intermediario BOC protegido VI es desprotegido entonces utilizando métodos descritos en la literatura (Greene, T. W. *et al. Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1991) como TFA/CH_2Cl_2 o HCl y la amina IIIA es liberada a partir de su sal mediante tratamiento básico.

Paso A]: éster terc-butílico del ácido *(S)*-[2-(5-Metoxi-2-metil-indol-1-il)-1-metil-etil]- carbámico

El 5-Metoxi-2 metilindol (806 mg) se disolvió en DMF (25 mL) y se enfrió hasta 0 °C con un baño de hielo. Se añadió terc-butilato potásico durante 15 minutos (1M en THF, 6 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos más. Se añadió éster terc-butílico del ácido *(S)*-4-Metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidina-3-carboxílico IV (1,42 g) en una porción y se continuó la agitación a TA hasta que el análisis TLC mostró la completa desaparición del material inicial. La mezcla de reacción se fraccionó entre éter y solución saturada de NH_4Cl y la fase orgánica se separó, se lavó con NH_4Cl saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2). Las fracciones apropiadas se mezclaron y evaporaron para dar lugar al producto como un sólido blanco (1,42 g).

MS (ISP): 341,3 (MNa^+), 319,4 (MH^+).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,08 (d, 3H), 1,41 (s, 9H): 2,43 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 2,22 (m ancho, 1H), 4,44 (s ancho, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,26 (m, 1H). (+ Rotámero).

Paso B]: *(S)*-2-(5-Metoxi-2-metil-indol-1-il)-1-metil-etilamina

El producto obtenido en el ejemplo 4, Paso A] (796 mg) se trató con TFA/CH_2Cl_2 1:3 (25 mL) a 0º durante 4 horas y después a TA durante 1 hora con un agitador magnético. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con $NaHCO_3$ saturado y después con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 95:5:0,5 como eluyente. Las fracciones que contienen producto puro se mezclaron y evaporaron para dar lugar al compuesto deseado (427 mg) como un aceite amarillo.

MS (ISP): 219,3 (MH^+), 202,2 ($[MH-NH_3]^+$).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,13 (d, 3H), 1,15 (s ancho, 2H), 2,43 (s, 3H). 3,35 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,87 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,78 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,18 (d, 1H).

Paso C]: *(2S)*-1-{[*(1S)*-2-(5-Metoxi-2-metil-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro

-Bromoamida Se trató IIB (50 mg) con *(S)*-2-(5-Metoxi-2-metil-indol-1-il)-1-metil-etilamina (151 mg) de acuerdo con el ejemplo 1. La amina libre que así se obtuvo (66 mg) se convirtió en la sal de hidrocloruro como se describe en el ejemplo 2.

MS (ISP): 377,3 (MNa^+), 355,3 (MH^+).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,06 (d, 3H), 2,05 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,45 (q, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,74 (s, 3H); 4,11 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 9,35 (s ancho, 2H). (+ Rotámero).

Ejemplo 5)

(2S)-1-{[*(1S)*-2-(5-ciano-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro

Paso A]: Éster terc-butílico del ácido *(S)*-[2-(5-Ciano-indol-1-il)-1-metil-etil]- carbámico

Este compuesto se obtuvo de acuerdo con el ejemplo 4, Paso A] a partir de 5-cianoindol (500 mg) y éster terc-butílico del ácido *(S)*-4-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidina-3-carboxílico IV (1,0 g). Rendimiento: 1,09 g, sólido amarillo.

MS (ISP): 317,4 (MNH_4^+).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,12 (d, 3H), 1,41 (s, 9H), 3,95-4,20 (m, 2H), 4,20-4,40 (m, 2H), 6,59 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,40-7,60 (m, 2H), 7,96 (s, 1H).

Paso B]: *(S)*-2-(5-Ciano-indol-1-il)-1-metil-etilamina

El producto obtenido en el Paso A] (500 mg) se trató con HCl 2,2M en acetato de etilo (15 mL) a TA durante 60 minutos. Después de la completa desaparición del material inicial, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada $NaHCO_3$ y salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash utilizando CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 95:5:0,5 como eluyente. Las fracciones que contenían el producto puro se mezclaron y se evaporaron para dar lugar al compuesto del título como un aceite incoloro (251 mg).

MS (ISP): 200,2 (MH^+), 183,1 ($[MH-NH_3]^+$).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,10 (s ancho, 2H), 1,15 (d, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 4,11 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,96 (d, 1H).

Paso C]: *(2S)*-1-{[*(1S)*-2-(5-Ciano-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro

La amina formada en el paso anterior (215 mg) y IIB (80 mg) se unieron de acuerdo con el ejemplo 1. El producto

resultante se convirtió en la sal de hidrocloruro como se describe en el ejemplo 2 Paso B], Rendimiento 125 mg del compuesto del título.
MS (ISP): 358,3 (MNa^+), 336,2 (MH^+).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,16 (d, 3H), 2,05 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,74 (dd, 1H), 4,86 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,47 (s ancho, 1H), 9,55 (s ancho, 1H). (+ Rotámero).

Ejemplo 6)
(2S)-1-{[*(1S)*-1-Metil-2-(2-metil-indol-1-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se obtuvo a partir de 2-metilindol, éster terc-butílico del ácido *(S)*-4-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]-oxatiazolidina-3-carboxílico y IIB de acuerdo con el ejemplo 4, pasos A] al C] como un aceite marronoso.
MS (ISP): 347,4 (MNa^+), 325,4 (MH^+).
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,56 (d, 3H), 1,74 (s ancho, 1H), 1,80-2,20 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,69 (d, 1H), 2,96 (d, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,57 (m, 1H); 6,25 (s, 1H), 7,00-7-17 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,48 (d, 1H). (+ Rotámero).

Ejemplo 7)
(2S)-1-{[*(1S)*-2-(2,3-Dimetil-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se obtuvo a partir de 2,3-dimetilindol, éster terc-butílico del ácido *(S)*-4-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]-oxatiazolidina-3-carboxílico y IIB de acuerdo con el ejemplo 5, pasos A] al C].
MS (ISP): 361,3 (MNa^+), 339,3 (MH^+).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6):0,95 (d, 3H), 1,85-2,10 (m, 5H), 2,18 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,24 (s ancho, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,93 (dd, 1H), 4,07 (dd, 1H), 4,65 (m, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,36 (m, 2H). (+ Rotámero).

Ejemplo 8)
(2S)-1-{[*(1S)*-1-Metil-2-(3-metil-indol-1-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro
Este compuesto se obtuvo a partir de 3-metil-indol, éster terc-butílico del ácido *(S)*-4-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxa-tiazolidina-3-carboxílico y IIA de acuerdo con el ejemplo 5, pasos A] al C]. La sal de hidrocloruro del compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el ejemplo 2.
MS (ISP): 347,4 (MNa^+), 325,4 (MH^+).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,15 (d, 3H), 2,04 (m, 2H); 2,17 (m, 2H), 2,26 (s, 3H); 3,40 (m, 2H); 3,54 (m, 1H); 3,66 (m, 2H); 4,05 (s ancho, 2H); 4,24 (dd, 1H); 4,58 (dd, 1H); 4,84 (dd, 1H); 7,06 (m, 1H), 7,18 (m, 2H); 7,52 (m, 2H), 9,23 (s ancho, 1H); 9,30 (s ancho, 1H). (+ Rotámero).

Ejemplo 9)
(2S)-1-{[*(1S)*-2-(5-Bromo-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se obtuvo a partir de 5-bromo-indol, éster terc-butílico del ácido *(S)*-4-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxa-tiazolidina-3-carboxílico y IIA de acuerdo con el ejemplo 5, pasos A] al C].
MS (ISP): 411,5 (MNa^+), 389,2 (MH^+).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 0,92 (d, 3H), 1,95 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,28 (s ancho, 2H), 3,42 (m, 1H), 4,04 (dd, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,68 (t, 1H), 6,42 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,49 (d,1H), 7,72 (d, 1H). (+ Rotámero).

Ejemplo 10)
(2S)-1-{[2-(5-Bromo-2,3-dihidro-indol-1-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro
Este compuesto se obtuvo a partir de 5-bromo-2,3-dihidroindol, éster terc-butílico del ácido 2,2-dioxo-[1,2,3]-oxatiazolidina-3-carboxílico de acuerdo con el ejemplo 5, pasos A] al C]. La sal de hidrocloruro del compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el ejemplo 2.
MS (ISP): 399,3 (MNa^+), 377,3 (MH^+).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 2,05 (m, 2H), 2,17 (m, 2H); 2,94 (t, 2H), 3,16(m, 2H), 3,38 (m, 5H), 3,60 (m, 1H), 4,00-4,30 (m, 5H), 4,85 (t, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 9,10 (s ancho, 2H). (+ Rotámero).

Ejemplo 11)
(2S)-1-{[*(1S)*-2-(7-aza-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se obtuvo a partir de 7-azaindol, éster terc-butílico *del* ácido *(S)*-4-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxa-tiazolidina-3-carboxílico y IIB de acuerdo con el ejemplo 5, pasos A] al C].
MS (ISP): 334,3 (MNa^+), 312,2 (MH^+).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 0,93 (d, 3H), 1,97 (m, 2H), ~2,0 (s muy ancho, 1H), 2,08 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,20-3,40 (m, 3H), 3,49 (m, 1H), 4,14 (dd, 1H), 4,27 (dd, 1H), 4,69 (t, 1H), 6,46 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,23 (d, 1H). (+ Rotámero).

Ejemplo 12)
(2S)-1-{[*(1S)*-2-(2-aza-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se obtuvo a partir de 2-azaindol (indazol), éster terc-butílico del ácido *(S)*-4-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]-

oxatiazolidina-3-carboxílico y IIB de acuerdo con el ejemplo 5, pasos A] al C].
MS (ISP): 334,3 (MNa^+), 312,2 (MH^+).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 0,95 (d, 3H), 1,95 (m, 2H), ~2,0 (s muy ancho, 1H), 2,08 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,20-3,40 (m, 3H), 3,45 (M, 1H), 4,27 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,68 (t, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,07 (s, 1H). (+ Rotámero).

Ejemplo 13)
(2S)-1-{[*(1S)*-1-Metil-2-(5-fenil-2,3-dihidro-indol-1-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se obtuvo a partir de 5-fenil-2,3-dihidroindol (sintetizado a partir de 5-bromoindol de acuerdo con WO 95/01976), éster terc-butílico del ácido *(S)*-4-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidina-3-carboxílico y IIA de acuerdo con el ejemplo 4, pasos A] al C].
MS (ISP): 389,3 (MH^+).
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,13 (d, 3H), 1,70 (s ancho, 1H), 2,10-2,35 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 3,06 m, 3H), 3,17 (dd, 1H), 3,27 (q, 1H), 3,35-3,70 (m, 5H), 4,76 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,20-7,40 (m, 5H), 7,51 (d, 1H). (+ Rotámero).

Ejemplo 14)
(2S)-1-{[*(1S)*-2-(5-ciano-2-metil-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se obtuvo a partir de 5-ciano-2-metil-indol (sintetizado análogamente a Aggarwal, A. *et al. Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1101-1110, a partir de 5-bromo-2-metilindol), éster terc-butílico del ácido *(S)*-4-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidina-3-carboxílico y IIA de acuerdo con el ejemplo 5, pasos A] al C] con la excepción de que en el Paso C] se tuvo que aplicar un tiempo de reacción de 72 horas para conseguir un rendimiento aceptable.
MS (ISP): 350,4 (MH^+).
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,15 (d, 3H), 1,60 (s ancho, 1H), 1,95-2,30 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,82 (d, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,01 (d, 1H), 3,05-3,25 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,84 (s, 1H). (+ Rotámero).

Ejemplo 15)
(2S)-1-{[*(1S)*-1-Metil-2-(2-fenilo-indol-1-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se obtuvo a partir de 2-fenilindol, éster terc-butílico del ácido *(S)*-4-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidina-3-carboxílico y IIA de acuerdo con el ejemplo 5, pasos A] al C].
MS (ISP): 387,3 (MH^+).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 0,69 (d, 3H), 1,93 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,91 (d, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,05 (d, 1H), 3,31 (m, 1H), 4,06 (dd, 1H), 4,28 (dd, 1H), 4,61 (dd, 1H), 6,52 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,40-7,62 (m, 7H). (+ Rotámero).

Ejemplo 16)
(2S)-1-[(*(1S)*-2-Carbazol-9-il-1-metil-etilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se obtuvo a partir de carbazol, éster terc-butílico del ácido *(S)*-4-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidina-3-carboxílico y IIA de acuerdo con el ejemplo 5, pasos A] al C] como una base libre.
MS (ISP): 361,3 (MH^+).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 0,98 (d, 3H), 1,90 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,30-3,5 (m, 4H), 4,23 (dd, 1H), 4,39 (dd, 1H), 4,63 (dd, 1H), 7,19 (t, 2H), 7,44 (t, 2H), 7,63 (d, 2H), 8,14 (d, 2H). (+ Rotámero).

Ejemplo 17)
(2S)-1-{[*(1S)*-2-(6-Bromo-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se obtuvo a partir de 6-bromo-indol, éster terc-butílico del ácido *(S)*-4-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidina-3-carboxílico y IIA de acuerdo con el ejemplo 5, pasos A] al C] como una base libre.
MS (ISP): 411,3 (MNa^+), 389,1 (MH^+)
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 0,94 (d, 3H), 1,85-2,15 (m, 5H), 3,02 (m, 1H), 3,20-3,40 (m, 4H), 3,43 (m, 1H), 4,04 (dd, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,67 (t, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,77 (s, 1H). (+ Rotámero).

Ejemplo 18)
(2S)-1-{[*(1S)*-1-Metil-2-(7-metil-indol-1-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se obtuvo a partir de 7-metil-indol, éster terc-butílico del ácido *(S)*-4-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidina-3-carboxílico y IIA de acuerdo con el ejemplo 5, pasos A] al C] como una base libre.
MS (ISP): 347,4 (MNa^+), 325,4 (MH^+)
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 0,94 (d, 3H), 1,85-2,10 (m, 5H); 2,67 (s, 3H), 2,96 (m, 1H); 3,10-3,23 (m, 3H), 3,38 (m, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,32 (dd, 1H), 4,66 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,86 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,36 (d, 1H). (+ Rotámero).

Ejemplo 19)
(2S)-1-{[*(1S)*-2-(7-Bromo-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se obtuvo a partir de 7-bromo-indol, éster terc-butílico del ácido *(S)*-4-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidina-3-carboxílico y IIA de acuerdo con el ejemplo 5, pasos A] al C] como una base libre.
MS (ISP): 411,3 (MNa^+), 389,1 (MH^+)
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 0,94 (d, 3H), 1,85-2,10 (m, 5H), 3,00-3,30 (m, 4H), 3,41 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,66 (m, 1H),

6,50 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,57 (d, 1H). (+ Rotámero).

Ejemplo 20)

(2S)-1-{[2-(4-Cloro-indol-1-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo

Este compuesto se obtuvo a partir 4-cloro-indol, éster terc-butílico del ácido 2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidina-3-carboxílico y IIA de acuerdo con el ejemplo 5, pasos A] al C] como una base libre.

MS (ISP): 331,3 (MH^+)

^{1}H-RMN($CDCl_3$): ~1,70 (s ancho, 1H), 2,00-2,30 (m, 4H), 3,05-3,70 (m, 6H), 4,26 (t, 2H), 4,66 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,27 (m, 1H).

Ejemplo 21)

(2S)-1-{[2-(5-Metoxi-2-metil-indol-1-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo

Este compuesto se obtuvo a partir de 5-metoxi-2-metil-indol, éster terc-butílico del ácido 2,2-dioxo-[1,2,3]-oxatiazolidina-3-carboxílico y IIA de acuerdo con el ejemplo 5, pasos A] al C] como una base libre.

MS (ISP): 363,3 (MNa^+), 341,4 (MH^+).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,60 (s ancho, 1H), 2,00-2,30 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,99 (t, 2H), 3,07-3,40 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,18 (t, 2H), 4,68 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H); 7,18 (d, 1H).

Ejemplo 22)

(2S)-1-{[*(1S)*-2-(5,6-Dimetoxi-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo

Este compuesto se obtuvo a partir de 5,6-dimetoxindol, éster terc-butílico del ácido *(S)*-4-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]-oxatiazolidina-3-carboxílico y IIB de acuerdo con el ejemplo 4, pasos A] al C] con la siguiente excepción en el Paso B]: El intermediario deseado 1-metil-2-[5,6-dimetoxi-indol-1-il] se obtuvo con un rendimiento de solo el 25%. El producto mayoritario fue *(S)*-1-[1-(2-amino-propil)-5,6-dimetoxi-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (50 % Rendimiento).

MS (ISP): 371,3 (MH^+).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,16 (d, 3H), 1,68 (s ancho, 1H), 1,90-2,21 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,02 (d, 1H), 2,20 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,94 8s, 3H), 3,95 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,06 (s, 1H).

Ejemplo 23)

(2S)-1-{[*(1S)*-2-(5,6-Dimetoxi-3-trifluoroacetil-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro

La *(S)*-1-[1-(2-Amino-propilo)-5,6-dimetoxi-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanona, obtenida en el ejemplo 22, Paso B] se combinó con IIB de acuerdo con el ejemplo 1.

MS (ISP): 467,2 (MH^+).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,21 (d, 3H), 2,05 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,37 (s ancho, 1H), 9,55 (s ancho, 1H).

Ejemplo 24)

(2S)-1-({*(1S)*-2-[6-(4-Metoxi-fenil)-2,3-dihidro-indol-1-ilo]-1-metil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo

Paso A]: Éster terc-butílico del ácido *(S)*-{2-[6-(4-metoxi-fenil)-indol-1-ilo]-1-metil-etil}-carbámico

Este compuesto se sintetizó a partir de 6-(4-metoxi-fenil)-indol (sintetizado a partir de 6-bromo-indol de acuerdo con Carrera, G. M. *et al. Synlett* **1994**, *1*, 93-94) y éster terc-butílico del ácido *(S)*-4-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]-oxatiazolidina-3-carboxílico como se describe en el ejemplo 4, Paso A].

MS (ISP): 381,4 (MH^+).

Paso B]: Éster terc-butílico del ácido *(S)*-{2-[6-(4-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-indol-1-il]-1-metil-etil}-carbámico

Se disolvió el éster terc-butílico del ácido *(S)*-{2-[6-(4-metoxi-fenil)-indol-1-il]-1-metil-etil}-carbámico (1,80 g) en ácido acético (25 mL) y CH_2Cl_2 (10 mL) y se enfrió hasta 0 °C. $NaCNBH_3$ (1,41 g) se añadió en porciones y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con una solución concentrada de NaOH. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gradiente de acetato de etilo en hexanos) para dar lugar al compuesto del título como un aceite marrón (1,7 g).

MS (ISP): 405,6 (MNa^+), 383,4 (MH^+).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,25 (d, 3H), 1,41 (s, 9H), 3,01 (t, 2H), 3,12 (d, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,94 (m, 1H), 4,57 (s ancho, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,49 (m, 2H).

Paso C]: *(S)*-2-[6-(4-Metoxi-fenil)-2,3-dihidro-indol-1-il]-1-metil-etilamina

El compuesto del título se obtuvo a partir de éster terc-butílico del ácido *(S)*-{2-[6-(4-metoxi-fenil)-indol-1-il]-1-metil-etil}-carbámico de acuerdo con el ejemplo 4, Paso B] como una goma.

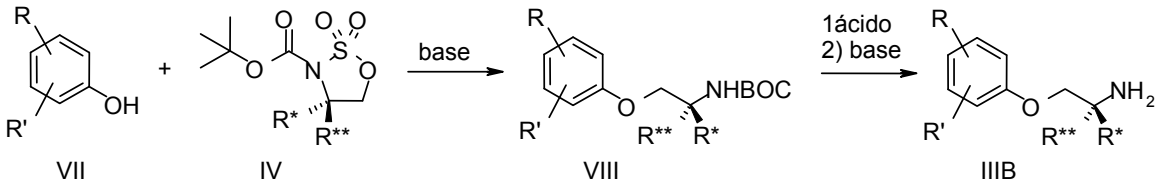
MS (ISP): 283,4 (MH^+).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,20 (d, 3H), 2,88 (dd, 1H), 2,96 (m, 2H), 3,14-3,29 (m, 4H), 3,51 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 6,70 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,49 (m, 2H).

Paso D]: *(2S)*-1-({*(1S)*-2-[6-(4-Metoxi-fenil)-2,3-dihidro-indol-1-il]-1-metil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de *(S)*-{2-[6-(4-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-indol-1-il]-1-metil-etilamina y IIA análogamente al ejemplo 1 como una espuma.
MS (ISP): 419,5 (MH^+).
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,12 (d, 3H), 2,00-2,31 (m, 4H), 2,45 (s muy ancho, 1H), 2,89 (dd, 1H), 3,04 (m, 3H), 3,18 (dd, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,35-3,70 (m, 5H), 3,84 (s, 3H), 4,75 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,48 (m, 2H). (+ Rotámero).

Ejemplo 25)
(2S)-1-{[*(1S)*-1-Metil-2-(naftalen-2-iloxi)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo



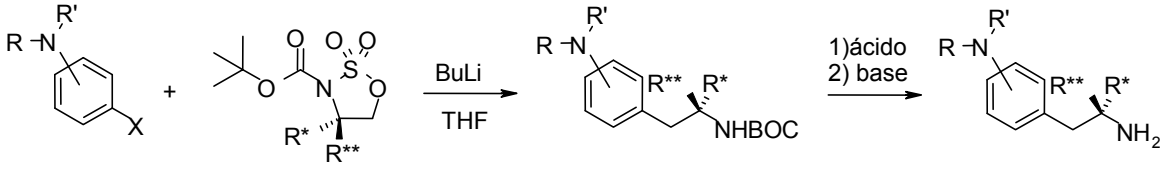
La síntesis de este compuesto requiere la preparación del correspondiente precursor de la amina IIIB de acuerdo con el esquema general que se muestra anteriormente. En el paso inicial, un derivado aminofenol o naftol VII se trató con una base adecuada como NaH o terc-butilato potásico en un solvente inerte como THF o DMF o similares y entonces con un sulfimidato IV. Los sulfimidatos representados por la fórmula -aminoácido adecuadamente sustituido.□general IV pueden obtenerse a partir del Este material inicial se redujo mediante los métodos descritos en la literatura para dar lugar al correspondiente 2-amino-alcohol. El intermediario así obtenido se convirtió entonces en un derivado N-BOC protegidos mediante métodos estándar. Con el posterior tratamiento con $SOCl_2$/imidazol y la subsiguiente oxidación con $NaIO_4/RuO_2$ se consigue el sulfimidato IV deseado.
Los intermediarios BOC protegidos resultantes VIII son entonces desprotegidos utilizando los métodos descritos en la literatura (Greene, T. W. *et al. Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1991) como TFA/CH_2Cl_2 o HCl y la amina IIIBis se liberó a partir de su sal mediante tratamiento básico.
Paso A]: Éster terc-butílico del ácido *(S)*-[1-metil-2-(naftalen-2-iloxi)-etil]-carbámico
Se -naftol (72l mg) en DMF (25 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió□disolvió gota a gota terc-butilato potásico (1M en THF, 6,0 mL) durante un periodo de 15 minutos y la mezcla se agita durante 30 min. El éster terc-butílico del ácido *(S)*-4-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidina-3-carboxílico (IV, 1,42 g) se añadió en una porción y se continuó la agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl 1M y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con NH_4Cl 1M y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta que rindió un sólido amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo/hexanos 1:9) para dar lugar al producto deseado como un sólido incoloro (1,5 g).
MS (ISP): 324,3 (MNa^+), 302,3 (MH^+).
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,38 (d, 3H), 1,46 (s, 9H), 4,00-4,20 (m, 3H), 4,82 (s ancho, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,74 (m, 3H).
Paso B]: *(S)*-1-Metil-2-(naftalen-2-iloxi)-etil-amina
La eliminación del grupo BOC protector a partir del material obtenido en el paso previo (610 mg) se consiguió utilizando el método TFA/CH_2Cl_2 como se describe en el ejemplo 4, Paso B]. Sólido incoloro, 268 mg.
MS (ISP): 202,2 (MH^+).
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,21 (d, 3H), 1,53 (s ancho, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,70-7,80 (m, 3H).
Paso C]: *(2S)*-1-{[*(1S)*-1-metil-2-(naftalen-2-iloxi)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se obtuvo a partir de *(S)*-1-metil-2-(naftalen-2-iloxi)-etil-amina (139 mg) y IIB (50 mg) siguiendo el procedimiento indicado en el ejemplo 1. La cromatografía flash dio lugar a un vidrio incoloro (75 mg).
MS (ISP): 360,2 (MNa^+), 338,2 (MH^+).
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,24 (d, 3H), 1,85 (s ancho, 1H); 2,00-2,40 (m, 4H), 3,21 (m, 1H), 3,40-3,80 (m, 4H), 4,00 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,70-7,80 (m, 3H). (+ Rotámero).

Ejemplo 26)
(2S)-1-{[2-(quinolin-6-iloxi)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 25, pasos A] al C] a partir de 6-hidroxiquinolina, éster terc-butílico del ácido 2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidina-3-carboxílico y IIB con la siguiente modificación en el Paso B]: El intermediario de la amina obtenido en este Paso era muy soluble en agua y no pudo ser aislado mediante extracción. La fase acuosa se neutralizó entonces con $NaHCO_3$ sólido y el solvente se eliminó con vacío fuerte. El sólido resultante se resuspendió en etanol, se agitó durante 1 hora y después se filtró. El filtrado se concentró en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash para dar lugar a la amina libre III que se utilizó en el paso

final de acoplamiento.
MS (ISP): 347,4 (MNa^+), 325,4 (MH^+).
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,75 (s ancho, 1H), 2,10-2,30 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,63 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 7-08 (d, 1H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,99 (D, 1H), 8,04 (D, 1H), 8,77 (m, 1H). (+ Rotámero).

Ejemplo 27)
(2S)-1-{[2-(3-N,N-dimetilamino-fenoxi)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 25, pasos A] al C] a partir de 3-N,N-dimetilaminofenol, éster terc-butílico del ácido 2,2-dioxo-[1,2,3]oxatiazolidina-3-carboxílico y IIB.
MS (ISP): 329,3 (MNa^+), 317,3 (MH^+).
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,60 (s ancho, 1H), 2,00-2,35 (m, 4H), 2,93 (s, 6H), 3,05 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,62 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 6,28 (m, 2H), 6,36 (m, 1H), 7,13 (t, 1H). (+ Rotámero).

Ejemplo 28)
(2S)-1-{[*(1S)*-2-(4-N,N-dimetilamino-fenil)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo



IX
X = Br, I
IV
X
IIIC

La síntesis de este compuesto requiere la preparación del correspondiente precursor de la amina IIIC de acuerdo con el esquema general mostrado anteriormente. El bromuro o yoduro aromático sustituido IX se trató con BuLi en un solvente inerte como THF a baja temperatura (–100 a 0 °C). Las especies litiadas así generadas se tratan a continuación con un sulfimidato IV y se obtiene un intermediario BOC protegido X. El compuesto X entonces es desprotegido utilizando los métodos descritos en la literatura (Greene, T. W. *et al. Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1991) como TFA/CH_2Cl_2 o HCl y la amina con la fórmula general IIIC es liberada a partir de su sal mediante tratamiento básico.

Paso A]: Éster terc-butílico del ácido *(S)*-[2-(4-N,N-dimetilamino-fenil)-1-metil-etil]-carbámico
Se disolvió 4-brom-N,N-dimetilanilina (1,0 g) en THF seco (17 mL) y se enfrió hasta –78 º en un baño de hielo/acetona. Se añadió gota a gota BuLi (1,6 M en hexanos, 3,75 mL) haciendo uso de una jeringa y después de esta adición se observó un precipitado incoloro. La mezcla se agitó durante 20 min y entonces se añadió éster terc-butílico del ácido *(S)*-4-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]-oxatiazolidina-3-carboxílico (1,54 g) en una porción. La suspensión se agitó a -78 º durante 30 min y entonces se eliminó el exceso sólido de hielo seco y la mezcla se dejó atemperar hasta –30 °C durante un periodo de 60 min. La suspensión se clarificó gradualmente para dar lugar a una solución ligeramente turbia amarilla. Se detuvo la reacción mediante la adición de solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 (emulsión pesada). La fase orgánica se lavó con salmuera (emulsión) y se secó sobre Na_2SO_4. La fase orgánica se fue volviendo gradualmente azul oscura. El solvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2 y luego CH_2Cl_2/MeOH 95:5) para dar lugar al compuesto del título como un sólido marrón claro (563 mg).
MS (ISP): 301,3 (MNa^+), 279,2 (MH^+).
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,06 (d, 3H), 1,43 (s, 9H), 2,56 (dd, 1H), 2,74 (dd, 1H), 2,92 (s, 6H), 4,84 (s ancho, 1H), 4,37 (s ancho, 1H), 6,69 (d, 2H), 7,04 (d, 2H).

Paso B]: *(S)*-2-(4-N,N-Dimetilamino-fenil)-1-metil-etil-amina
La eliminación del grupo BOC protector del compuesto preparado en el Paso previo (150 mg) se consiguió de acuerdo con el ejemplo 4, Paso B] con TFA/CH_2Cl_2 (10 mL). Sólido incoloro: 75 mg.
MS (ISP): 179,1 (MH^+).
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,05 (d, 3H), 1,32 (s ancho, 2H), 2,40 (dd, 1H), 2,63 (dd, 1H), 2,91 (S, 6H), 3,09 (m, 1H), 6,70 (d, 2H), 7,06 (d, 2H).
Paso C]: *(2S)*-1-{[*(1S)*-2-(4-N,N-dimetilamino-fenil)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se obtuvo a partir de *(S)*-2-(4-N,N-dimetilamino-fenil)-1-metil-etil-amina (124 mg) y IIB (50 mg) siguiendo el procedimiento indicado en el ejemplo 1. La cromatografía flash dio lugar a un sólido incoloro (67 mg).
MS (ISP): 337,2 (MNa^+), 315,3 (MH^+).
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,06 (d, 3H), 2,08-2,30 (m, 5H), 2,50-2,68 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 3,28-3,60 (m, 4H),

4,74 (m, 1H), 6,69 (d, 2H), 7,06 (d, 2H).

Ejemplo 29)

(2S)-1-{[*(1R)*-2-(4-N,N-dimetilamino-fenil)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo

Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 28, pasos A] al C] a partir de 4-bromo-N,N-dimetilanilina, éster terc-butílico del ácido *(R)*-4-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]-oxatiazolidina-3-carboxílico y IIB como un sólido incoloro.
MS (ISP): 337,3 (MNa^+), 315,4 (MH^+).
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,06 (d, 3H), 1,15 (s muy ancho, 1H), 2,08-2,30 (m, 4H), 2,53 (dd, 1H),2,60 (dd, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 3,30-3,50 (m, 4H), 4,74 (m, 1H), 6,69 (d, 2H), 7,06 (d, 2H). (+ Rotámero).

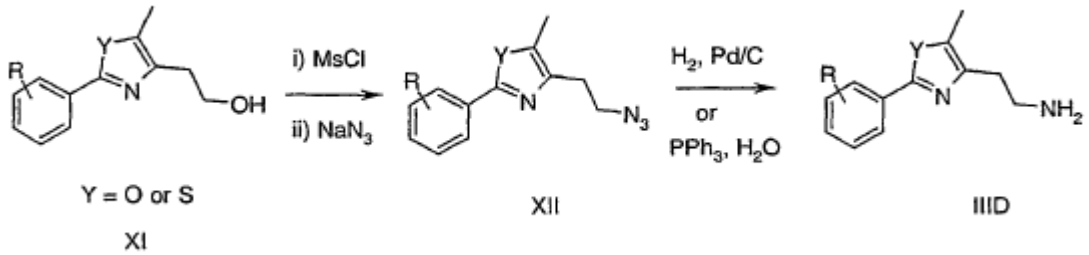
Ejemplo 30)

(2S)-1-{[*(1S)*-2-(3-N,N-dimetilamino-fenil)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo

Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 28, pasos A] al C] a partir de 3-bromo-N,N-dimetilanilina, éster terc-butílico del ácido *(S)*-4-metil-2,2-dioxo-[1,2,3]-oxatiazolidina-3-carboxílico y IIB como una goma amarilla.
MS (ISP): 315,4 (MH^+).
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,10 (d, 3H), 1,85 (s ancho, 1H), 2,00-2,33 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 2,94 (s, 6H), 3,90-3,01 (m, 1H), 3,25-3,57 (m, 4H), 4,72 (m, 1H), 6,56-6,62 (m, 3H), 7,17 (t, 1H). (+ Rotámero).

Ejemplo 31)

(2S)-1-{[2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo



La síntesis de este compuesto requiere la preparación del correspondiente precursor de la amina IIID en tres pasos empezando a partir del derivado etanol XI de acuerdo con el esquema general anterior. La reacción de XI con i) cloruro de metanosulfonilo, ii) azida sódica y la subsiguiente reducción del derivado azida XII utilizando o trifenilfosfina/agua o hidrógeno en presencia de paladio/carbono resulta en la formación de la amina IIID como una base libre o su sal. El derivado etanol inicial está descrito o se prepara a partir de amidas o tioamidas análogamente a los procedimientos descritos en WO 00/08002 o Collins, J. L. *et al. J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5037-5054.

Paso A]: 4-(2-Azido-etil)-5-metil-2-fenil-oxazol

Se disolvió 2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etanol [CAS 103788-65-4, disponible comercialmente] (2,1 g) y DIPEA (2,6 ml) en CH_2Cl_2 y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Luego se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,85 ml) y se agitó continuamente durante 4 horas a 0°C. Después de la dilución con CH_2Cl_2 la mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera y la fase orgánica se secó con $MgSO_4$. La filtración y evaporación del solvente dio lugar a un residuo (2,81 g), que se redisolvió en DMF (20 ml). Se añadió azida sódica (0,78 g) y la mezcla de reacción se calentó hasta 60°C durante 4 horas. Entonces se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron con $MgSO_4$. Después de la filtración y la evaporación del solvente el residuo se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo 1:1) para dar lugar al producto deseado como un aceite amarillo claro (2,2 g).
MS (EI): 228,1 (M^+).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 2,37 (s, 3H), 2,77 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,92 (m, 2H).

Paso B]: 4-(2-Amino-etil)-5-metil-2-fenil-oxazol

El derivado azida se preparó de acuerdo con el Paso A] (5,25 g) se disolvió en una mezcla de MeOH (200 ml) y HCl conc. (20 ml). Luego se añadió una cantidad catalítica de 10% paladio/carbono y el recipiente de reacción se cargó con hidrógeno. Después de que haya consumido completamente el material inicial (como se indica mediante TLC), el catalizador se eliminó por filtración y la mayoría del MeOH se eliminó del filtrado. La mezcla restante se diluyó con agua, se lavó con acetato de etilo y entonces se ajustó el pH de la fase acuosa a 10 mediante la adición de carbonato sódico sólido. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y la combinación de las capas orgánicas se lavó con salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. La filtración y la evaporación del solvente dio lugar al compuesto del título (4,6 g) como un sólido marrón.
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,39 (s ancho, 2H+H_2O), 2,35 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,99 (m, 2H).

Paso C]: *(2S)*-1-{[2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo a partir del derivado de la amina preparado de acuerdo con el Paso B] (2,6 g) y IIA

(0,74 g) siguiendo el procedimiento indicado en el ejemplo 1. Una última cromatografía (acetato de etilo/MeOH 2:1) rinde un aceite amarillo claro (1,1 g).
MS (ISP): 339,3 (MH^+).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 2,00 (m, 2H), 2,10 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,39 (m, 3H), 3,53 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,90 (d, 2H). (+ Rotámero).

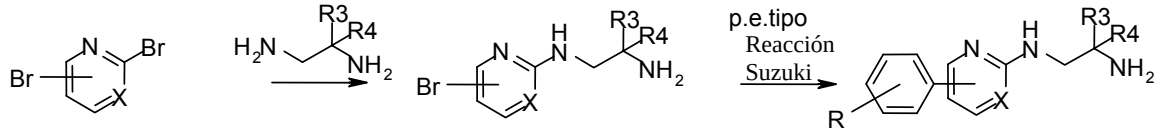
Ejemplo 32)
(2S)-1-({2-[2-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 31, pasos A] al C] empezando a partir de 2-[2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol [CAS 196810-30-7]. Éste se obtuvo como un aceite marrón claro.
MS (ISP): 357,4 (MH^+).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 2,00 (m, 2H), 2,13 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 3,38 (m, 3H), 3,55 (m, 1H), 4,73 (dd, 1H), 7,34 (t, 2H), 7,94 (dd, 2H). (+ Rotámero).

Ejemplo 33)
(2S)-1-({2-[2-(4-Benciloxilo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 31 empezando a partir de 2-[2-(4-benciloxilo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol. El material inicial se preparó a partir de 4-benciloxilo-benzamida [CAS 56442-43-4, disponible comercialmente] y 4-bromo-3-oxopentanoato como se describió con la 4-fluoro-benzamida en Collins, J. L. *et al. J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5037-5054. Pasos A] y C] se realizaron como se indica en el ejemplo 31 pero la conversión de azida a amina en el Paso B] se realizó de manera alternativa:
A una solución de 4-(2-azido-etil)-2-(4-benciloxilo-fenil)-5-metil-oxazol (660 mg) en THF (10 ml) se añadió agua (0,3 ml) y trifenilfosfina (570 mg). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a TA. Entonces el solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía (CH_2Cl_2/MeOH 4:1) dando lugar a 2-[2-(4-benciloxilo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamina (380 mg) como un sólido blanco.
MS (ISP): 309,0 (MH^+).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,49 (s ancho, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,47 (m, 2H), 2,77 (t, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,36-7,49 (m, 5H), 7,83 (d, 2H).
Tras el Paso C] el compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón claro.
MS (ISP): 446,2 (MH^+).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,99 (m, 2H), 2,12 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 3,38 (m, 3H), 3,55 (m, 1H), 4,73 (dd, 1H), 5,17 (s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,36-7,49 (m, 5H), 7,83 (d, 2H). (+ Rotámero).

Ejemplo 34)
(2S)-1-({2-[2-(2-Etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 31 empezando a partir de 2-[2-(2-etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol. El material de partida se preparó a partir de 4-fluoro-2-hidroxi-benzamida [CAS 1643-77-2] mediante la reacción con bromuro de etilo en presencia de una base análogamente al procedimiento descrito en Freedman, J. *et al. J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 343-6 y luego la reacción con 4-bromo-3-oxopentanoato como se ha descrito con la 4-fluoro-benzamida en Collins, J. L. *et al. J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5037-5054. Pasos A] al C] proporcionando el compuesto del título como un aceite marrón claro.
MS (ISP): 402,1 (MH^+).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,35 (t, 3H), 2,00 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,58 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 3,37 (m, 3H), 3,57 (m, 1H), 4,13 (q, 2H), 4,73 (dd, 1H), 6,86 (dt, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H). (+ Rotámero).

Ejemplo 35)
(2S)-1-({2-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 31 empezando a partir de 2-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol. El material de partida se preparó a partir de 4-cloro-benzamida y 4-bromo-3-oxopentanoato como se ha descrito con la 4-Fluoro-benzamida en Collins, J. L. *et al. J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5037-5054. Pasos A] y C] se realizó como se resalta en el ejemplo 31, Paso B] de acuerdo con el ejemplo 33. El compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón claro.
MS (ISP): 391,2 (MH^+).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 2,00 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,56 (m, 1H), 4,73 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,90 (d, 2H). (+ Rotámero).

Ejemplo 36)
(2S)-1-({2-[5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro



XIII XIV IIIE

X = CH o N

La síntesis de este compuesto requiere la preparación del correspondiente precursor amina IIIE. Una forma posible para la preparación de IIIE se describe en el esquema general anterior. De acuerdo con este esquema una dibromo-piridina o derivado de pirimidina XIII se trata con el 1,2-diaminoetano apropiado. Subsecuentemente, IIIE puede obtenerse mediante conversión de XIV con el derivado de fenilo apropiado en una reacción tipo Suzuki.

Paso A]: N1-(5-Bromo-piridin-2-il)-2-metil-propano-1,2-diamina

Una solución de 2,5-dibromopiridina (1,7 g) y piridina (0,75 ml) en 1,2-diamino-2-metilpropano (8,5 ml) se calentó 5 horas a 140°C. Tras enfriar a TA, el solvente se evaporó. La cromatografía flash (100g gel de sílice; CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 85:14,5:0,5) proporcionó 1,8 g de un aceite rojo oscuro.

MS(ISP): 244,2 y 246,2 (M^+).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,03 (s, 6H), 2,7 (s ancho, 2H), 3,16 (d, 2H), 6,56 (d, 1H), 6,66 (t, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H).

Paso B]: N1-[5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-propano-1,2-diamina

Una solución de ácido 4-metoxifenilbórico (1,6 g) en EtOH (25 ml) y una solución acuosa de Na_2CO_3 (6,3 g en 34 ml) se añadieron a una solución de N1-(5-bromo-piridin-2-il)-2-metil-propano-1,2-diamina (1,7 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,81 g) en DME (50 ml). La mezcla se agitó 6h a 85°C. La mezcla se concentró a aproximadamente 20 ml. Se añadieron acetato de etilo y 1N NaOH. Tras agitar 20 minutos las partes insolubles se filtraron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se combinaron, secaron ($MgSO_4$) y evaporaron. La cromatografía flash (gel de sílice; CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 80:19:1) seguida de cristalización a partir de éter y acetato de etilo proporcionó 1,24 g de cristales incoloros.

MS(ISP): 272,3 (MH^+), 255,2 ($(MH-NH_3)^+$).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,04 (s, 6H), 1,9 (s ancho, 2H), 3,20 (d, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,44 (t, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,62 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H).

Paso C]: *(2S)*-1-({2-[5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro

El compuesto del título se obtuvo a partir de N1-[5-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-propano-1,2-diamina (0,60 g) y IIA (0,15 g) siguiendo el procedimiento resaltado en el ejemplo 1, en donde DMF se utilizó como solvente. El residuo obtenido mediante cromatografía flash se disolvió en THF y se precipitó mediante el tratamiento con HCl y éter proporcionando 0,35 g de un polvo amarillo claro.

MS(ISP): 408,5 (MH^+).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,39 (s, 6H), 1,95-2,13 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,85-4,30 (m, 5H), 4,87 (dd, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,2 (s ancho, 1H), 7,58 (m, 3H), 8,17 (s ancho, 1H), 9,32 (s ancho, 1H). (+ Rotámero)

Ejemplo 37)

(2S)-1-({2-[5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro

Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 36, pasos A] al C] empezando a partir 2,5-dibromopiridina, 1,2-diaminoetano, ácido 4-metoxifenilbórico y IIA. Se aisló como un polvo blanco.

MS(ISP): 380,5 (MH^+).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,95-2,13 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,4 (s muy ancho, 2H), 4,86 (dd, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,12 (s ancho, 1H), 7,61 (m, 2H), 8,18 (s ancho, 2H), 9,39 (s ancho, 2H). (+ Rotámero)

Ejemplo 38)

1-({2-[5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina

Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 36, pasos A] al C] empezando a partir 2,5-dibromopiridina, 1,2-diaminoetano, ácido 4-metoxifenilbórico y IIC. Se aisló como un polvo blanco.

MS(ISP): 355,3 (MH^+).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,79 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,56 (q, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,71 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,55 (s ancho, 2H). (+ Rotámero)

Ejemplo 39)
(2S)-1-({2-[5-(3-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro
Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 36, pasos A] al C] empezando a partir 2,5-dibromopiridina, 1,2-diaminoetano, ácido 3-metoxifenilbórico y IIA. Se aisló como un cristal incoloro.
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,95-2,10 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,88 (m, 2H), 4,0 (s muy ancho, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,85 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,41 (t, 1H), 8,27 (m, 2H), 9,43 (s ancho, 2H). (+ Rotámero)

Ejemplo 40)
(2S)-1-({2-[5-(2-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro
Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 36, pasos A] al C] empezando a partir 2,5-dibromopiridina, 1,2-diaminoetano, ácido 2-metoxifenilbórico y IIA. Se aisló como un polvo blanco.
MS(ISP): 380,5 (MH^+).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,95-2,10 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,6 (s muy ancho, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,86 (dd, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 8,06 (m, 2H), 9,42 (s ancho, 2H). (+ Rotámero)

Ejemplo 41)
(2S)-1-({2-[5-(4-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro
Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 36, pasos A] al C] empezando a partir 2,5-dibromopiridina, 1,2-diaminoetano, ácido 4-cianofenilbórico y IIA. Se aisló como un polvo blanco.
MS(ISP): 375,5 (MH^+).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,95-2,10 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,0 (s muy ancho, 2H), 4,85 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,42 (s ancho, 2H). (+ Rotámero)

Ejemplo 42)
(2S)-1-({2-[5-Fenil-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 36, pasos A] al C] empezando a partir 2,5-dibromopiridina, 1,2-diaminoetano, ácido fenilbórico y IIA. Se aisló como su amina libre, como una goma incolora.
MS(ISP): 350,5 (MH^+).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,90-2,05 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 3,25-3,45 (m, 6H), 3,55 (m, 1H), 4,74 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,65 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,40 (dd, 2H), 7,56 (dd, 2H), 7,71 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H). (+ Rotámero)

Ejemplo 43)
1-({2-[5-Fenil-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina
Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 36, pasos A] al C] empezando a partir 2,5-dibromopiridina, 1,2-diaminoetano, ácido fenilbórico y IIC. Se aisló como un polvo amarillo claro.
MS(ISP): 325,4 (MH^+).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,77 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,77 (t, 2H), 3,28-3,39 (m, 8H), 3,5 (s ancho, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,68 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,40 (dd, 2H), 7,56 (dd, 2H), 7,70 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H). (+ Rotámero)

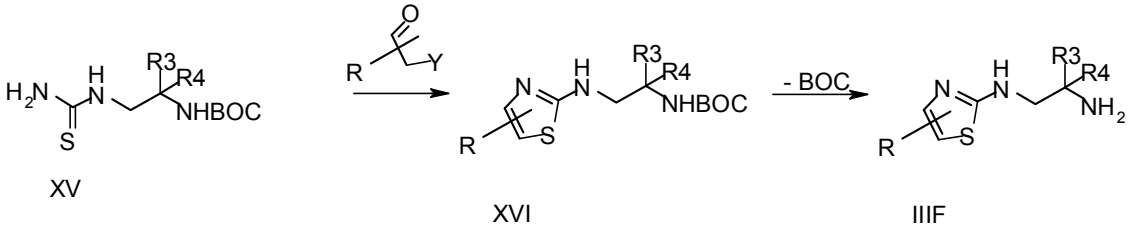
Ejemplo 44)
(2S)-1-({2-[6-Fenil-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro
Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 36, pasos A] al C] empezando a partir 2,6-dibromopiridina, 1,2-diaminoetano, ácido fenilbórico y IIA. Se aisló como su amina libre, como un polvo blanco.
MS(ISP): 423,3 (MH^+).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,90-2,08 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,78 (s ancho, 2H), 4,13 (m, 2H), 4,84 (dd, 1H), 6,15 (s muy ancho, 1H), 6,73 (s ancho, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,78 (s ancho, 1H), 8,03 (d, 2H), 9,30 (s ancho, 2H). (+ Rotámero)

Ejemplo 45)
(2S)-1-({2-[5-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 36, pasos A] y C] empezando a partir 2-cloro-5-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridina [CAS 70291-28-0], 1,2-diaminoetano y IIB. Se aisló como su amina libre, como una goma incolora.
MS (ISP): 378,3 (MNa^+), 356,3 (MH^+).
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 2,08-2,22 (m, 5H), 2,59 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 3,32-3,80 (m, 6H), 4,79 (dd, 1H), 5,63 (t, 1H), 6,50 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H). (+ Rotámero)

Ejemplo 46)
(2S)-1-({2-[3-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 36, pasos A] y C] empezando a partir 2-cloro-3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridina [CAS 70318-99-9], 1,2-diaminoetano y IIB. Se aisló como su amina libre como una

goma incolora.
MS (ISP): 378,3 (MNa^+), 356,3 (MH^+).
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,95-2,35 (m, 5H), 2,61 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,76 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,06 (t, 1H), 8,26 (d, 1H). (+ Rotámero)

Ejemplo 47)
(2S)-1-{[2-(4,5-Dimetil-tiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo



La síntesis de este compuesto requiere de la preparación del correspondiente precursor amina IIIF. Una forma posible de preparación de IIIF se describe en el esquema general anterior. De acuerdo con este esquema una (2-amino-etil)-tiourea opcionalmente protegida XV -halo-carbonilo en el es convertida en presencia de un compuesto correspondiente N1-tiazol-2-il-etano-1,2-diamina XVI. Finalmente, la desprotección conduce a IIIF. La tiourea XV inicial es conocida [R_3 = R_4 = H: CAS 331779-96-5] o puede derivarse en analogía a partir de la correspondiente diamina e isotiocianato de benzoilo.

Paso A]: éster terc-butílico del ácido [2-(4,5-Dimetil-tiazol-2-ilamino)-etil]-carbámico
Una solución de éster terc-butílico del ácido (2-tioureido-etil)-carbámico [CAS 331779-96-5] (3,6 g), 3-bromo-2-butanona (2,45 g), y DIPEA (5,5 ml) en etanol (100 ml) se agitó toda la noche a TA y se sometió a reflujo 1 hora. La mezcla se concentró. Se añadió acetato de etilo. Las partes insolubles se filtraron y la solución restante se extrajo con salmuera. La fase orgánica se secó, evaporó y purificó mediante cromatografía flash proporcionando tras la cristalización 0,86 g de cristales blancos.
MS(ISP): 272,2 (MH^+).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,37 (s, 9H), 1,98 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 3,08 (dt, 2H), 3,16 (dt, 2H), 6,85 (t ancho, 1H), 7,13 (t ancho, 1H).

Paso B]: N1-(4,5-Dimetil-tiazol-2-il)-etano-1,2-diamina
Una solución de éster terc-butílico del ácido [2-(4,5-dimetil-tiazol-2-ilamino)-etil]-carbámico (2,71 g) en cloruro de metileno (50 ml) se trató con TFA (5 ml) toda la noche a TA y 1 hora a 60°C. El solvente se evaporó. Se añadieron acetato de etilo y 1N HCl. La fase acuosa separada se extrajo bajo condiciones básicas con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó proporcionando 0,42 g de un aceite amarillo claro.
MS(ISP): 172,2 (MH^+).
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 2,11 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,93 (t, 2H), 3,28 (t, 2H).

Paso C]: *(2S)*-1-{[2-(4,5-Dimetil-tiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se obtuvo a partir N1-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-etano-1,2-diamina (0,40 g) y IIA (0,13 g) siguiendo el procedimiento resaltado en el ejemplo 1 proporcionando 57 mg de un aceite amarillo claro.
MS(ISP): 308,2 (MH^+).
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 2,05-2,40 (m, 5H), 2,11 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,77 (dd, 1H), 5,36 (t ancho, 1H). (+ Rotámero)

Ejemplo 48)
(2S)-1-({2-[4-(4-Ciano-fenil)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro
Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 47, pasos A] al C] empezando a partir del éster terc-butílico del ácido (2-tioureido-etil)-carbámico [CAS 331779-96-5], 4-cianofenacil bromuro [CAS 20099-89-2] y IIA. El residuo obtenido mediante cromatografía flash se disolvió en dioxano y se precipitó mediante tratamiento con HCl en dioxano proporcionando un polvo.
MS(ISP): 381,3 (MH^+).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 2,04 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,70 (t, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,84 (dd, 1H), 7,15 (s ancho, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,84 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 8,10 (s ancho, 1H), 9,29 (t ancho, 2H). (+ Rotámero)

Ejemplo 49)
1-({2-[4-(4-Ciano-fenil)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina
Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 47, pasos A] al C] empezando a partir de éster terc-butílico del ácido (2-tioureido-etil)-carbámico [CAS 331779-96-5], bromuro de 4-cianofenacilo [CAS 20099-89-2] y IIC. Se aisló como su amina libre, como un aceite amarillo claro.

MS(ISP): 356,3 (MH^+).

Ejemplo 50)

(2S)-1-({2-[4-(4-Metoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo

Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 47, pasos A] al C] empezando a partir de éster terc-butílico del ácido (2-tioureido-etil)-carbámico [CAS 331779-96-5], bromuro de 4-metoxifenacilo [2632-13-5] y IIA. Se aisló como su amina libre, como un cristal amarillo claro.

MS (ISP): 386,3 (MH^+).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): 2,05-2,40 (m, 5H), 2,97 (m, 2H), 3,32-3,80 (m, 6H), 3,83 (s, 3H), 4,78 (dd, 1H), 5,74 (t ancho, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,91 (m, 2H), 7,73 (m, 2H). (+ Rotámero)

Ejemplo 51)

(2S)-1-({2-[4-(3-Fenil-isoxazol-5-il)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo

Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 47, pasos A] al C] empezando a partir de éster terc-butílico del ácido (2-tioureido-etil)-carbámico [CAS 331779-96-5], 2-bromo-1-(3-fenilisoxazol-5-il)etan-1-ona [CAS 14731-14-7] y IIA. Se aisló como su amina libre, como un aceite marrón claro.

MS (ISP): 423,3 (MH^+).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): 2,08-2,35 (m, 5H), 2,94 (m, 1H), 3,32-3,80 (m, 7H), 4,78 (dd, 1H), 6,04 (t ancho, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,85 (m, 2H). (+ Rotámero)

Ejemplo 52)

(2S)-1-{[2-(5-Metil-2-fenil-tiazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo

Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 31 (pasos A] y C] como se resalta en el ejemplo 31 y Paso B] de acuerdo con el ejemplo 33) empezando a partir de 2-(5-metil-2-fenil-tiazol-4-il)-etanol [CAS 175136-30-8, disponible comercialmente]. El compuesto se obtuvo como un aceite amarillo claro.

MS (ISP): 355,2 (MH^+).

Ejemplo 53)

(2S)-1-({2-[2-(3-Metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 31 empezando a partir de 2-[2-(3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol. El material de partida puede prepararse a partir de 3-metil-benzamida [CAS 618-47-3, disponible comercialmente] y metil-4-bromo-3-oxopentanoato con 4-fluoro-benzamida como se ha descrito en Collins, J. L. *et al. J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5037-5054. Pasos A] al C] proporcionando un aceite marrón.

MS (ISP): 353,2 (MH^+).

Ejemplo 54)

(2S)-1-({2-[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 31 empezando a partir 2-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol. El material de partida puede prepararse a partir 3,5-dimetoxi-benzamida [CAS 17213-58-0, disponible comercialmente] y metil-4-bromo-3-oxopentanoato con 4-fluoro-benzamida como se ha descrito en Collins, J. L. *et al. J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5037-5054. Pasos A] al C] proporcionando una goma marrón.

MS (ISP): 399,5 (MH^+).

Ejemplo 55)

(2S)-1-({2-[2-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 31 empezando a partir de 2-[2-(3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etanol. El material de partida puede prepararse a partir de 4-fluoro-3-metil-benzamida [CAS 261945-92-0, disponible comercialmente] y metil-4-bromo-3-oxopentanoato con 4-fluoro-benzamida como se ha descrito en Collins, J. L. *et al. J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5037-5054. Pasos A] al C] proporcionando a aceite amarillo.

MS (ISP): 371,3 (MH^+).

Ejemplo 56)

(2S)-1-({2-[2-(3-Metil-fenil)-5-metil-tiazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 31 (pasos A] y C] como se resalta en el ejemplo 31 y Paso B] de acuerdo con el ejemplo 33) empezando a partir 2-[2-(3-metil-fenil)-5-metil-tiazol-4-il]-etanol. Este material de partida puede prepararse a partir de 3-metil-benzotioamida [CAS 2362-63-2, disponible comercialmente] y metil-4-bromo-3-oxopentanoato con 4-fluoro-benzamida como se ha descrito en Collins, J. L. *et al. J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5037-5054. El compuesto se obtuvo como un aceite amarillo.

MS (ISP): 369,2 (MH^+).

Ejemplo 57)

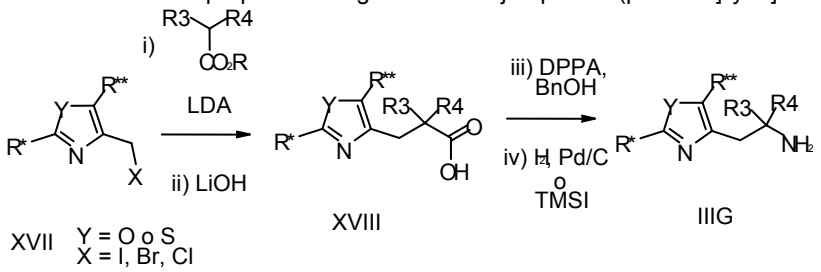
(2S)-1-({2-[2-(2-Etil-piridin-4-il)-5-metil-tiazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 31 (pasos A] y C] como se resalta por ejemplo 31 y Paso B] de acuerdo con el ejemplo 33) empezando a partir de 2-[2-(2-etil-piridin-4-il)-5-metil-tiazol-4-il]-etanol. Este

material de partida puede prepararse a partir de 2-etil-4-piridinacarbotioamida [CAS 536-33-4, disponible comercialmente] y metil-4-bromo-3-oxopentanoato con 4-fluoro-benzamida como se ha descrito en Collins, J. L. *et al. J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5037-5054. El compuesto se obtuvo como una goma amarilla.
MS (ISP): 384,2 (MH^+).

Ejemplo 58)
(2S)-1-({2-[5-Metil-2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 31 (pasos A] y C] como se resalta por ejemplo 31 y Paso B] de acuerdo con el ejemplo 33) empezando a partir 2-[5-metil-2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-etanol. Este material de partida puede prepararse a partir 5-trifluorometil-2-piridinacarbotioamida [CAS 175277-51-7, disponible comercialmente] y metil-4-bromo-3-oxopentanoato con 4-fluoro-benzamida como se ha descrito en Collins, J. L. *et al. J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5037-5054. El compuesto se obtuvo como una goma amarilla.
MS (ISP): 424,3 (MH^+).

Ejemplo 59)
(2S)-1-({2-[5-Metil-2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 31 (pasos A] y C] como se resalta por ejemplo 31 y



Paso B] de acuerdo con el ejemplo 33) empezando a partir de 2-[5-metil-2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-etanol. Este material de partida puede prepararse a partir de 2-metil-5-piridinacarbotioamida [CAS 175277-57-3, disponible comercialmente] y metil-4-bromo-3-oxopentanoato con 4-fluoro-benzamida como se ha descrito en Collins, J. L. *et al. J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5037-5054. El compuesto se obtuvo como una goma amarilla.
MS (ISP): 370,3 (MH^+).

Ejemplo 60)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo

Para la síntesis de este compuesto, es necesaria la preparación del correspondiente precursor de amina IIIG. Una secuencia sintética posible se describe en el esquema general anterior que comienza con el halometilo oxazol apropiado sustituido o tiazol derivado XVII. La éster alquilación i) y subsiguiente saponificación ii) proporcionando el ácido intermediario XVIII. Este se sometió a una reorganización de Curtius iii) que puede ser conducida mediante difenilfosforil azida. Una desprotección final Paso iv) acabó en la formación de la amina IIIG como una base libre o su sal. Los materiales de partida XVII son conocidos o se prepararon análogamente a lo descrito en los procedimientos descritos en WO 01/19805 A1, US 545531, *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 2050-2057 y *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 419-420.
Paso A]: ácido 2,2-Dimetil-3-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-propiónico
Se añadió gota a gota n-butil litio (1,6M en hexano, 5,05 ml) a una solución de diisopropilamina (1,16 ml) en THF (30 ml) a 0°C bajo argón. La mezcla resultante se agitó durante otros 15 minutos antes de enfriarse hasta –78°C y se añadió gota a gota una solución de metil isobutirato (0,84 ml) en THF (3 ml). Tras completar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0°C y entonces se enfrió de nuevo hasta –78°C. A esta temperatura se añadió una solución de 4-clorometil-5-metil-2-fenil-oxazol [CAS 103788-61-0, disponible comercialmente] (1,17g) en THF (6 ml) y DMPU (7,7 ml). La agitación se mantuvo durante otros 30 minutos antes de añadir una solución saturada de NH_4Cl (1 ml). Entonces se eliminó el THF al vacío y se añadió agua al residuo restante. La mezcla se extrajo con éter y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron ($MgSO_4$). Tras la evaporación del solvente se disolvió el producto de alquilación bruto(1,46 g) en THF (20 ml) y se añadió una solución de LiOH (1M, 14,5 ml). La mezcla de reacción se agitó toda la noche, se concentró y se lavó con éter. Entonces se ajustó el pH a 1 mediante adición de HCl 3N y la suspensión resultante se extrajo con éter. Finalmente los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó al vacío. El producto se obtuvo como un sólido blanco (1,33 g).
MS (ISP): 260,2 (MH^+).

Paso B]: 1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamina
El ácido derivado se preparó de acuerdo con el paso A] (1,32 g) se resuspendió en tolueno y se añadió trietilamina

(0,71 ml). Tras 15 min se añadió difenilfosforil azida (1,1 ml) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. Después se añadió alcohol bencílico (0,79 ml) y se calentó de forma continuada toda la noche.

La mezcla se dejó enfriar entonces a TA, se diluyó con éter y se lavó con una solución de ácido cítrico (0,5M), una solución de $KHCO_3$ saturado y salmuera y se secó ($MgSO_4$). Tras la evaporación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo 7:1). El producto de reorganización puro se disolvió entonces en etanol (37 ml), se añadió paladio sobre carbono (10%, 20 mg) y el recipiente de reacción se cargó con hidrógeno. Tras 24 horas el catalizador se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El producto se obtuvo como un líquido amarillo claro (0,74 g).
MS (ISP): 231,2 (MH^+).

Paso C]: *(2S)*-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se obtuvo a partir del derivado amina preparado de acuerdo con el Paso B] (0,74 g) y IIA (0,18 g) siguiendo el procedimiento resaltado en el ejemplo 1. La cromatografía final (CH_2Cl_2/MeOH 9:1) proporcionó una goma amarilla clara (0,36 g).
MS (ISP): 367,3 (MH^+).

Ejemplo 61)
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[2-(3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 60, pasos A] al C] empezando a partir de 4-clorometil-5-metil-2-(3-metil-fenil)-oxazol e isobutirato de metilo. El material de partida puede prepararse a partir de 3-metilbenzaldehído y oxima de 2,3-butanodiona como se ha descrito para el benzaldehído en *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 2050-2057. Se obtuvo como una goma amarilla.
MS (ISP): 381,3 (MH^+).

Ejemplo 62)
(2S)-1-{[1-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-ciclopentilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 60, pasos A] al C] empezando a partir de 4-clorometil-5-metil-2-fenil-oxazol [CAS 103788-61-0, disponible comercialmente] y metil ciclopentanocarboxilato. Se obtuvo como una goma incolora.
MS (ISP): 393,2 (MH^+).

Ejemplo 63)
(2S)-1-{[1-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-ciclobutilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 60, pasos A] al C] empezando a partir 4-clorometil-5-metil-2-fenil-oxazol [CAS 103788-61-0, disponible comercialmente] y etil ciclobutanocarboxilato. Se obtuvo como un aceite amarillo.
MS (ISP): 379,3 (MH^+).

Ejemplo 64)
(2S)-1-{[1-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-ciclopropilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 60, pasos A] al C] empezando a partir de 4-clorometil-5-metil-2-fenil-oxazol [CAS 103788-61-0, disponible comercialmente] y ciclopropanocarboxilato terc-butílico. Se obtuvo como una goma amarilla.
MS (ISP): 365,2 (MH^+).

Ejemplo 65)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-fenil-tiazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 60, pasos A] al C] empezando a partir de 4-bromometil-5-metil-2-fenil-tiazol [CAS 329977-09-5] y isobutirato de metilo. Se obtuvo como un sólido amarillo.
MS (ISP): 384,3 (MH^+).

Ejemplo 66)
(2S)-1-{[1-(5-Metil-2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-ciclopentilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 60, pasos A] al C] empezando a partir de 4-bromometil-5-metil-2-fenil-tiazol [CAS 329977-09-5] y metil ciclopentanecarboxilato. Se obtuvo como un aceite amarillo claro.
MS (ISP): 409,2 (MH^+).

Ejemplo 67)
(2S)-1-{[1-(5-Metil-2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-ciclobutilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 60, pasos A] al C] empezando a partir de 4-bromometil-5-metil-2-fenil-tiazol [CAS 329977-09-5] y etil ciclobutanocarboxilato. Se obtuvo como una goma amarilla clara.
MS (ISP): 395,3 (MH^+).

Ejemplo 68)

(2S)-1-({2-[2-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 60, pasos A] al C] empezando a partir 4-clorometil-5-metil-2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-oxazol e isobutirato de metilo. El material de partida puede prepararse a partir de 4-fluoro-3-metilbenzaldehído y oxima de 2,3-butanodiona como se ha descrito para el benzaldehído en *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 2050-2057. Se obtuvo como un sólido amarillo.
MS (ISP): 399,4 (MH^+).

Ejemplo 69)
(2S)-1-({2-[2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 60 empezando a partir de 4-clorometil-5-metil-2-(3-cloro-fenil)-oxazol y isobutirato de metilo. El material de partida puede prepararse a partir de 3-metilbenzaldehído y oxima de 2,3-butanodiona como se ha descrito para el benzaldehído en *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 2050-2057. Los Pasos A] y C] se realizaron como se resalta en el ejemplo 60 pero la desprotección de la amina del

Paso B] se realizó de forma alternativa:
Se disolvieron ácido {2-[2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1,1-dimetil-etil}-carbámico (0,95 g) y yoduro sódico (0,85 g) en acetonitrilo (10 ml) y se añadió lentamente trimetilclorosilano. La mezcla de reacción se agitó toda la noche, se concentró al vacío y el residuo restante se purificó mediante cromatografía (CH_2Cl_2/MeOH 9:1 a 4:1).

El compuesto del título (275 mg) se obtuvo como un sólido marrón oscuro como su sal de hidroyoduro.
MS (ISP): 265,2 (MH^+) y 267,3 (MH^+).

Tras el Paso C] el compuesto del título se obtuvo como una espuma blanca apagada.
MS (ISP): 401,3 (MH^+) y 403,3 (MH^+).

Ejemplo 70)
(2S)-1-({2-[2-(2-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 60 empezando a partir de 4-clorometil-5-metil-2-(2-cloro-fenil)-oxazol e isobutirato de metilo. El material de partida puede prepararse a partir de 3-metilbenzaldehído y oxima de 2,3-butanodiona como se ha descrito para el benzaldehído en *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 2050-2057. Los Pasos A] y C] se realizaron como se resaltan en ejemplo 60, el Paso B] se realizó de acuerdo con el ejemplo 69. El compuesto se obtuvo como una espuma marrón clara.
MS (ISP): 401,4 (MH^+) y 403,3 (MH^+).

Ejemplo 71)
(2S)-1-({1-[2-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-ciclopropilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 60, pasos A] al C] empezando a partir de 4-clorometil-5-metil-2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-oxazol y terc-butil ciclopropanocarboxilato. El material de partida puede prepararse a partir de 4-fluoro-3-metilbenzaldehído y oxima de 2,3-butanodiona como se ha descrito para el benzaldehído en *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 2050-2057. El compuesto del título se obtuvo como una goma blanca.
MS (ISP): 397,3 (MH^+).

Ejemplo 72)
(2S)-1-({1-[2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-ciclopropilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 60 empezando a partir de 4-clorometil-5-metil-2-(3-cloro-fenil)-oxazol y terc-butil ciclopropanocarboxilato. El material de partida puede prepararse a partir de 3-metilbenzaldehído y oxima de 2,3-butanodiona como se ha descrito para el benzaldehído en *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 2050-2057. Los Pasos A] y C] se realizaron como se resalta en el ejemplo 60, el Paso B] se realizó de acuerdo con el ejemplo 69. El compuesto del título se obtuvo como una goma marrón.
MS (ISP): 399,3 (MH^+) y 401,3 (MH^+).

Ejemplo 73)
(2S)-1-({1-[2-(2-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-ciclopropilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 60 empezando a partir de 4-clorometil-5-metil-2-(2-cloro-fenil)-oxazol y terc-butil ciclopropanocarboxilato. El material de partida puede prepararse a partir de 3-metilbenzaldehído y oxima de 2,3-butanodiona como se ha descrito para el benzaldehído en *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 2050-2057. Los Pasos A] y C] se realizaron como se resalta en el ejemplo 60, el Paso B] se realizó de acuerdo con el ejemplo 69. El compuesto del título se obtuvo como una goma marrón clara.
MS (ISP): 399,3 (MH^+) y 401,4 (MH^+).

Ejemplo 74)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 60, pasos A] al C] empezando a partir de 4-clorometil-2-fenil-oxazol [CAS 30494-97-4] e isobutirato de metilo. Se obtuvo como un aceite amarillo claro.

MS (ISP): 353,2 (MH^+).

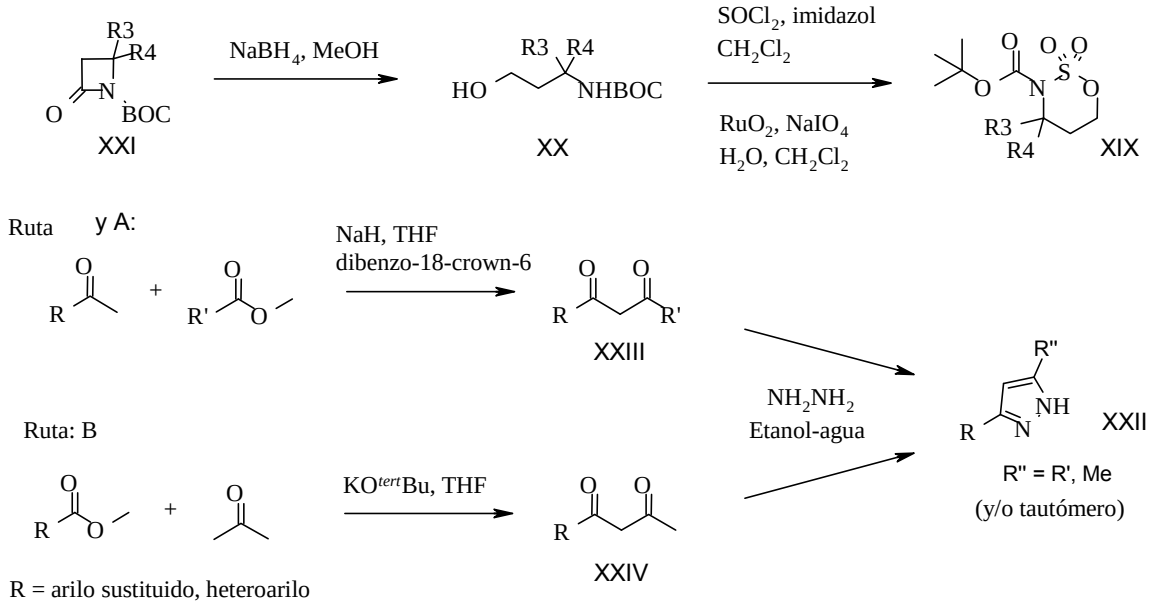
Ejemplo 75)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(2-fenil-tiazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 60, pasos A] al C] empezando a partir de 4-clorometil-2-fenil-tiazol [CAS 4771-13-7, disponible comercialmente] e isobutirato de metilo. Se obtuvo como un aceite amarillo claro.
MS (ISP): 369,2 (MH^+).

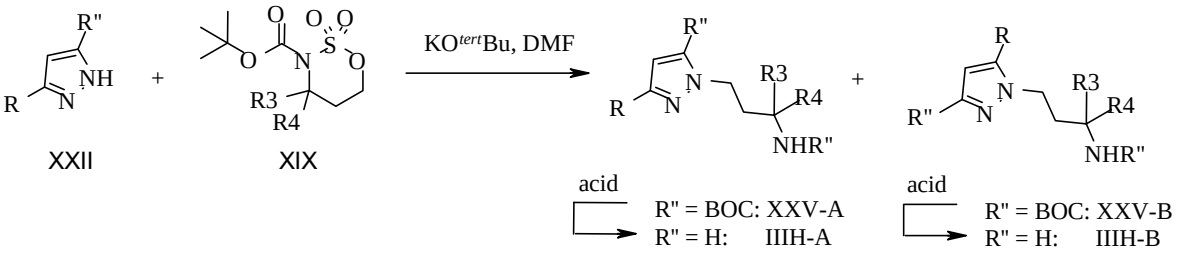
Ejemplo 76)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(2-morfolin-4-il-tiazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 60 empezando a partir de 4-(clorometil)-2-(4-morfolinil)-tiazol [CAS 172649-58-0] e isobutirato de metilo. Los Pasos A] y C] se realizaron como se resalta en el ejemplo 60, el Paso B] se realizó de acuerdo con el ejemplo 69. El compuesto se obtuvo como una goma amarilla clara.
MS (ISP): 378,3 (MH^+).

Ejemplo 77)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(2-piperidin-1-il-tiazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo 60 empezando a partir de 4-(clorometil)-2-(1-piperidinil)-tiazol e isobutirato de metilo. El material de partida puede prepararse como se ha descrito para el 4-(clorometil)-2-(4-morfolinil)-tiazol en US 545531. Los Pasos A] y C] se realizaron como se resalta en el ejemplo 60, el Paso B] se realizó de acuerdo con el ejemplo 69. El compuesto se obtuvo como una goma marrón.
MS (ISP): 376,3 (MH^+).

Ejemplo 78)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-fenil-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal del ácido metanosulfónico
La síntesis de este tipo de compuesto requiere la preparación de los reactivos de 6 miembros de sulfimidato XIX hasta ahora desconocidos para la preparación de precursores amina IIIH - IIIL. En general, un 3-aminopropan-1-ol XX BOC protegido (pej. realizado mediante reducción a partir de azetidinona XXI) es ciclado con $SOCl_2$ en presencia de imidazol. El intermediario no se aísla normalmente pero es subsecuentemente oxidado en los derivados BOC protegidos de ácido sulfónico XIX. Como los sulfimidatos de 5 miembros IV, estos compuestos son agentes alquilantes versátiles que reaccionan fácilmente con una variedad de nucleófilos basados en nitrógeno y carbono.

Los derivados de pirazol XXII utilizados para los ejemplos 78 – 97 están disponibles comercialmente o pueden obtenerse por las vías A o B descritas en la literatura involucrando las 1,3-dicetonas XXIII y XXIV como intermediarios sintéticos. Si los pirazoles XXII se tratan con bases fuertes como *terc*-butóxido potásico- (KOtercBu) o similares seguido de un sulfimidato XIX, se obtienen los productos N-alquilados XXV-A y XXV-B (mezcla de regioisoméros). Normalmente, un regioisómero XXV-A puede aislarse en grandes cantidades. El tratamiento de estas aminas BOC protegidas con ácidos como TFA o similares resulta en la liberación de estas aminas libres IIIH-A y IIIH-B que son utilizadas en la reacción de acoplamiento con IIA para proporcionar cianopirrolidinas I.





Paso A]: éster terc-butílico del ácido (3-Hidroxi-1,1-dimetil-propil)-carbámico
4,4-Dimetil-1-*terc*-butiloxicarbonil-azetidin-2-ona (32,5 g, se sintetizó de acuerdo con Schoen *et al.*, *J. Med. Chem.* **1994**, *37* (7), 897) se disolvió en metanol (450 ml). La solución se enfrió hasta 0° mediante un baño de hielo y se trató con borohidruro sódico (18,3 g, 6 porciones durante 45 minutos). La mezcla se dejó agitar durante 3 horas a 0°, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otros 60 min. La mezcla de reacción se vertió entonces en una mezcla de hielo, agua y solución sat. De NH_4Cl y se extrajo con éter. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El aceite residual se purificó mediante cromatografía flash (gradiente de hexanos en acetato de etilo: 7/3 a 1/1). Las fracciones que contienen el producto se combinaron, se evaporaron y se secaron al vacío para proporcionar un aceite incoloro (26,7 g).
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,32 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,88 (t, *J*=6,3Hz, 2H), 3,77 (t, *J*=6,2Hz, 2H), 4,86 (s ancho, 1H).

Paso B]: éster terc-butílico del ' -[1,2,3]oxatiazinano-3-carboxílico□ácido 4,4-Dimetil-2,2-dioxo-2
Se disolvió imidazol (53,6 g) en CH_2Cl_2 y se enfrió a 0° mediante un baño de hielo. Cloruro de tionilo (28,1 g) disuelto en 100 ml de CH_2Cl_2 abs. se añadió gota a gota y la mezcla resultante se dejó calentar a TA. La agitación fue continua durante 60 min a TA y luego la mezcla se enfrió hasta –78°C. Una solución de éster terc-butílico del ácido (3-hidroxi-1,1-dimetil-propil)-carbámico (26,7 g) en 150 ml CH_2Cl_2 se añadió durante un periodo de 50 min y la mezcla resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante 24 horas. El análisis por TLC confirmó el consumo completo del material de partida. La mezcla se filtró a través de dicalite y el filtro se lavó bien con CH_2Cl_2. La fase orgánica se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró en un volumen de aprox. 750 ml.
Se añadió una solución de $NaIO_4$ (61,2 g) en 620 ml de agua y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió Ru(IV)O_2 hidrato (1,23 g) y la suspensión negra se agitó durante 90 min a 0°C. Se calentó a TA y se dejó agitar durante otras 20 horas. La mezcla se filtró a través de dicalite y el filtrado se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y filtraron. El tratamiento del filtrado con carbón activado (6,9 g) durante 30 min eliminó todos los restos de Ru. La mezcla se filtró de nuevo y se evaporó para dar lugar a un aceite que se purificó mediante cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo 9:1 y luego 8:2) para dar lugar al producto deseado como un sólido incoloro (Rendimiento: 17,3 g).
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,53 (s, 9H), 1,63 (s, 6H), 2,29 (t, *J*=6,8Hz, 2H), 4,62 (t, *J*=6,8Hz, 2H)

Paso C]: éster terc-butílico del ácido [1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-fenil-pirazol-1-il)-propil]-carbámico
5-Metil-3-fenil-1*H*-pirazol (320 mg, preparado a partir de benzoilacetona e hidrazina de acuerdo con Ali *et al.*, *Pak. J. Sci. Ind. Res.* **1993,** *36* (12), 502) se disolvió en DMF (7 ml) y se enfrió hasta 0°C con un baño de hielo. Se añadió *terc*-butóxido potásico (284 mg) en porciones y la mezcla se agitó durante 45 min a 0°C. Luego, se añadió éster terc-butílico del ácido '-[1,2,3]oxatiazinano-3-carboxílico (617 mg) en una 4,4-dimetil-2,2-dioxo-2 porción y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 20 horas a TA. Se añadió HCl (1N solución acuosa, 10 ml) y la agitación fue continua durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con éter, se lavó con agua y salmuera (las fases acuosas se re-extrajeron dos veces con éter), se secó y evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (0 a 15% gradiente de CH_3CN en CH_2Cl_2) para dar lugar al producto deseado como una goma amarilla. Rendimiento: 545 mg. Un regioisómero presente en menores cantidades se eliminó en el paso de purificación cromatográfica.
MS (ISP): 344,5 (MH^+)

Paso D]: 1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-fenil-pirazol-1-il)-propilamina
El éster terc-butílico del ácido [1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-fenil-pirazol-1-il)-propil]-carbámico (540 mg) se trató con TFA/CH_2Cl_2 3:1 (20 ml) a 0 °C durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una mezcla de salmuera/ Na_2CO_3 sat. y salmuera, se secó y se evaporó para dar lugar a un aceite bruto. Éste se purificó mediante cromatografía flash (5% a 40% gradiente de MeOH en CH_2Cl_2, 0,5% contenido de NH_4OH) para dar lugar al compuesto del título (349 mg) como una goma amarilla.
MS (ISP): 244,5 (MH^+)

Paso E]: (*2S*)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-fenil-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-fenil-pirazol-1-il)-propilamina (344 mg) se disolvió en DMF seco (7 ml) bajo argón y se añadió hidróxido cálcico (95 mg). Una solución de 222 mg de (*S*)-1-(2-cloro-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo (IIA) en DMF (7 ml) se añadió al cabo de 5 horas mediante una jeringuilla de émbolo y la mezcla turbia resultante se dejó agitar durante 3 días. La mezcla se vertió en NaOH 1N y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con NaOH 1N y salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un gradiente de MeOH en CH_2Cl_2 (0 a 15%) para dar lugar al compuesto del título como una base libre (281 mg). Para la formación de la sal, se disolvieron 92 mg de este material en *terc*-butilmetil éter abs. (6 ml). A esta solución se añadió ácido metanosulfónico (2,42 ml, 0,1 M en *terc*-butilmetil éter) gota a gota. La suspensión resultante se agitó a TA durante 30 min y luego se filtró. El compuesto del título así obtenido se secó al vacío. Rendimiento: 101 mg.
MS (ISP): 380,5 (MH^+, base libre).

Ejemplo 79)
(*2S*)-1-{[3-(5-Metil-3-fenil-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Paso A]: éster terc-butílico del ácido 2,2-Dioxo-2λ '-[1,2,3]oxatiazinano-3-carboxílico
Este compuesto se preparó como se ha descrito previamente para éster terc-butílico del ácido 4,4-Dimetil-δ2,2-dioxo-2λ' [1,2,3]oxatiazinano-3-carboxílico (ejemplo 78, Paso -2 B]) a partir de éster terc-butílico del ácido (3-hidroxi-propil)-carbámico (10 g). El sulfimidato deseado se obtuvo como una espuma incolora (11 g).
^{1}H-RMN(δ, $CDCl_3$): 1,54 (s, 9H), 2,09 (m, 2H), 4,01 (t, *J*=5,6Hz, 2H), 4,67 (t, *J*=6,0, 2H).

Pasos B] a D]: (*2S*)-1-{[3-(5-Metil-3-fenil-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 78, pasos C] a E] a partir 5-metil-3-fenil-1*H*-pirazol, éster terc-butílico del ácido 2,2-Dioxo-2λ' -[1,2,3]oxatiazinano-3-carboxílico y IIA como una sal de adición de ácido metanosulfónico.
MS (ISP): 352,4 (MH^+, base libre).

EJEMPLO 80)
(*2S*)-1-({1,1-Dimetil-3-[5-metil-3-(3-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-il]-propilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Paso A]: 5-Metil-3-(3-trifluorometil-fenil)-1*H*-pirazol
Acetato de etilo (2,45 ml) se añadió a THF (50 ml) y se trató con hidruro sódico (1,09 g, 60% dispersión en aceite) bajo argón. Una cantidad catalítica de etanol (2 gotas) se añadió seguidamente de dibenzo-18-crown-6 (90 mg) y se añadió 3-trifluorometilacetofenona (2,35 g) disuelto en THF (20 ml), durante un periodo de 20 min. La mezcla marrón se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió y vertió en agua. El pH se ajustó de 5 a 6 con HCl 2N y Na_2CO_3 2N, respectivamente. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para dar lugar al compuesto intermediario 1,3-dicarbonilo como un sólido naranja.

Este material se disolvió en etanol/agua 1:1 (50 ml) y se trató con hidrazina monohidrato (0,8 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas, se enfrió y vertió en agua. El pH se ajustó a 8-9 con una solución de Na_2CO_3 (2M) y la fase acuosa se extrajo entonces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron

y se evaporaron para dar lugar a un aceite bruto. Éste se purificó mediante cromatografía flash (gradiente de hexanos en acetato de etilo) para dar lugar al compuesto del título como un sólido amarillo claro (1,4 g).
MS (ISP): 227,2 (MH^+).

Pasos B] a D]: (*2S*)-1-({1,1-Dimetil-3-[5-metil-3-(3-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-il]-propilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 78, pasos C] a E] a partir de 5-metil-3-(3-trifluorometil-fenil)-1*H*-pirazol, éster terc-butílico del ácido 2,2-dioxo-2λ'-[1,2,3]oxatiazinano-3-carboxílico y IIA como una sal de adición del ácido metanosulfónico.
MS (ISP): 448,2 (MH^+, base libre).

EJEMPLO 81)
(2S)-1-({1,1-Dimetil-3-[5-metil-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-pirazol-1-il]-propilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 80, pasos A] a D] a partir 3-trifluorometoxiacetofenona, , éster terc-butílico del ácido 4,4-dimetil-2,2-dioxo-2λ'-[1,2,3]oxatiazinano-3-carboxílico y IIA como una sal de adición del ácido metanosulfónico.
MS (ISP): 464,4 (MH^+, base libre).

EJEMPLO 82)
(2S)-1-{[3-(5-Etil-3-fenil-pirazol-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 80, pasos A] a D] a partir de acetofenona, etil propionato, éster terc-butílico del ácido 4,4-dimetil-2,2-dioxo-2λ' -[1,2,3]oxatiazinano-3-carboxílico y IIA como una sal de adición del ácido metanosulfónico.
MS (ISP): 394,4 (MH^+, base libre).

EJEMPLO 83)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-piridin-3-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Paso A]: 3-(5-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-piridina
Este compuesto conocido en la literatura se preparó mediante el intermediario 1,3-dicarbonilo de acuerdo con los procedimientos modificados a partir de Ferenczi *et al.*, *Monatsh. Chem.* **1897**, *18*, 674 y Gough *et al.*, *J. Chem. Soc.* **1933**, 350: Se disolvió ácido metil nicotínico (20 g) en THF (250 ml) y se añadió acetona (39 ml). Se añadió *terc*-butóxido potásico sólido (18 g) en porciones durante 15 min y la suspensión amarilla resultante se calentó a reflujo durante 60 min. La mezcla se enfrió entonces y el solvente se evaporó al vacío para proporcionar un sólido marrón. Éste se disolvió en agua/etanol 1:1, se detuvo con ácido acético (13 ml) y se trató con hidrazina monohidrato (8,9 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante 60 min, se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para proporcionar un aceite naranja. Este material se trató con acetato de etilo/hexanos 1:1 (250 ml) hasta que se produjo la cristalización. La suspensión se agitó durante 30 min y luego se filtró para dar lugar al compuesto deseado como un sólido incoloro (13,4 g).
^{1}H-RMN(δ, $CDCl_3$): 2,74 (s, 3H), 6,41 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,99 (d, 1H).

Pasos B] a D]: (*2S*)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-piridin-3-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 78, pasos C] a E] a partir de 3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-piridina, éster terc-butílico del ácido 4,4-dimetil-2,2-dioxo-2λ'-[1,2,3]oxatiazinano-3-carboxílico y IIA como una sal de adición del ácido metanosulfónico.
MS (ISP): 381,4 (MH^+, base libre).

EJEMPLO 84)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(3-metil-5-piridin-3-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
El material de partida para esta síntesis fue éster terc-butílico del ácido [1,1-dimetil-3-(3-metil-5-piridin-3-il-pirazol-1-il)-propil]-carbámico, que se obtuvo como el regioisómero minoritario en la alquilación de 3-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-piridina con éster terc-butílico del ácido 4,4-dimetil-2,2-dioxo-2λ'-[1,2,3]oxatiazinano-3-carboxílico (ejemplo 83, Paso B]. El compuesto del título se obtuvo entonces análogamente al ejemplo 78, pasos D] y E] como una sal de adición del ácido metanosulfónico.
MS (ISP): 381,3 (MH^+, base libre).

EJEMPLO 85)
(2S)-1-({3-[3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-pirazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido

metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 80, pasos A] a D] a partir de 3-cloro-acetofenona, acetato de etilo, éster terc-butílico del ácido 4,4-dimetil-2,2-dioxo-2λ'-[1,2,3]oxatiazinano-3-carboxílico y IIA como una sal de adición del ácido metanosulfónico.
MS (ISP): 414,5 (MH^+, base libre).

EJEMPLO 86)
(2S)-1-({3-[3-(3,4-Dicloro-fenil)-5-metil-pirazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 80, pasos A] a D] a partir de 3,4-dicloro-acetofenona, acetato de etilo, éster terc-butílico del ácido 4,4-dimetil-2,2-dioxo-2λ'-[1,2,3]oxatiazinano-3-carboxílico y IIA como una sal de adición del ácido metanosulfónico.
MS (ISP): 448,4 (MH^+, base libre).

EJEMPLO 87)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(3-fenil-5-trifluorometil-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 78, pasos C] a E] a partir del 3-fenil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol disponible comercialmente, éster terc-butílico del ácido 4,4-dimetil-2,2-dioxo-2λ'-[1,2,3]oxatiazinano-3-carboxílico y IIA como una sal de adición del ácido metanosulfónico.
MS (ISP): 434,5 (MH^+, base libre).

EJEMPLO 88)
(2S)-1-{[3-(5-Isopropil-3-fenil-pirazol-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 80, pasos A] a D] a partir acetofenona, ácido 2-metil-propiónico, éster terc-butílico del ácido 4,4-dimetil-2,2-dioxo-2λ'-[1,2,3]oxatiazinano-3-carboxílico y IIA como una sal de adición del ácido metanosulfónico.
MS (ISP): 408,5 (MH^+, base libre).

EJEMPLO 89)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-tiofen-2-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 83, pasos A] a D] a partir de ácido metil tiofeno-2-carboxílico, acetona, éster terc-butílico del ácido 4,4-dimetil-2,2-dioxo-2λ'-[1,2,3]oxatiazinano-3-carboxílico y IIA como una salde adición del ácido metanosulfónico.
MS (ISP): 386,4 (MH^+, base libre).

EJEMPLO 90)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-piridin-4-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 83, pasos A] a D] a partir de ácido metil isonicotínico, acetona, éster terc-butílico del ácido 4,4-dimetil-2,2-dioxo-2λ'-[1,2,3]oxatiazinano-3-carboxílico y IIA como una sal de adición del ácido metanosulfónico.
MS (ISP): 381,4 (MH^+, base libre).

EJEMPLO 91)
(2S)-1-({1,1-Dimetil-3-[5-metil-3-(6-metil-piridin-3-il)-pirazol-1-il]-propilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 83, pasos A] a D] a partir de ácido metil 6-metilnicotínico, acetona, éster terc-butílico del ácido 4,4-dimetil-2,2-dioxo-2λ'-[1,2,3]oxatiazinano-3-carboxílico y IIA como una sal de adición del ácido metanosulfónico.
MS (ISP): 395,3 (MH^+, base libre).

EJEMPLO 92)
(2S)-1-{[3-(5-Ciclopropil-3-fenil-pirazol-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 80, pasos A] a D] a partir de acetofenona, ácido etil ciclopropanocarboxílico, éster terc-butílico del ácido 4,4-dimetil-2,2-dioxo-2λ'-[1,2,3]oxatiazinano-3-carboxílico y IIA como una sal de adición del ácido metanosulfónico.
MS (ISP): 406,4 (MH^+, base libre).

EJEMPLO 93)

(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-pirazin-2-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico

Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 83, pasos A] a D] a partir de ácido metil pirazinacarboxílico, acetona, éster terc-butílico del ácido 4,4-dimetil-2,2-dioxo-2λ'-[1,2,3]oxatiazinano-3-carboxílico y IIA como una sal de adición del ácido metanosulfónico.

MS (ISP): 382,3 (MH^+, base libre).

EJEMPLO 94)

(2S)-1-({3-[3-(5-Cloro-piridin-3-il)-5-metil-pirazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico

Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 83, pasos A] a D] a partir de ácido metil 3-cloropiridina-5-carboxílico (sintetizado a partir de ácido metil 3-cloropiridina-5-carboxílico de acuerdo con Meier *et al., Chem. Ber.* **1928**, *61*, 2211), acetona, éster terc-butílico del ácido 4,4-dimetil-2,2-dioxo-2λ'-[1,2,3]oxatiazinano-3-carboxílico y IIA como una sal de adición del ácido metanosulfónico.

MS (ISP): 415,4 (MH^+, base libre).

EJEMPLO 95)

(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-piridin-2-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico

Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 83, pasos A] a D] a partir de ácido metil piridina-2-carboxílico, acetona, éster terc-butílico del ácido 4,4-dimetil-2,2-dioxo-2λ'-[1,2,3]oxatiazinano-3-carboxílico y IIA como una sal de adición del ácido metanosulfónico.

MS (ISP): 381,3 (MH^+, base libre).

EJEMPLO 96)

(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(3-piridin-3-il-5-trifluorometil-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico

Paso A]: 3-(5-Trifluorometil-1*H*-pirazol-3-il)-piridina

Este compuesto conocido previamente en la literatura se obtuvo análogamente a Katsuiama *et al.*, *Synthesis* **1997**, 1321: 3-Acetil-piridina (1,21 g) se disolvió en benceno (10 ml) y terc-butóxido potásico (1,35 g) se añadió bajo argón. La suspensión se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota éster etílico del ácido trifluoroacético (1,43 ml). El color y la textura de la suspensión cambió en 10 min y la mezcla resultante se dejó agitar a TA durante 60 min. Se añadió agua (50 ml) y los sólidos se disolvieron. Se añadió acético ácido (2,5 ml) y se observó un precipitado amarillo. Se añadió acetato de etilo el material estaba parcialmente soluble en la fase orgánica. La fase acuosa clara se separó y la suspensión en la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se resuspendió en etanol/agua 1:1 (50 ml) y se trató con hidrazina monohidrato (0,61 ml). La solución se calentó a reflujo y gradualmente se clareó para convertirse en una solución clara. Se añadió ácido acético (2 ml) y el calentamiento continuó durante 5 h. La solución se enfrió entonces, se vertió en salmuera y se basificó con una solución saturada de Na_2CO_3. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para dar lugar a un producto bruto. Este sólido se trituró con éter (5 ml) durante 30 min y se filtró. El sólido resultante se secó al vacío. (Rendimiento: 1,4 g).

MS (ISP): 214,1 (MH^+).

Pasos B] a D]: (*2S*)-1-{[1,1-Dimetil-3-(3-piridin-3-il-5-trifluorometil-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico

Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 78, pasos C] a E] a partir de 3-(5-trifluorometil-1*H*-pirazol-3-il)-piridina (a partir de Paso A]), éster terc-butílico del ácido '-[1,2,3]oxatiazinano-3-carboxílico y IIA como una sal□4,4-dimetil-2,2-dioxo-2 de adición del ácido metanosulfónico.

MS (ISP): 435,4 (MH^+, base libre).

EJEMPLO 97)

(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(3-piridin-3-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico

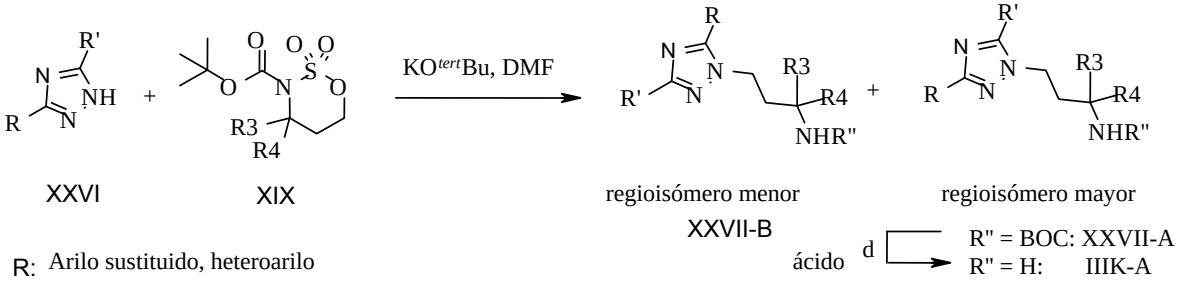
Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 78, pasos C] a D] a partir de 3-(1*H*-pirazol-3-il)-piridina (sintetizada de acuerdo con la literatura: Plate *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **1996,** *4* (2), 227 y Schunack, *Arch. Pharm.* **1973**, *306*, 934, 941), '-[1,2,3]oxatiazinano-3-carboxílico□éster terc-butílico del ácido 4,4-dimetil-2,2-dioxo-2 y IIA como una sal de adición del ácido metanosulfónico.

MS (ISP): 367,3 (MH^+, base libre).

EJEMPLO 98)

(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-piridin-3-il-[1,2,4]triazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido

metanosulfónico



La síntesis de este tipo de compuesto requiere de la preparación del correspondiente precursor amina IIIK. Este compuesto es accesible análogamente a la síntesis de las aminas tipo pirazol IIIH reemplazando los materiales de partida pirazol XXII con [1,2,4]triazoles XXVI. Los [1,2,4]triazoles XXVI utilizados en los ejemplos 98 – 100 están disponibles comercialmente, conocidos en la literatura o se prepararon análogamente a lo descrito en los procedimientos de la literatura. De forma similar, los regioisómeros (pej. XXVII-A y XXVII-B) pueden formarse en la alquilación de XXVI que son aislados individualmente, desprotegidos mediante tratamiento ácido para dar lugar a aminas IIIK. Las aminas IIIK son utilizadas subsecuentemente en el paso de acoplamiento final con IIA para dar lugar a cianopirrolidina I.

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 78, pasos C] a E] reemplazando 5-metil-3-fenil-1*H*-pirazol con 3-(5-metil-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina que es sintetizado de acuerdo con la literatura (Francis *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28* (43), 5133). El compuesto se obtuvo como una sal de adición del ácido metanosulfónico.
MS (ISP): 382,3 (MH^+, base libre).

EJEMPLO 99)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(3-piridin-3-il-5-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Paso A]: 3-(5-Trifluorometil-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina
Se disolvió hidrazina monohidrato (0,34 ml) en etanol (6 ml). Se añadió trifluoroacetato de etilo (0,83 ml) gota a gota durante un periodo de 15 min a 0°C y la mezcla resultante se dejó agitar durante 90 min a 0°C. La solución se concentró a alrededor del 20% del volumen inicial al vacío a 35°C y la hidrazida del ácido trifluoroacético obtenida por esta vía se utilizó sin más purificación.
Se resuspendió hidrocloruro de nicotinamidina (1,5 g) en etanol (8 ml) y se añadió lentamente una suspensión de metóxido sódico (514 mg) en 4 ml de etanol. La suspensión resultante se dejó agitar durante 60 min a TA y luego se filtró. Se añadió al filtrado la solución etanólica de hidracida del ácido trifluoroacético realizada previamente con jeringuilla y la jeringuilla se lavó con una pequeña cantidad de etanol. La solución resultante se dejó agitar a TA durante 4 días bajo argón. Una mezcla 1:1 de éter y hexanos (aprox. 25 ml) se añadió a la solución y el solvente se decantó a partir de un precipitado oleoso y se concentró al vacío para proporcionar *N*'-(imino-piridin-3-il-metil)-hidrazida del ácido trifluoroacético bruto (759 mg) como un semisólido.
Este material se trató análogamente a la literatura (Evans *et al.*, Patente Estadounidense 4,038,405, **1977**) con una solución 3N de NaOH (12 ml) bajo reflujo durante 1,5 h y la mezcla resultante se dejó agitar a TA toda la noche. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua fría y se secó al vacío. El residuo se trituró con hexanos (10 ml), se filtró y se secó para dar lugar al compuesto del título como un sólido incoloro (180 mg).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 7,35 (dd, *J*=7,6, 4,0Hz, 1H), 8,24 (dt, *J*=8,0, 2,0Hz, 1H), 8,41 (dd, *J*=4,8, 1,6Hz, 1H), 9,13 (d, J=1,6Hz, 1H); MS (ESI^-): 212,9 ($[M-H]^-$).

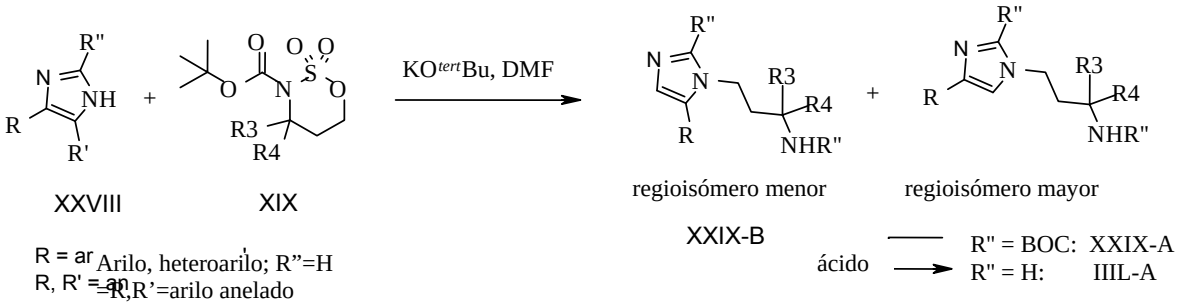
Pasos B] a E]: (*2S*)-1-{[1,1-Dimetil-3-(3-piridin-3-il-5-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 78, pasos C] a E] reemplazando 5-metil-3-fenil-1*H*-pirazol con 3-(5-trifluorometil-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina a partir del Paso A]. La cianopirrolidina deseada se obtuvo como una sal de adición del ácido metanosulfónico como un sólido higroscópico amarillo claro.
MS (ISP): 436,4 (MH^+, base libre).

EJEMPLO 100)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-pirazin-2-il-[1,2,4]triazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se realizó en analogía al ejemplo 78, pasos C] a E] reemplazando 5-metil-3-fenil-1*H*-pirazol con 2-(5-metil-1*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-pirazina. Este compuesto conocido en la literatura se preparó a partir de hidrazida del ácido carboxílico pirazina-2 (Reich *et al.*, J. Med. Chem. **1989**, *32* (11), 2474) en analogía a Francis *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28* (43), 5133. El compuesto del título se obtuvo como la base libre como un aceite incoloro.

MS (ISP): 383,3 (MH^+).

EJEMPLO 101)

(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(2-metil-benzoimidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo



La síntesis de este compuesto requiere la preparación del correspondiente precursor amina IIIL. Este compuesto es accesible en analogía a la síntesis de las aminas tipo pirazol IIIH reemplazando los materiales de partida pirazol XXII con imidazoles XXVIII. Los imidazoles XXVIII utilizados en los ejemplos 101 – 105 están disponibles comercialmente, conocidos en la literatura o preparados en analogía a los procedimientos descritos en la literatura. De forma similar, los regioisómeros (pej. XXIX-A y XXIX-B) pueden formarse en la alquilación de XXVIII que son aislados individualmente, desprotegidos por tratamiento ácido para proporcionar aminas IIIL. Las aminas IIIL son subsecuentemente utilizadas en el paso final de acoplamiento con IIA para producir cianopirrolidinas I.

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 78, pasos C] a E] reemplazando 5-metil-3-fenil-1*H*-pirazol con 2-metilbenzimidazol disponible comercialmente. El compuesto deseado se obtuvo como la amina libre como un cristal.

MS (ISP): 354,3 (MH^+).

EJEMPLO 102)

(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(2-metil-4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo

Paso A]: 3-(2-Metil-1*H*-imidazol-4-il)-piridina

Hidrobromuro de bromoacetilpiridina (1,0 g) e hidrocloruro de acetamidina (0,505 g) se suspendieron en metanol. *Terc*-butóxido potásico (1,0 g) se añadió en una porción - la mezcla se volvió ligeramente amarilla. La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 6 horas y se enfrió entonces y se filtró. El solvente se eliminó al *vacío* y el residuo se disolvió en $CHCl_3$ y se adsorbió en gel de sílice que se cargó en una columna de gel de sílice. La columna se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 90:10:1 y las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y evaporaron para proporcionar un aceite (79 mg).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$): 2,50 (s, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,93 (m, 1H).

Pasos B] a D]: (*2S*)-1-{[1,1-Dimetil-3-(2-metil-4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 78, pasos C] a E] reemplazando 5-metil-3-fenil-1*H*-pirazol con 3-(2-metil-1*H*-imidazol-4-il)-piridina obtenido en el Paso A]. El compuesto deseado se obtuvo como la amina libre como un cristal.

MS (ISP): 381,3 (MH^+).

EJEMPLO 103)

(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(4-fenil-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico

El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 78, pasos C] a E] reemplazando 5-metil-3-fenil-1*H*-pirazol con 4-fenil-1*H*-imidazol disponible comercialmente. El compuesto deseado se obtuvo como la sal de adición del ácido metanosulfónico.

MS (ISP): 366,2 (MH^+, base libre).

EJEMPLO 104)

(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(4-piridin-2-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico

Paso A] 2-(1*H*-Imidazol-4-il)-piridina

Este compuesto conocido en la literatura se realizó por una ruta alternativa en analogía a *Heterocycles* **1994**, *39* (1), 139: Tosilmetilisocianida (TOSMIC) (3,57 g) se suspendió en etanol (50 ml) y se añadió 2-picolinaldehído (2,0 g). Se añadió cianuro sódico (92 mg) en una porción a 15°C y la mezcla se dejó agitar hasta que la temperatura interna alcanzó los 26 °C y se obtuvo una solución clara. La mezcla se enfrió de nuevo a 15 °C y el derivado del

intermediario oxazolina precipitó. La suspensión se filtró y el intermediario sólido se lavó con éter/hexanos 1:1 y se secó al vacío (rendimiento: 4,77 g).

Este material se disolvió en NH_3 7M en metanol (125 ml) y se calentó a 100°C durante 24 h en un tubo sellado. La mezcla se enfrió, se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash para proporcionar el compuesto deseado como un aceite (1,56 g).
MS (ISP): 146,2 (MH^+).

Pasos B] a D]: (*2S*)-1-{[1,1-Dimetil-3-(4-piridin-2-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 78, pasos C] a E] reemplazando 5-metil-3-fenil-1*H*-pirazol con 2-(1*H*-imidazol-4-il)-piridina obtenida en el paso A]. El compuesto deseado se obtuvo como la sal de adición del ácido metanosulfónico.
MS (ISP): 367,3 (MH^+, base libre).

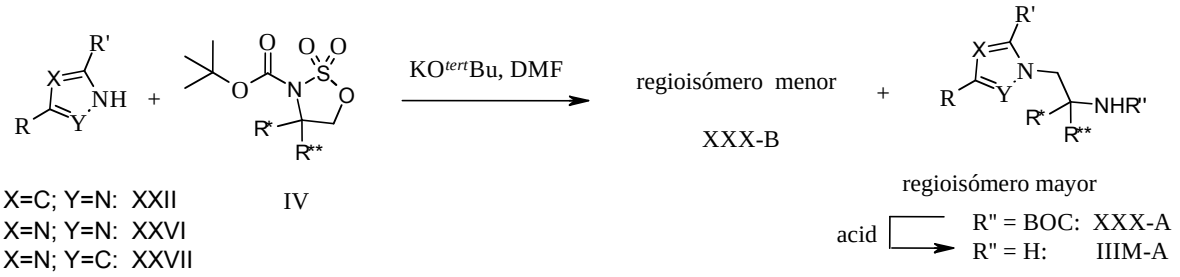
EJEMPLO 105)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo previo 104, pasos A] a D] a partir de piridina-3-carboxaldehído como el material de partida inicial. El compuesto deseado se obtuvo como una sal de adición del ácido metanosulfónico.
MS (ISP): 367,2 (MH^+, base libre).

EJEMPLO 106)
(*2S*)-1-[(*6R/S*)-(2-Metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-6-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Paso A]: 2-Metoxi-7,8-dihidro-5*H*-quinolin-6-ona oxima
2-Metoxi-7,8-dihidro-5*H*-quinolin-6-ona (246 mg, sintetizado de acuerdo con *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (15), 4636) se disolvió en etanol/agua 1:1 (14 ml) y acetato sódico (600 mg) y se añadió hidrocloruro de hidroxilamina (482 mg). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 4 horas hasta que el análisis TLC confirmó el consumo completo de la tetrahidroquinolinona inicial. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo, agua y NaOH 1N (pH > 10) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se lavó y se evaporó para proporcionar un producto crudo. Este se purificó por cromatografía flash (gradiente de acetato de etilo en hexanos, 20% al 50%) para proporcionar el producto deseado como una mezcla de (*E/Z*)-isómeros (232 mg) como un sólido amarillo.
Pf: 124-126°C. MS (ISP): 193,1 (MH^+).

Paso B] a C]: (*2S*)-1-[(*6R/S*)-(2-Metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-6-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico (mezcla de 2 diastereómeros)
Este compuesto se sintetizó como una mezcla de 2 diastereómeros en analogía al ejemplo 2, pasos A] a B] a partir de 2-metoxi-7,8-dihidro-5*H*-quinolin-6-ona ’-[1,2,3]oxatiazinano-3-carboxílico□oxima, éster terc-butílico del ácido 4,4-dimetil-2,2-dioxo-2 y IIA como una sal de adición del ácido metanosulfónico.
MS (ISP): 315,3 (MH^+, base libre).

EJEMPLO 107)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-ciano-2-metil-indol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 14 y ejemplo 78 (pasos C] a E]), respectivamente, a partir de 5-ciano-2-metil-indol, éster terc-butílico del ácido ’-[1,2,3]oxatiazinano-3-carboxílico y IIA.□4,4-dimetil-2,2-dioxo-2
MS (ISP): 378,4 (MH^+).

EJEMPLO 108)
(*2S*)-1-{[(*1S*)-1-Metil-2-(3-fenil-pirazol-1-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo



R = arilo sustituido, heteroarilo

La síntesis de este compuesto requiere la preparación de aminas IIIM, que pueden prepararse como se describe para los pirazoles IIIH, triazoles IIIK e imidazoles IIIL reemplazando sulfimidato XIX con sulfimidato IV. Los pirazoles iniciales XXII, [1,2,4]triazoles XXVI e imidazoles XXVIII usados en los ejemplos 108 – 112 están disponibles comercialmente, son conocidos o son preparados como se describe en los ejemplos previos o en los ejemplos individuales que siguen. Pueden formarse regioisómeros (pej. XXX-A) que son aislados individualmente, desprotegidos mediante tratamiento ácido para proporcionar aminas IIIM. Las aminas IIIM son subsecuentemente utilizadas en el paso final de acoplamiento con IIA para proporcionar cianopirrolidinas .El compuesto del título anterior se obtuvo en analogía al ejemplo 78, pasos C] a E] reemplazando [illegible] 3-fenil-1*H*-pirazol con 3-fenil-1*H*-pirazol disponible comercialmente y reemplazando sulfimidato XIX con IV [illegible] ácido [illegible] excepción, que el paso final de acoplamiento con IIA se realiza como se esribe en el ejemplo 1. El compuesto del título se obtuvo como la amina libre como un cristal.
MS (ISP): 338,3 (MH^+).

EJEMPLO 109)
(*2S*)-1-({(*1S*)-2-[3-(4-Metoxi-fenil)-pirazol-1-il]-1-metil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 78, pasos C] a E] reemplazando 5-metil-3-fenil-1*H*-pirazol con 3-(4-metoxi-fenil)-1*H*-pirazol disponible comercialmente y reemplazando sulfimidato XIX con IV y con la excepción, que el paso final de acoplamiento con IIA se realizó como se describe en el ejemplo 1. El compuesto del título se obtuvo como la amina libre como un cristal.
MS (ISP): 368,4 (MH^+).

EJEMPLO 110)
(*2S*)-1-({(*1S*)-2-[3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]-1-metil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 78, pasos C] a E] a partir de 3-(4-metoxi-fenil)-1*H*-[1,2,4]triazol (Hoggart *et al.*, *J. Chem. Soc.* **1950**, 1579 - sintetizado en analogía a Lin *et al.*, *J. Org. Chem.* **1979**, *44* (23), 4160, a partir de 4-metoxi-benzamida) reemplazando sulfimidato XIX con IV y con la excepción, que el paso final de acoplamiento con IIA se realizó como se describe en el ejemplo 1. El compuesto del título se obtuvo como la amina libre como un cristal.
MS (ISP): 369,4 (MH^+).

EJEMPLO 111)
(*2S*)-1-{[(*1S*)-1-Metil-2-(5-metil-3-fenil-[1,2,4]triazol-1-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 78, pasos C] a E] a partir de 5-metil-3-fenil-1*H*-[1,2,4]triazol (Francis *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*; (43), 5133) reemplazando sulfimidato XIX con IV y con la excepción, que el paso final de acoplamiento con IIA se realizó como se describe en el ejemplo 1. El compuesto del título se obtuvo como la amina libre como un cristal.
MS (ISP): 353,4 (MH^+).

Ejemplo 112)
(*2S*)-1-{[(*1S*)-1-Metil-2-(5-metil-3-fenil-pirazol-1-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se obtuvo en analogía al ejemplo 78, pasos C] a E] a partir de 5-metil-3-fenil-1*H*-pirazol reemplazando sulfimidato XIX con IV y con la excepción, que el paso final de acoplamiento con IIA se realizó como se describe en el ejemplo 1. El compuesto del título se obtuvo como la amina libre como un cristal.
MS (ISP): 352,4 (MH^+).

Ejemplo 113)
(*2S*)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-fenil-piridin-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,5-dibromopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido fenilbórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en

dioxano y precipitado por tratamiento con HCl en dioxano proporcionando un polvo blanco.
MS (ISP): 378,4 (MH+).

Ejemplo 114)
(2S)-1-({2-[5-(3-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,5-dibromopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido 3-metoxifenilbórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en THF y se precipitó por tratamiento con HCl en éter proporcionando un polvo blanco.
MS (ISP): 408,5 (MH+).

Ejemplo 115)
(2S)-1-({2-[5-(4-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,5-dibromopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido 4-cianofenilbórico y IIA.
El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en THF y se precipitó por tratamiento con HCl en éter proporcionando un polvo blanco.
MS (ISP): 403,6 (MH+).

Ejemplo 116)
(2S)-1-({2-[5-(2-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,5-dibromopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido 2-metoxifenilbórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en THF y se precipitó por tratamiento con HCl en éter proporcionando un polvo blanco.
MS (ISP): 408,5 (MH+).

Ejemplo 117)
(2S)-1-({2-[5-(3-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,5-dibromopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido 3-cianofenilbórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en THF y se precipitó por tratamiento con HCl en éter proporcionando un polvo blanco.
MS (ISP): 403,6 (MH+).

Ejemplo 118)
(2S)-1-({2-[5-(3-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,5-dibromopiridina, 1,2-diaminoetano, ácido 3-cianofenilbórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en THF y se precipitó por tratamiento con HCl en éter proporcionando un polvo blanco.
MS (ISP): 375,5 (MH+).

Ejemplo 119)
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[5-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,5-dibromopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido 3-(trifluorometil)-fenilbórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en terc-butil metil éter y se precipitó por tratamiento con ácido metanosulfónico proporcionando un polvo blanco.
MS (ISP): 446,4 (MH+).

Ejemplo 120)
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,5-dibromopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido 4-(trifluorometil)-fenilbórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en terc-butil metil éter y se precipitó por tratamiento con ácido metanosulfónico proporcionando un polvo blanco.
MS (ISP): 446,3 (MH+).

Ejemplo 121)

(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[5-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico

Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,5-dibromopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano, 2 ácido -(trifluorometil)-fenilbórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en terc-butil metil éter y se precipitó por tratamiento con ácido metanosulfónico proporcionando un polvo blanco.

MS (ISP): 446,3 (MH+).

Ejemplo 122)

(2S)-1-({2-[5-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico

Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,5-dibromopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido 3,5-bis(trifluorometil)-fenilbórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en terc-butil metil éter y se precipitó por tratamiento con ácido metanosulfónico proporcionando un polvo blanco.

MS (ISP): 514,3 (MH+).

Ejemplo 123)

(2S)-1-{[2-([3,3']Bipiridinil-6-ilamino)-1,1-dimetil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico

Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,5-dibromopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido piridina-3-bórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en terc-butil metil éter y acetato de etilo y se precipitó por tratamiento con ácido metanosulfónico proporcionando un polvo ligeramente amarillo.

MS (ISP): 377,3 (MH+).

Ejemplo 124)

(2S)-1-({2-[5-(2,4-Dimetoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico

Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,5-dibromopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido 2,4-dimetoxifenilbórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en terc-butil metil éter y acetato de etilo y se precipitó por tratamiento con ácido metanosulfónico proporcionando un polvo ligeramente amarillo.

MS (ISP): 438,5 (MH+).

Ejemplo 125)

(2S)-1-({2-[6-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro

Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,6-dibromopiridina, 1,2-diaminoetano, ácido 4-metoxifenilbórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en THF y se precipitó por tratamiento con HCl en éter proporcionando un polvo blanco.

MS (ISP): 380,5 (MH+).

Ejemplo 126)

(2S)-1-({2-[6-(4-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro

Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,6-dibromopiridina, 1,2-diaminoetano, ácido 4-cianofenilbórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en THF y se precipitó por tratamiento con HCl en éter proporcionando un polvo blanco.

MS (ISP): 375,5 (MH+).

Ejemplo 127)

(2S)-1-({2-[6-(3-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro

Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,6-dibromopiridina, 1,2-diaminoetano, ácido 3-metoxifenilbórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en THF y se precipitó por tratamiento con HCl en éter proporcionando un polvo blanco.

MS (ISP): 380,5 (MH+).

Ejemplo 128)

(2S)-1-({2-[6-(4-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro

Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,6-dibromopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido 4-cianofenilbórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en THF y se precipitó por tratamiento con HCl en éter proporcionando un polvo blanco.

MS (ISP): 403,6 (MH+).

Ejemplo 129)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(6-fenil-piridin-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,6-dibromopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido fenilbórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en THF y se precipitó por tratamiento con HCl en éter proporcionando un polvo blanco.
MS (ISP): 378,4 (MH+).

Ejemplo 130)
(2S)-1-({2-[6-(3-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,6-dibromopiridina, 1,2-diaminoetano, ácido 3-cianofenilbórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en dioxano y se precipitó por tratamiento con HCl en dioxano proporcionando un polvo blanco.
MS (ISP): 375,5 (MH+).

Ejemplo 131)
(2S)-1-({2-[6-(3-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,6-dibromopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido 3-metoxifenilbórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en THF y se precipitó por tratamiento con ácido metanosulfónico en acetato de etilo proporcionando un polvo blanco.
MS (ISP): 408,5 (MH+).

Ejemplo 132)
(2S)-1-({2-[6-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,6-dibromopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido 4-metoxifenilbórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en THF y se precipitó por tratamiento con ácido metanosulfónico en acetato de etilo proporcionando un polvo blanco.
MS (ISP): 408,4 (MH+).

Ejemplo 133)
(2S)-1-({2-[6-(2-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,6-dibromopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano, 2-metoxifenilbórico ácido y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en THF y se precipitó por tratamiento con ácido metanosulfónico en acetato de etilo proporcionando un polvo blanco.
MS (ISP): 408,4 (MH+).

Ejemplo 134)
(2S)-1-({2-[6-(2-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,6-dibromopiridina, 1,2-diaminoetano, 2-metoxifenilbórico ácido y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en THF y se precipitó por tratamiento con ácido metanosulfónico en terc-butil metil éter y acetato de etilo proporcionando un polvo blanco.
MS (ISP): 380,5 (MH+).

Ejemplo 135)
(2S)-1-({2-[6-(3-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,6-dibromopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido 3-cianofenilbórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en THF y se precipitó por tratamiento con ácido metanosulfónico en terc-butil metil éter y acetato de etilo proporcionando un polvo blanco.
MS (ISP): 403,5 (MH+).

Ejemplo 136)
(2S)-1-({2-[6-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,6-dibromopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido 3,5-bis(trifluorometil)-fenilbórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en THF y se precipitó por tratamiento con ácido metanosulfónico en acetato de etilo proporcionando un polvo blanco.
MS (ISP): 514,3 (MH+).

Ejemplo 137)
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,6-dibromopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido 4-trifluorometil-fenilbórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en THF y se precipitó por tratamiento con ácido metanosulfónico en acetato de etilo proporcionando un polvo blanco.
MS (ISP): 446,4 (MH+).

Ejemplo 138)
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,6-dibromopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido 2-trifluorometil-fenilbórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en terc-butil metil éter y se precipitó por tratamiento con ácido metanosulfónico proporcionando un polvo blanco.
MS (ISP): 446,4 (MH+).

Ejemplo 139)
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,6-dibromopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido 3-trifluorometil-fenilbórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en terc-butil metil éter y se precipitó por tratamiento con ácido metanosulfónico proporcionando un polvo blanco.
MS (ISP): 446,4 (MH+).

Ejemplo 140)
(2S)-1-{[2-([2,3']Bipiridinil-6-ilamino)-1,1-dimetil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,6-dibromopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido piridin-3-bórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en terc-butil metil éter y se precipitó por tratamiento con ácido metanosulfónico proporcionando un polvo blanco.
MS (ISP): 379,5 (MH+).

Ejemplo 141)
(2S)-1-({2-[6-(2,4-Dimetoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,6-dibromopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido 2,4-dimetoxifenilbórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en acetato de etilo y terc-butil metil éter y se precipitó por tratamiento con ácido metanosulfónico proporcionando un polvo blanco.
MS (ISP): 438,5 (MH+).

Ejemplo 142)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(6-m-tolil-piridin-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 2,6-dibromopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido 3-metilfenilbórico y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en acetato de etilo y terc-butil metil éter y se precipitó por tratamiento con ácido metanosulfónico proporcionando un polvo blanco.
MS (ISP): 392,3 (MH+).

Ejemplo 143)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-fenil-pirimidin-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 5-bromo-2-yodopirimidina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido fenilbórico y IIA. Se aisló como su amina libre, como un cristal ligeramente marrón.
MS (ISP): 379,5 (MH+).

Ejemplo 144)
(2S)-1-({2-[5-(3-Metoxi-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 5-bromo-2-

yodopirimidina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido 3-metoxifenilbórico y IIA. Se aisló como su amina libre, como una espuma ligeramente amarilla.
MS (ISP): 409,5 (MH+).

Ejemplo 145)
(2S)-1-({2-[5-(3-Ciano-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 5-bromo-2-yodopirimidina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido 3-cianofenilbórico y IIA. Se aisló como su amina libre, como una espuma ligeramente marrón.
MS (ISP): 404,5 (MH+).

Ejemplo 146)
(2S)-1-({2-[5-(4-Ciano-fenil)-pirimidin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se obtuvo en analogía al ejemplo 36, pasos A] a C] comenzando a partir de 5-bromo-2-yodopirimidina, 1,2-diamino-2-metilpropano, ácido 4-cianofenilbórico y IIA. Se aisló como su amina libre, como una espuma ligeramente amarilla.
MS (ISP): 404,5 (MH+).

Ejemplo 147)
(2S)-1-({2-[4-(2,4-Dimetoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se preparó en analogía al ejemplo 47, pasos A] a C] comenzando a partir de éster terc-butílico del ácido (2-tioureido-etil)-carbámico [CAS 331779-96-5], 2-bromo-2',4'-dimetoxiacetofenona y IIA. Se aisló como su amina libre, como un cristal amarillo claro.
MS (ISP): 416,4 (MH+).

Ejemplo 148)
(2S)-1-({2-[4-(2-Metoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se preparó en analogía al ejemplo 47, pasos A] a C] comenzando a partir de éster terc-butílico del ácido (2-tioureido-etil)-carbámico [CAS 331779-96-5], bromuro de 2-metoxifenacilo y IIA. Se aisló como su amina libre, como un cristal amarillo claro.
MS (ISP): 386,4 (MH+).

Ejemplo 149)
(2S)-1-{[2-(4-Fenil-tiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se preparó en analogía al ejemplo 47, pasos A] a C] comenzando a partir de éster terc-butílico del ácido (2-tioureido-etil)-carbámico [CAS 331779-96-5], 2-bromoacetofenona y IIA. Se aisló como su amina libre, como un cristal amarillo claro.
MS (ISP): 356,4 (MH+).

Ejemplo 150)
(2S)-1-({2-[4-(3-Metoxi-fenil)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se preparó en analogía al ejemplo 47, pasos A] a C] comenzando a partir de éster terc-butílico del ácido (2-tioureido-etil)-carbámico [CAS 331779-96-5], 2-bromo-3'-metoxiacetofenona y IIA. Se aisló como su amina libre, como un cristal amarillo claro.
MS (ISP): 386,4 (MH+).

Ejemplo 151)
(2S)-1-{[2-(8H-Indeno[1,2-d]tiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro
Este compuesto se preparó en analogía al ejemplo 47, pasos A] a C] comenzando a partir de éster terc-butílico del ácido (2-tioureido-etil)-carbámico [CAS 331779-96-5], 2-bromoindanona y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en dioxano y se precipitó por tratamiento con HCl en dioxano proporcionando un polvo amarillo claro.
MS (ISP): 368,3 (MH+).

Ejemplo 152)
(2S)-1-{[2-(5-Metil-4-fenil-tiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro
Este compuesto se preparó en analogía al ejemplo 47, pasos A] a C] comenzando a partir de éster terc-butílico del ácido (2-tioureido-etil)-carbámico [CAS 331779-96-5], 2-bromopropiofenona y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en dioxano y se precipitó por tratamiento con HCl en dioxano proporcionando un polvo blanco.
MS (ISP): 370,4 (MH+).

Ejemplo 153)
(2S)-1-{[2-(4,5-Difenil-tiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de hidrocloruro

Este compuesto se preparó en analogía al ejemplo 47, pasos A] a C] comenzando a partir de éster terc-butílico del ácido (2-tioureido-etil)-carbámico [CAS 331779-96-5], 2-bromo-2-fenilacetofenona y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en dioxano y se precipitó por tratamiento con HCl en dioxano proporcionando un polvo blanco.
MS (ISP): 432,4 (MH+).

Ejemplo 154)
(2S)-1-{[2-(4-Benzoil-tiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico
Este compuesto se preparó en analogía al ejemplo 47, pasos A] a C] comenzando a partir de éster terc-butílico del ácido (2-tioureido-etil)-carbámico [CAS 331779-96-5], 3-bromo-1-fenil-propano-1,2-diona y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en acetato de etilo y se precipitó por tratamiento con ácido metanosulfónico proporcionando un polvo blanco.
MS (ISP): 384,3 (MH+).

Ejemplo 155)
(2S)-1-({2-[4-(4-Fluoro-fenil)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se preparó en analogía al ejemplo 47, pasos A] a C] comenzando a partir de éster terc-butílico del ácido (2-tioureido-etil)-carbámico [CAS 331779-96-5], bromuro de 4-fluorofenacilo y IIA. Se aisló como su amina libre, como un cristal blanco.
MS (ISP): 374,4 (MH+).

Ejemplo 156)
(2S)-1-({2-[4-(4-Trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se preparó en analogía al ejemplo 47, pasos A] a C] comenzando a partir de éster terc-butílico del ácido (2-tioureido-etil)-carbámico [CAS 331779-96-5], bromuro de 4-(trifluorometil)fenacil y IIA. Se aisló como su amina libre, como una espuma blanca.
MS (ISP): 424,4 (MH+).

Ejemplo 157)
(2S)-1-{[2-(4-Piridin-2-il-tiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se preparó en analogía al ejemplo 47, pasos A] a C] comenzando a partir de éster terc-butílico del ácido (2-tioureido-etil)-carbámico [CAS 331779-96-5], 2-(bromoacetil)piridina y IIA. Se aisló como su amina libre, como un aceite incoloro.
MS (ISP): 357,3 (MH+).

Ejemplo 158)
(2S)-1-{[2-(4-Piridin-4-il-tiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se preparó en analogía al ejemplo 47, pasos A] a C] comenzando a partir de éster terc-butílico del ácido (2-tioureido-etil)-carbámico [CAS 331779-96-5], 4-(bromoacetil)piridina y IIA. Se aisló como su amina libre, como una espuma ligeramente amarilla.
MS (ISP): 357,3 (MH+).

Ejemplo 159)
(2S)-1-({2-[5-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se preparó en analogía al ejemplo 47, pasos A] a C] comenzando a partir de éster terc-butílico del ácido (2-tioureido-etil)-carbámico [CAS 331779-96-5], 2-bromo-1-(4-trifluorometilfenil)propan-1-ona y IIA. Se aisló como su amina libre, como una espuma ligeramente amarilla.
MS (ISP): 460,4 (MNa+), 438,4 (MH+).

Ejemplo 160)
(2S)-1-({2-[4-(4-Ciano-fenil)-5-metil-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se preparó en analogía al ejemplo 47, pasos A] a C] comenzando a partir de éster terc-butílico del ácido (2-tioureido-etil)-carbámico [CAS 331779-96-5], 4-(2-bromopropionil)-benzonitrilo y IIA. Se aisló como su amina libre, como una espuma ligeramente amarilla.
MS (ISP): 395,3 (MH+).

Ejemplo 161)
(2S)-1-{[2-(4-Piridin-3-il-tiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se preparó en analogía al ejemplo 47, pasos A] a C] comenzando a partir de éster terc-butílico del ácido (2-tioureido-etil)-carbámico [CAS 331779-96-5], 3-(bromoacetil)piridina y IIA. Se aisló como su amina libre, como un aceite ligeramente amarillo.
MS (ISP): 357,3 (MH+).

Ejemplo 162)

(2S)-1-({2-[4-(4-Ciano-fenil)-tiazol-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico

Este compuesto se preparó en analogía al ejemplo 47, pasos A] a C] comenzando a partir de éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-tioureido-etil)-carbámico, que se preparó como se describe a continuación, bromuro de 4-cianofenacilo y IIA. El residuo obtenido por cromatografía flash se disolvió en acetato de etilo y se precipitó por tratamiento con ácido metanosulfónico proporcionando un polvo blanco.

MS (ISP): 409,3 (MH+).

éster terc-butílico del ácido (1,1-Dimetil-2-tioureido-etil)-carbámico

Paso A]: éster terc-butílico del ácido [2-(3-Benzoil-tioureido)-1,1-dimetil-etil]-carbámico

Una solución de éster terc-butílico del ácido (2-amino-1,1-dimetil-etil)-carbámico [CAS 320581-09-7] (43,9 g) y benzoil isotiocianato (31,8 ml) en THF (400 ml) se agitó a 60° C toda la noche. La mezcla se concentró. Se añadieron pequeñas cantidades de tolueno. Las partes insolubles se filtraron y la solución restante se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. La cristalización del residuo obtenido en tolueno y hexano proporcionando 53,0 g de cristales blancos.

MS (ISP): 352,3 (MH+).

Paso B]: éster terc-butílico del ácido (1,1-Dimetil-2-tioureido-etil)-carbámico

Una solución de éster terc-butílico del ácido [2-(3-benzoil-tioureido)-1,1-dimetil-etil]-carbámico (53,0 g) y carbonato potásico (25,8 g) en MeOH (500ml) y H_2O (300 ml) se sometió a reflujo durante 3h. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. La cromatografía flash (tolueno/acetato de etilo 1:1) proporcionó 10,4 g de un polvo blanco.

MS (ISP): 248,2 (MH+).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,17 (s, 6H), 1,38 (s, 9H), 3,57 (d, 2H), 6,57 (s ancho, 1H), 7,11 (s ancho, 2H).

Ejemplo 163)

(2S)-1-{[2-(4,5,6,7-Tetrahidro-benzotiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo

Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 47, pasos A] al C] empezando a partir de éster terc-butílico del ácido (2-tioureido-etil)-carbámico [CAS 331779-96-5], 2-bromo-ciclohexanona y IIA. Se aisló como su amina libre, como una espuma amarilla.

MS (ISP): 334,2 (MH+).

Ejemplo 164)

(2S)-1-{[1,1-dimetil-2-(6-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico

Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 47, pasos A] al C] empezando a partir de éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-tioureido-etil)-carbámico (cf ejemplo 162), etil 3-bromo-4-oxo-1-piperidinacarboxilato [95629-02-0] y IIA. El residuo obtenido mediante cromatografía flash se disolvió en acetato de etilo y se precipitó mediante el tratamiento con ácido metanosulfónico y *terc*-butil metil éter proporcionando un polvo blanco.

MS (ISP): 435,5 (MH+).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,19 (t, 3H), 1,30 (s, 6H), 2,06 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 3,52 (m, 3H), 3,62 (m, 3H), 4,10 (q, 2H) y (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,85 (dd, 1H), 8,18 (s ancho, 1H), 9,09 (s ancho, 2H). (+ Rotámero)

Ejemplo 165)

(2S)-1-{[1,1-dimetil-2-(6-acetil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico

Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 47, pasos A] al C] empezando a partir de éster terc-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-tioureido-etil)-carbámico (cf ejemplo 162), ácido 1-piperidincarboxílico, 3-bromo-4-oxo-, 1,1-dimetiletil éster [188869-05-8] y IIA, en donde la 2-metil-N^1-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-propano-1,2-diamina obtenida en el Paso B] se convirtió a 1-[2-(2-amino-2-metil-propilamino)-6,7-dihidro-4*H*-tiazolo[5,4-*c*]piridin-5-il]-etanona como se ha descrito anteriormente. Este compuesto se utilizó en el Paso C]. El residuo obtenido mediante cromatografía flash en el Paso C] se disolvió en *terc*-butil metil éter y se precipitó mediante tratamiento con ácido metanosulfónico proporcionando un polvo ligeramente amarillo.

MS (ISP): 405,4 (MH+).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,29 (s, 6H), 2,05 (m, 2H), 2. 08 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 3,51 (m, 3H), 3,66 (m, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,45 (d, 2H), 4,86 (dd, 1H), 8,0 (s ancho, 1H), 9,10 (s ancho, 2H). (+ Rotámero)

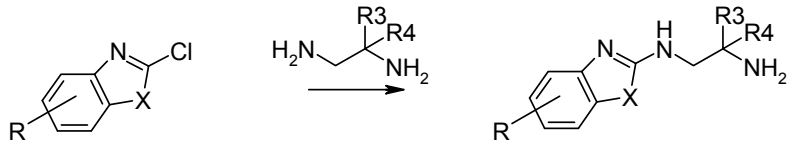
1-[2-(2-Amino-2-metil-propilamino)-6,7-dihidro-4*H*-tiazolo[5,4-*c*]piridin-5-il]-etanona

Una solución de 2-metil-N^1-(4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-propano-1,2-diamina I) (125 mg, obtenida tras el Paso B]), acetilcloruro (39 μl y 4-dimetilaminopiridina (3,4 mg) en cloruro de metileno (2 ml) se agitó 1h a TA. Se añadió una solución fría de hidróxido sódico 1N y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. La cromatografía flash (cloruro de metileno /MeOH/NH_4OH) proporcionó 58 mg de un cristal incoloro.

MS (ISP): 269,3 (MH+).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,20 (s, 6H), 2. 15 y 2,18 (2s, 3H), 2,64 y 2,70 (2t, 2H), 3,01 y 3,16 (2s, 2H), 3,71 y 3,86 (2t, 2H), 4,45 y 4,53 (2s, 2H).

Ejemplo 166)
(2S)-1-{[2-(Benzotiazol-2-ilamino)-1,1-dimetil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo



XXXI IIIN X: S, O, NR

La síntesis de este compuesto requiere de la preparación del correspondiente precursor amina IIIN. Una posible vía para la preparación de IIIN se describe en el esquema general anterior. De acuerdo con este esquema un cloro-benzotiazol, -benzoxazol, o -imidazol XXXI es tratado con el 1,2-diaminoetano apropiado.

Paso A]: N1-Benzotiazol-2-il-2-metil-propano-1,2-diamina
Una solución de 2-clorobenzotiazol (5,0 g) en 1,2-diamino-2-metilpropano (20 ml) y piridina (2,3 ml) se agitó 2h a TA. El solvente se evaporó. La cromatografía flash (gel de sílice; CH_2Cl_2/MeOH) proporcionó 6,2 g de un aceite incoloro, que cristalizó tras producirse.
MS (ISP): 222,3 (MH^+).
^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,21 (s, 6H), 3,32 (s, 2H), 5,90 (s ancho, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,57 (d, 1H).

Paso B]: *(2S)*-1-{[2-(Benzotiazol-2-ilamino)-1,1-dimetil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se obtuvo a partir de N1-benzotiazol-2-il-2-metil-propano-1,2-diamina (0,98 g) y IIA (0,24 g) siguiendo el procedimiento resaltado en el ejemplo 1, donde se añadió DMF como solvente. El residuo obtenido mediante cromatografía flash cristalizó tras producirse proporcionando 0,52 g de cristales blancos.
MS (ISP): 358,3 (MH^+).
^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,07 (s, 6H), 1,95-2,13 (m, 2H), 2,13-2,30 (m, 2H), 3,31-3,42 (m, 5H), 3,59 (m, 1H), 4,65 (dd, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,88 (t, 1H). (+ Rotámero)

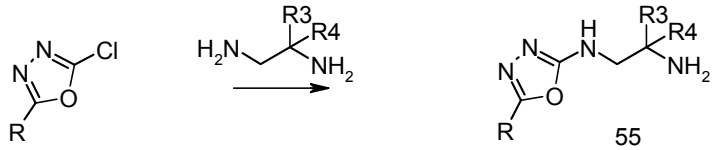
Ejemplo 167)
(2S)-1-{[2-(Benzotiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 166, pasos A] a B] empezando a partir de 2-clorobenzotiazol, 1,2-diaminoetano y IIA. Se aisló como su amina libre, como una espuma blanca.
MS (ISP): 330,4 (MH^+).

Ejemplo 168)
(2S)-1-{[2-(Benzooxazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 166, pasos A] a B] empezando a partir de 2-clorobenzoxazol, 1,2-diaminoetano y IIA. Se aisló como su amina libre, como una espuma blanca.
MS (ISP): 314,3 (MH^+).

Ejemplo 169)
(2S)-1-{[2-(Benzooxazol-2-ilamino)-1,1-dimetil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 166, pasos A] a B] empezando a partir de 2-clorobenzoxazol, 1,2-diamino-2-metilpropano y IIA. Se aisló como su amina libre, como una espuma ligeramente marrón.
MS (ISP): 342,3 (MH^+).

Ejemplo 170)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 166, pasos A] a B] empezando a partir de 2-cloro-1-metilbenzimidazol [CAS 1849-02-1], 1,2-diamino-2-metilpropano y IIA. Se aisló como su amina libre, como una espuma blanca.
MS (ISP): 355,3,3 (MH^+).

Ejemplo 171)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico



XXXII IIIO

55

La síntesis de este compuesto requiere de la preparación del correspondiente precursor de amina IIIO. Una vía posible para la preparación de IIIO se describe en el esquema general anterior. De acuerdo con este esquema un 2-cloro-[1,3,4]oxadiazol XXXII se trata con el 1,2-diaminoetano apropiado.

Paso A]: 2-Metil-N^2-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-propano-1,2-diamina

Una solución de 2-cloro-5-fenil-[1,3,4]oxadiazol (0,5 g; [CAS 1483-31-4]) y 1,2-diamino-2-metilpropano (0,88 ml) en 1-metil-2-pirrolidinona (5 ml) se agitó 1h a TA. El solvente se evaporó. La cromatografía flash (gel de sílice; CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 90:9,5:0,5) proporcionó 513 mg de una espuma roja oscura.

MS (ISP): 233,2 (MH^+).

^{1}H-RMN($CDCl_3$): 1,25 (s, 6H), 3,35 (s, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,88 (m, 2H).

Paso B]: (2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico

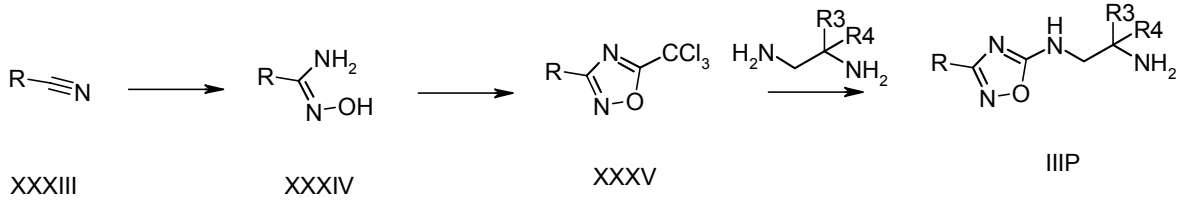
El compuesto del título se obtuvo a partir de 2-metil-N^2-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-propano-1,2-diamina (403 mg) y IIA (200 mg), siguiendo el procedimiento resaltado en el ejemplo 1, donde se añadió hidróxido cálcico (86 mg) y se utilizó DMF como solvente. El residuo obtenido mediante cromatografía flash se disolvió en acetato de etilo y se precipitó mediante tratamiento con ácido metanosulfónico proporcionando 229 mg de un polvo blanco.

MS (ISP): 369,4 (MH^+).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,18 (s, 6H), 1,99-2,13 (m, 2H), 2,15-2,23 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 3,54-3,58 (m, 3H), 3,68-3,75 (m, 1H), 4,06-4,18 (m, 2H), 4,85 (dd, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,84 (m, 2H), 8,12 (t, 1H), 8,83 (s ancho, 1H), 8,95 (s ancho, 1H). (+ Rotámero)

Ejemplo 172)

(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(3-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico



La síntesis de este compuesto requiere de la preparación del correspondiente precursor de amina IIIP. Una vía posible para la preparación de IIIP se describe en el esquema general anterior. De acuerdo con este esquema un nitrilo de ácido carboxílico XXXIII es convertido en la correspondiente hidroxi-amidina XXXIV. La ciclación en presencia de anhidruro tricloracético y ácido tricloracético proporciona el [1,2,4]oxadiazol XXXV que es tratado con el 1,2-diaminoetano apropiado.

Paso A]: *N*-Hidroxi-nicotinamidina

Se añadieron 3-Cianopiridina (4,0 g) e hidrocloruro de hidroxilamina (3,2 g) a una solución de sodio (1,8 g) en MeOH (60 ml). La mezcla se agitó 2,5 h a TA y se sometió a reflujo durante 30 min. Tras enfriar a TA, los sólidos se eliminaron por filtración. La solución se evaporó. Se obtuvieron cristales blancos (4,7 g) tras la cromatografía flash (125 g gel de sílice; CH_2Cl_2/MeOH 9:1) seguida por una precipitación a partir de heptano y acetato de etilo.

MS (ISP): 138,2 (MH^+).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 5,98 (s ancho, 2H), 7,41 (dd, 1H), 8,01 (ddd, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,86 (dd, 1H), 9,84 (s, 1H).

Paso B]: 3-(5-Triclorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina, sal del ácido tricloroacético

Una mezcla de *N*-hidroxi-nicotinamidina (3,2 g) ácido tricloroacético (15,2 g) y anhidruro tricloroacético (8,5 ml) se agitó 30 min a 115° C. Tras enfriar a TA, se añadió H_2O. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. La cromatografía flash (150 g gel de sílice; ciclohexano/acetato de etilo 4:1) seguida por la cristalización a partir de heptano proporcionó 8,7 g de cristales blancos.

MS(EI): 264,9 (M^+).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 7,66 (dd, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,83 (dd, 1H), 9,19 (dd, 1H).

Paso C]: 2-Metil-N^1-(3-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-propano-1,2-diamina

Una solución de 3-(5-triclorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridina, sal de ácido tricloroacético (2,0 g) y 1,2-diamino-2-metilpropano (2,4 ml) en THF (20 ml) se sometió a reflujo durante 2 h. Tras enfriar a TA, se añadió NaOH 1N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. La cristalización a partir de éter dietílico proporcionó 0,86 g de cristales blancos.

MS (ISP): 234,2 (MH^+).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,04 (s, 6H), 3,22 (s, 2H), 3,3 (s ancho, 1H), 7,55 (dd, 1H), 8,23 (ddd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 9,05 (d, 1H).

Paso D]: *(2S)*-1-{[1,1-Dimetil-2-(3-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico

El compuesto del título se obtuvo a partir de 2-metil-N^1-(3-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-propano-1,2-diamina (304 mg) y IIA (105 mg), siguiendo el procedimiento resaltado en el ejemplo 1, donde se añadió hidróxido cálcico (64 mg) y se utilizó DMF como solvente. El residuo obtenido mediante cromatografía flash se disolvió en acetato de etilo y se precipitó mediante tratamiento con ácido metanosulfónico proporcionando 240 mg de un polvo blanco.

MS (ISP): 370,3 (MH^+).

^{1}H-RMN(DMSO-d_6): 1,35 (s, 6H), 1,99-2,10 (m, 2H), 2,12-2,25 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,78 (dd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 8,28 (ddd, 1H), 8,77 (dd, 1H), 8,83 (m, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,98 (m, 1H), 9,05 (d, 1H). (+ Rotámero)

Ejemplo 173)

(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(3-fenil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico

Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 172, pasos B] a D] empezando a partir de N-hidroxi-benzamidina, 1,2-diamino-2-metilpropano y IIA. El residuo obtenido mediante cromatografía flash se disolvió en acetato de etilo y se precipitó mediante tratamiento con ácido metanosulfónico proporcionando un polvo blanco.

MS (ISP): 369,4 (MH+).

Ejemplo 174)

(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico

Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 172, pasos A] a D] empezando a partir de 2-cianopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano y IIA. El residuo obtenido mediante cromatografía flash se disolvió en acetato de etilo y se precipitó mediante tratamiento con ácido metanosulfónico proporcionando un polvo blanco.

MS (ISP): 370,4 (MH^+).

Ejemplo 175)

(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico

Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 172, pasos A] a D] empezando a partir de 4-cianopirdina, 1,2-diamino-2-metilpropano y IIA. El residuo obtenido mediante cromatografía flash se disolvió en acetato de etilo y se precipitó mediante tratamiento con ácido metanosulfónico proporcionando un polvo blanco.

MS (ISP): 370,4 (MH^+).

Ejemplo 176)

(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico

Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 172, pasos A] a D] empezando a partir de 5-ciano-2-picolina, 1,2-diamino-2-metilpropano y IIA. El residuo obtenido mediante cromatografía flash se disolvió en acetato de etilo y se precipitó mediante tratamiento con ácido metanosulfónico proporcionando un polvo blanco.

MS (ISP): 384,4 (MH^+).

Ejemplo 177)

(2S)-1-({2-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico

Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 172, pasos A] a D] empezando a partir de 2-cloro-4-cianopiridina, 1,2-diamino-2-metilpropano y IIA. El residuo obtenido mediante cromatografía flash se disolvió en acetato de etilo y se precipitó mediante tratamiento con ácido metanosulfónico proporcionando un polvo blanco.

MS (ISP): 404,5 (MH^+).

Ejemplo 178)

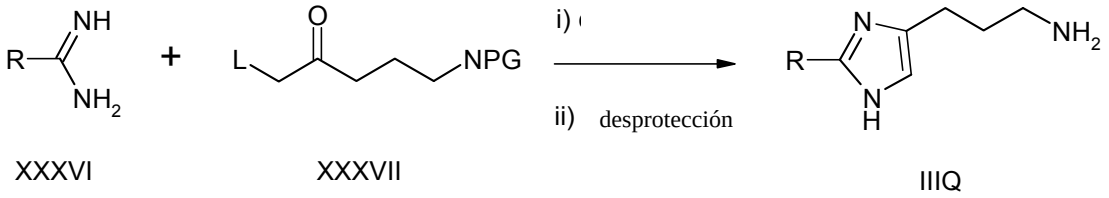
(2S)-1-({2-[3-(3,5-Dicloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, sal de ácido metanosulfónico

Este compuesto se obtuvo análogamente al ejemplo 172, pasos A] a D] empezando a partir de 3,5-diclorobenzonitrilo, 1,2-diamino-2-metilpropano y IIA. El residuo obtenido mediante cromatografía flash se disolvió en acetato de etilo y se precipitó mediante tratamiento con ácido metanosulfónico proporcionando un polvo amarillo.

MS (ISP): 437,3 (MH^+).

Ejemplo 179)

(2S)-1-{[3-(2-Fenil-1H-imidazol-4-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo



L = Grupo partiente

PG= Grupo protector

La síntesis de este compuesto requiere de la preparación del derivado de amina IIIQ como se resalta en el esquema anterior. Las aminas IIIQ son accesibles sintéticamente mediante la ciclación de un derivado amidina XXXVI con un derivado *N*-protegido de 4-oxo-pentilamina XXXVI activado en la posición 5 primaria. Un grupo *N*-protector adecuado es por ejemplo el grupo ftalimido que puede escindirse mediante tratamiento con hidrazina. Las amidinas XXXVI son conocidas en la literatura o pueden prepararse fácilmente a partir de los correspondientes derivados nitrilo utilizando la metodología estándar como pej. La reacción de Pinner. Las preparaciones de las 4-oxo-pentilaminas *N*-protegidas XXXVII están descritas por ejemplo en Schunack, W. *et al*. Z. Naturforschung **1987**, *42B*, 238-242.

Paso A]: 2-[3-(2-Fenil-1H-imidazol-4-il)-propil]-isoindol-1,3-diona

A una solución de 2-(5-bromo-4-oxo-pentil)-isoindol-1,3-diona [CAS 41306-64-3](12,4 g) en DMF abs. (50 ml) se añadió benzamidina 85 % (5,65 g) y carbonato potásico (11,05 g). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4h, se concentró bajo un elevado vacío, se detuvo con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con hielo/agua y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno /metanol 2 y 5 % como eluyente. Las fracciones del producto se mezclaron y se evaporaron hasta secarlos para obtener 2-[3-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-propil]-isoindol-1,3-diona (8,95 g) como una espuma amarilla clara.

MS (ISP): 332,0 (MH^+).

Paso B]: 3-(2-Fenil-1H-imidazol-4-il)-propilamina

A una solución de 2-[3-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-propil]-isoindol-1,3-diona (4,16 g) en etanol (50 ml) se añadió hidrazina hidrato (3,18 g). La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 4h, se enfrió hasta 0-5 °C, y el precipitado se eliminó por filtración. El filtrado se concentró, y el residuo oleoso se detuvo con una solución de NaOH 1N fría (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró hasta la sequedad para obtener 3-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-propilamina (1,95 g) como una espuma amarilla, que fue lo suficientemente pura para ser utilizada directamente en el siguiente paso.

MS (ISP): 202,2 (MH^+).

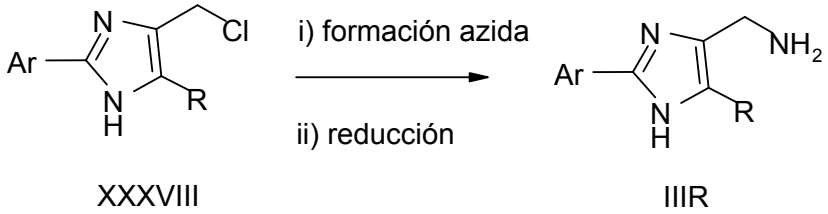
Paso C]: *(2S)*-1-{[3-(2-Fenil-1H-imidazol-4-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo

A una solución de 3-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-propilamina (0,603 g) en THF abs. (40 ml) se añadió IIA (0,172 g) análogamente al ejemplo 1. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20h, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno /metanol 10, 20 y 30 % como eluyente. El compuesto que contenía las fracciones se mezcló y se evaporó hasta la sequedad para obtener el compuesto del título (0,175 g) como una espuma amarilla clara.

MS (ISP): 338,2 (MH^+).

Ejemplo 180)

(2S)-1-{[(5-Metil-2-fenil-1H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo



La síntesis de este compuesto requiere de la preparación de una amina de tipo IIIR que es accesible a partir de midazoles XXXVIII a través de la formación y reducción de azida. Los derivados de azida pueden obtenerse mediante las reacciones de sustitución de XXXVIII con azidas utilizando pej. azidas metálicas o un protocolo de

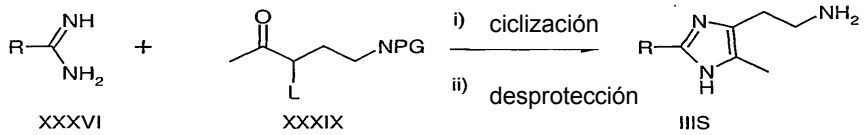
Mitsunobu. La reducción de azidas está bien descrita en la literatura y puede conseguirse mediante pej. hidrogenación o reacción Staudinger. Los imidazoles XXXVIII están disponibles comercialmente o pueden prepararse análogamente a los procedimientos descritos en WO 96/10018.

Paso A]: 4-Azidometil-5-metil-2-fenil-1H-imidazol
A una solución de 4-clorometil-5-metil-2-fenil-1H-imidazol hidrocloruro (4,86 g) [CAS 58731-95-6] en DMF (50 ml) se añadió azida sódica(7,79 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18h bajo argón y se concentró sin calentar bajo un elevado vacío. Al residuo se le añadió hielo/ solución de K_2CO_3 1 molar, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol 2 % como eluyente para obtener 4-azidometil-5-metil-2-fenil-1H-imidazol (3,70 g) como un polvo amorfo amarillo claro.
MS (ISP): 214,3 (MH^+).

Paso B]: **C**-(5-Metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-metilamina
A una solución de 4 -azidometil-5-metil-2-fenil-1H-imidazol (1,22 g) en etanol (50 ml) se añadió Pd/C 10 % (0,10 g). La mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente y 1,1 bar durante 30 minutos, el catalizador se eliminó por filtración en una rejilla de celite. El filtrado se evaporó hasta la sequedad bajo un elevado vacío para obtener C-(5-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-metilamina (1,06 g) como una espuma amarilla clara que fue lo suficientemente pura para usarse directamente en el siguiente paso.
MS (ISP): 188,4 (MH^+).

Paso C]: *(2S)*-1-{[(5-Metil-2-fenil-1H-imidazol-4-ilmetil)-amino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
A una solución de C-(5-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-metilamina (1,12 g) en THF abs. (60 ml) se añadió IIA (0,345 g) análogamente al ejemplo 1. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20h, se concentró al vacío. El residuo se detuvo con salmuera y una solución de NaOH conc. /hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró, El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno /metanol 5 % y 10 % como eluyente para obtener el compuesto del título (0,32 g) como una espuma amarilla clara.
MS (ISP): 324,3 (MH^+).

Ejemplo 181)
(2S)-1-{[2-(5-Metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo



L=grupo partiente
PG = Grupo protector

La síntesis de este compuesto requiere de la preparación de un derivado de amina IIIS. Este se puede obtener como se resalta en el esquema anterior mediante ciclación de un derivado amidina XXXVI con una 4-oxo-pentilamina *N*-protegida XXXIX activada en la posición 3. Un grupo *N*-protector adecuado es por ejemplo el grupo ftalimido que se puede escindir mediante tratamiento con hidrazina. Las arilo amidinas XXXVI son conocidas en la literatura o pueden prepararse fácilmente a partir de los correspondientes derivados nitrilo utilizando la metodología estándar como pej. La reacción de Pinner. Las preparaciones de 4-oxo-pentilaminas *N*-protegidas XXXIX están descritas en Schunack, W. *et al*. Z. Naturforschung **1987**, *42B*, 238-242.
Paso A]: 2-[2-(5-Metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etil]-isoindol-1,3-diona
A una solución de 2-(3-bromo-4-oxo-pentil)-isoindol-1,3-diona (12,4 g) [CAS 112357-34-3] en DMF abs. (50 ml) se añadió benzamidina 85 % (5,65 g) y carbonato potásico (11,03 g). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4h, se concentró al vacío. Al residuo se añadió hielo/agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno /metanol 5 % y 10 % como eluyente para obtener 2-[2-(5-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etil]-isoindol-1,3-diona (5,5 g) como una espuma amarilla.
MS (ISP): 332,3 (MH^+).

Paso B]: 2-(5-Metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etilamina
A una solución de 2-[2-(5-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etil]-isoindol-1,3-diona (5,3 g) en etanol (80 ml) se añadió hidrazina hidrato (4,0 g). La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 4h, se enfrió hasta 0 °C, y el precipitado

se eliminó por filtración. Al filtrado se le añadió salmuera y NaOH 2N frío (20 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó hasta secarlo en un vacío elevado para obtener 2-(5-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etilamina (3,8 g) como un sólido blanco apagado, que fue lo suficientemente puro para utilizarlo directamente en el siguiente paso.
MS (ISP): 202,2 (MH^+).

Paso C]: *(2S)*-1-{[2-(5-Metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
A una solución de 2-(5-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etilamina (1,21 g) en THF abs (60 ml) se añadió IIA (0,345 g) análogamente al ejemplo 1. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20h y se concentró al vacío. El residuo se recogió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno /metanol y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno /metanol 10 %, 20 % y 30 % como eluyente para obtener el compuesto del título (0,465 g) como una espuma amarilla clara.
MS (ISP): 338,2 (MH^+).

Ejemplo 182)
(2S)-1-{[2-(5-Metil-2-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo como se ha descrito en el ejemplo 181, pasos A] a C], empezando a partir de 2-(3-bromo-4-oxo-pentil)-isoindol-1,3-diona [CAS 112357-34-3] e hidrocloruro de 4-amidinopiridina [CAS 6345-27-3] Tras la cromatografía, el producto se obtuvo como un semisólido amarillo claro.
MS (ISP): 339,2 (MH^+).

Ejemplo 183)
(2S)-1-{[2-(5-Metil-2-piridin-3-il-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo como se ha descrito en el ejemplo 181, pasos A] a C], empezando a partir de 2-(3-bromo-4-oxo-pentil)-isoindol-1,3-diona [CAS 112357-34-3] e hidrocloruro de 3-amidinopiridina [CAS 7356-60-7]. Tras la cromatografía, el producto deseado se obtuvo como un semisólido amarillo
MS (ISP): 339,3 (MH^+).

Ejemplo 184)
(2S)-1-{[2-(5-Metil-2-piridin-2-il-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo

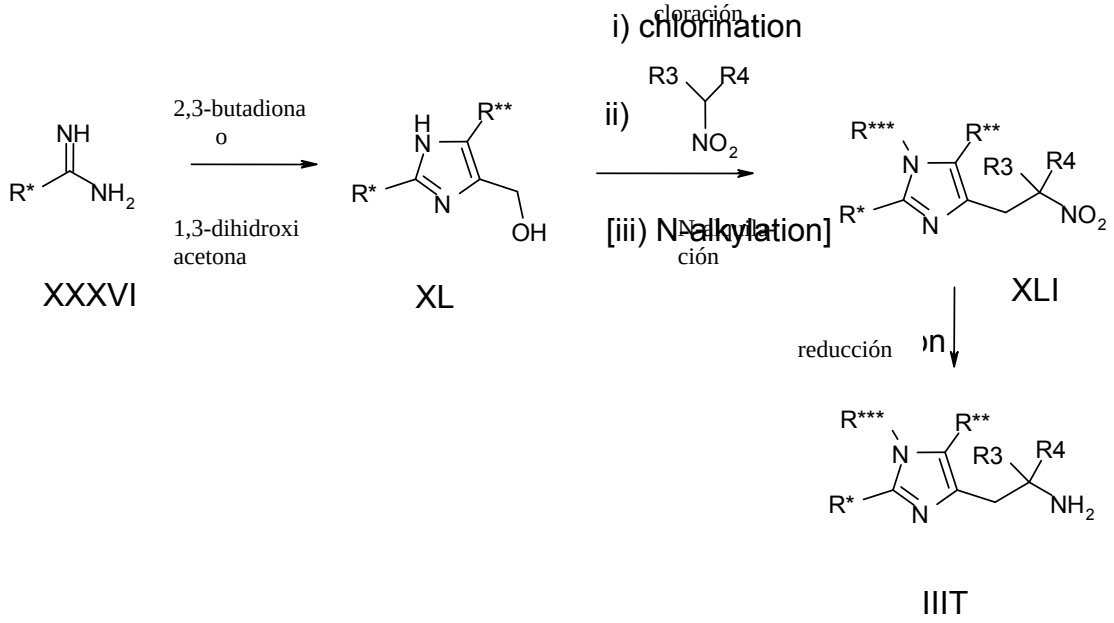
El compuesto del título se obtuvo como se ha descrito en el ejemplo 181, pasos A] a C], empezando a partir de 2-(3-bromo-4-oxo-pentil)-isoindol-1,3-diona [CAS 112357-34-3] e hidrocloruro de 2-amidinopiridina [CAS 51285-26-8]. Tras la cromatografía, el producto deseado se obtuvo como una espuma amarilla
MS (ISP): 339,2 (MH^+).

Ejemplo 185)
(2S)-1-{[2-(2-Fenil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo

A una solución de 2-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etilamina (1,12 g) [CAS 57118-68-0] en DMF (10 ml) se añadió IIA (0,518 g) e hidróxido cálcico (0,223 g) análogamente al ejemplo 1. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18h y se concentró bajo un elevado vacío. El residuo se detuvo con hielo/solución conc. de NaOH /salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno /metanol 5 y 10 % como eluyente para obtener el compuesto del título (0,50 g) como una espuma amarilla clara.
MS (ISP): 324,3 (MH^+).

Ejemplo 186)

(2S)-1-({2-[2-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo



La síntesis del compuesto del título requiere de la preparación del correspondiente precursor amina IIIT. Una posible secuencia sintética está descrita en el esquema general anterior. Los imidazoles XL pueden prepararse a partir de amidinas XXXVI mediante reacción con 2,3-butadiona o 1,3-dihidroxiacetona como se ha descrito en WO 96/10018 o en DE2528640. La cloración y reacción con compuestos alifáticos nitro en condiciones básicas (como por ejemplo las descritas en *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 219-225) proporcionan los derivados nitro XLI. Previamente a la reducción final de los derivados de amina IIIT se puede realizar opcionalmente un paso de N-alquilación.

Paso A]: [2-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-metanol, hidrocloruro
A una solución de hidrocloruro de 3-fluoro-4-metilbenzamidina (5,65 g) [CAS 175277-88-0] en isopropanol (75 ml) se le añadió a 80ºC 2,3-butanodiona (3,22 g) [CAS 431-03-8, disponible comercialmente]. Después de que la mezcla de reacción se agitara bajo reflujo durante 48 h, ésta se concentró y el residuo resultante se recogió en HCl 3 molar (80 ml) y se sometió a reflujo de nuevo durante 3h. Luego la mezcla de reacción se concentró casi hasta la sequedad. Al residuo restante se le añadió acetona (100 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0°C. El precipitado formado se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de acetona fría y éter y se secó bajo un elevado vacío para obtener hidrocloruro de 2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-metanol (6,7 g) como un sólido blanco apagado.
MS (ISP): 221,2 (MH^+).

Paso B]: 2-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-5-metil-4-(2-metil-2-nitro-propil)-1H-imidazol
A una suspensión de hidrocloruro de 2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-metanol (4,87 g) en tolueno (45 ml) se le añadió gota a gota durante 15 minutos a 45 °C cloruro de tionilo (14,1 g) disuelto en tolueno (5 ml). La mezcla de reacción se agitó media hora a 65 °C y 2h a TA, se añadió éter (200 ml), el precipitado se eliminó por filtración y se secó. El residuo crudo seco (5,12 g) se disolvió en metanol (25 ml) y se añadió gota a gota durante 15 minutos a 20-25 °C a una mezcla de 2-nitropropano (5,4 g) y metilato sódico 1 molar /metanol (46 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3h, se concentró bajo vacío sin calentar, el residuo se detuvo con hielo/salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El residuo se trituró con cloruro de metileno/éter, se enfrió y el sólido se filtró. La masa filtrada se lavó con éter y se secó hasta obtener 2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-metil-4-(2-metil-2-nitro-propil)-1H-imidazol (4,2 g) como un sólido blanco apagado.
MS (ISP): 292,3 (MH^+).

Paso C]: 2-[2-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamina
A una solución de 2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-metil-4-(2-metil-2-nitro-propil)-1H-imidazol (1,6 g) en ácido acético (32 ml) se le añadió en 2 porciones iguales de polvo de Zn (5,2 g) en 15 minutos a 20-25 °C. La reacción ligeramente

exotérmica se agitó a TA durante 1,5h, se eliminaron por filtración las sales inorgánicas, y se lavó con ácido acético. El filtrado se concentró casi hasta la sequedad, el residuo se detuvo con NaOH conc. frío y salmuera, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se evaporó hasta la sequedad para obtener 2-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamina (1,16 g) como una espuma amarilla clara, suficientemente pura como para utilizarla en el siguiente paso.
MS (ISP): 262,3 (MH^+).

Paso D]: *(2S)*-1-({2-[2-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
A una solución de 2-[2-(3-fluoro-4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamina (0,522 g) en DMF (15 ml) se añadió IIA (0,172 g) análogamente al ejemplo 1. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20h, se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol 5 y 10 % como eluyente. El compuesto que contiene las fracciones se evaporó hasta la sequedad para obtener el compuesto del título como una espuma amarilla clara (0,331 g)
MS (ISP): (MH^+).

Ejemplo 187)
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 186, Pasos A] a D] empezando a partir de 4-(trifluorometil) benzamidina hidrocloruro dihidrato [CAS 175278-62-3] y 2,3-dicetobutano [CAS 431-03-8]. Tras la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol como eluyente, se obtuvo el producto deseado como una espuma incolora.
MS (ISP): 434,3 (MH^+).

Ejemplo 188)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-m-tolil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo.
El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 186, Pasos A] a D] empezando a partir de hidrocloruro de 3-metilbencenocarboximidamida [CAS 20680-59-5] y 2,3-butanodiona [CAS 431,03-8]. Tras la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol como eluyente, el producto deseado se obtuvo como una espuma incolora.
MS (ISP): 380,3 (MH^+).

Ejemplo 189)
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[5-metil-2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo.
El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 186, Pasos A] a D] empezando a partir de hidrocloruro de 3-clorobencenocarboximidamida [CAS 24095-60-1] y 2,3-butanodiona [CAS 431,03-8]. Tras la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol como eluyente, el producto deseado se obtuvo como una espuma incolora.
MS (ISP): 400,4 (MH^+).

Ejemplo 190)
(2S)-1-({2-[2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 186, Pasos A] a D] empezando a partir de hidrocloruro de 3,5-bis-(trifluorometil)benzamidina [CAS 97603-94-6] y 2,3-butanodiona [CAS 431,03-8]. Tras la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol como eluyente, el producto deseado se obtuvo como una espuma incolora.
MS (ISP): 502,3 (MH^+).

Ejemplo 191)
(2S)-1-({2-[2-(3,5-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 186, Pasos A] a D] empezando a partir de hidrocloruro de 3,5-diclorobenzamidina [CAS 22978-61-6] y 2,3-butanodiona [CAS 431,03-8]. Tras la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol como eluyente, se obtuvo el producto deseado como una espuma incolora.
MS (ISP): 434,2, 436,2 (MH^+).

Ejemplo 192)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 186, Pasos B] a D] empezando a partir de (2-fenil-1H-imidazol-4-il)-metanol [CAS 43002-54-6]]. Tras la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol como eluyente, se obtuvo el producto deseado como una espuma amarilla clara.
MS (ISP): 352,3 (MH^+).

Ejemplo 193)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(1-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 186, pasos B] a D] empezando a partir de (2-fenil-1H-imidazol-4-il)-metanol [CAS 43002-54-6]. Adicionalmente se realizó un paso de N-alquilación Paso B-1] después del Paso B]. Esta alquilación puede realizarse análogamente al método descrito en *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 261-267. Tras la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol como eluyente, se obtuvo el compuesto del título como una espuma amarilla clara.
MS (ISP): 366,3 (MH^+).
Paso B-1]: 1-Metil-4-(2-metil-2-nitro-propil)-2-fenil-1H-imidazol
Se añadió gota a gota yoduro de metilo (1,4 g) a una mezcla de 4-(2-metil-2-nitro-propil)-2-fenil-1H-imidazol (1,6 g) y polvo fino de hidróxido potásico (2,19 g) en DMF (20 ml) a 20-25 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4h, se detuvo con hielo/agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol 2 y 5 % como eluyente para obtener el producto deseado (1,40 g) como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 194)
(2S)-1-{[2-(1,5-Dimetil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-1,1-dimetil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 186, pasos B] a D] empezando a partir de hidrocloruro de (5-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-metanol [CAS 32330-02-2]. Se realizó adicionalmente una N-alquilación Paso B-1] tras el Paso B]. Esta alquilación se puede realizar análogamente al método descrito en *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 261-267. Tras la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol como eluyente, el producto deseado se obtuvo como una espuma incolora.
MS (ISP): 380,3 (MH^+)

Paso B-1]: 1,5-Dimetil-4-(2-metil-2-nitro-propil)-2-fenil-1H-imidazol
Se añadió yoduro de metilo (1,4 g) gota a gota a una mezcla agitada de 5-metil-4-(2-metil-2-nitro-propil)-2-fenil-1H-imidazol (2,0 g) e hidróxido potásico finamente pulverizado (2,0 g) en DMF (30 ml) a 10-20 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2h, detenido con hielo/agua y extraído con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metano l2 y 5 % como eluyente. Para obtener el producto deseado (0,98 g) como un compuesto amorfo amarillo claro.
MS (ISP): 274,2(MH^+).

Ejemplo 195)
(2S)-1-({2-[2-(3-fluoro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 186, pasos A] a D], empezando a partir de hidrocloruro de 3-fluorobenzamidina [CAS 75207-72-6] y 2,3-dicetobutano [CAS 431-03-8]. Tras la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol como eluyente, el producto deseado se obtuvo como una espuma incolora.
MS (ISP): 384,4 (MH^+).

Ejemplo 196)
(2S)-1-({2-[2-(3-Metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 186, pasos A] a D], empezando a partir de hidrocloruro de 3-metoxi benzamidina [CAS 26113-44-0] y 2,3-dicetobutano [CAS 431-03-8]. Tras la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol como eluyente, el producto deseado se obtuvo como una espuma incolora.
MS (ISP): 396,4 (MH^+).

Ejemplo 197)
(2S)-1-({2-[2-(3-Etoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 186, pasos A] a D], empezando a partir de hidrocloruro de 3-etoxi benzamidina [CAS 25027-74-1] y 2,3-dicetobutano [CAS 431-03-8]. Tras la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol como eluyente, el producto deseado se obtuvo como una espuma incolora.
MS (ISP): 410,4 (MH^+).

Ejemplo 198)
(2S)-1-({2-[2-(3,5-Difluoro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo
El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 186, pasos A] a D], empezando a partir de hidrocloruro de 3,5-difluoro benzamidina [CAS 144797-68-2] y 2,3-dicetobutano [CAS 431-03-8]. Tras la cromatografía en gel de

sílice utilizando cloruro de metileno/metanol como eluyente, el producto deseado se obtuvo como una espuma incolora.
MS (ISP): 402,3 (MH^+).

Ejemplo 199)
(2S)-1-({2-[2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 186, pasos A] a D], empezando a partir de hidrocloruro de 3,5-dimetoxi benzamidina [CAS 61416-81-7] y 2,3-dicetobutano [CAS 431-03-8]. Tras la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol como eluyente, el producto deseado se obtuvo como una espuma incolora.
MS (ISP): 426,4 (MH^+).

Ejemplo 200)
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 186, pasos A] a D], empezando a partir de hidrocloruro de 3-(trifluorometil) benzamidina [CAS 62980-03-4] y 2,3-dicetobutano [CAS 431-03-8]. Tras la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol como eluyente, el producto deseado se obtuvo como una espuma incolora.
MS (ISP): 434,3 (MH^+).

Ejemplo 201)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-piridin-2-il-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 186, pasos A] a D], empezando a partir de hidrocloruro de piridina-2-carboximidamida [CAS 51285-26-8] y 2,3-dicetobutano [CAS 431-03-8]. en este caso, la reducción de grupo nitro a amino (Paso C]) se realizó con Pd/C y formiato amónico como se ha descrito en *Tetrahedron Lett*., **1985**, *25*, 3415-3418. Tras la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol como eluyente, el producto deseado se obtuvo como una espuma incolora.
MS (ISP): 367,3 (MH^+).

Ejemplo 202)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-piridin-3-il-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 186, pasos A] a D], empezando a partir de hidrocloruro de piridina-3-carboximidamida [CAS 7356-60-7] y 2,3-dicetobutano [CAS 431-03-8]. en este caso, la reducción de grupo nitro a amino (Paso C]) se realizó con Pd/C y formiato amónico como se ha descrito en *Tetrahedron Lett*., **1985**, *25*, 3415-3418. Tras la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol como eluyente, el producto deseado se obtuvo como una espuma incolora.
MS (ISP): 367,3 (MH^+).

Ejemplo 203)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-piridin-4-il-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 186, pasos A] a D], empezando a partir de hidrocloruro de piridina-4-carboximidamida [CAS 6345-27-33] y 2,3-dicetobutano [CAS 431-03-8]. en este caso, la reducción de grupo nitro a amino (Paso C]) se realizó con Pd/C y formiato amónico como se ha descrito en *Tetrahedron Lett*., **1985**, *25*, 3415-3418. Tras la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol como eluyente, el producto deseado se obtuvo como una espuma incolora.
MS (ISP): 367,3 (MH^+).

Ejemplo 204)
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[5-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 186, pasos A] a D], empezando a partir de hidrocloruro de 3-trifluorometoxi benzamidina [CAS 62980-03-4] y 2,3-dicetobutano [CAS 431-03-8]. Tras la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol como eluyente, el producto deseado se obtuvo como una espuma incolora.
MS (ISP): 449,4 (MH^+).

Ejemplo 205)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 186, pasos B] a D], empezando a partir de hidrocloruro de (5-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il)-metanol [CAS 32330-02-2]. Tras la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol como eluyente, el producto deseado se obtuvo como una espuma incolora.
MS (ISP): 366,3 (MH^+).

Ejemplo 206)
(2S)-1-({2-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 186, pasos B] a D], empezando de hidrocloruro de[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-metanol [CAS 14401-51-5]. Tras la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol como eluyente, el producto deseado se obtuvo como una espuma incolora.
MS (ISP): 400,4 (MH^+).

Ejemplo 207)
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-p-tolil-1H-imidazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 186, pasos B] a D], empezando a partir (5-metil-2-p-tolil-1H-imidazol-4-il)-metanol hidrocloruro [CAS 6326-27-8]. Tras la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol como eluyente, el producto deseado se obtuvo como una espuma incolora.
MS (ISP): 380,4 (MH^+).

Ejemplo 208)
(2S)-1-({2-[2-(3-Cloro-4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 186, pasos B] a D], empezando a partir de hidrocloruro de [2-(3-cloro-4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-metanol [CAS 116940-45-5]. Tras la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol como eluyente, el producto deseado se obtuvo como una espuma incolora.
MS (ISP): 414,2 (MH^+).

Ejemplo 209)
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[2-(3-acetamidofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se obtuvo análogamente al ejemplo 186, pasos A] a D], empezando a partir de N-[3-(aminoiminometil)fenil]-acetamida y 2,3-dicetobutano [CAS 431-03-8]. El material de partida puede prepararse a partir de N-(3-cianofenil)-acetamida [CAS 58202-84-9] mediante una reacción de Pinner como lo descrito por ejemplo en J.Poupaert *et al., Synthesis* **1972**, 622. Tras la cromatografía en gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol como eluyente, el producto deseado se obtuvo como una espuma incolora.
MS (ISP): 423,4 (MH^+).

Ejemplos
Ejemplo A
Pueden elaborarse comprimidos recubiertos por una capa que contienen los siguientes ingredientes de una forma convencional:

Ingredientes

Núcleo:	**Por comprimido**	
Compuesto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de almidón sódico	12,5 mg	17,0 mg
Estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Recubrimiento:		
Hidroxipropil metil celulosa	3,5 mg	7,0 mg
Polietilen glicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de Titanio	0,8 mg	1,6 mg

El ingrediente activo se tamiza y se mezcla con celulosa microcristalina y la mezcla es granulada con una solución

de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con glicolato de almidón sódico y estearato magnésico y es comprimido para proporcionar núcleos de 120 o 350 mg respectivamente. Los núcleos se lacan con una solución acuosa / suspensión de recubrimiento mencionado antes.

Ejemplo B

Cápsulas que contienen los siguientes ingredientes pueden elaborarse de una forma convencional:

Ingredientes	Por cápsula
Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Los componentes son tamizados y mezclados e introducidos en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

Soluciones inyectables pueden tener la siguiente composición:

Compuesto de fórmula (I)	3,0 mg
Polietilenglicol 400	150,0 mg
Ácido Acético	c.s. hasta pH 5,0
Agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

El ingrediente activo se disuelve en una mezcla de Polietilenglicol 400 y agua para inyectables (una parte). El pH se ajusta a 5,0 con ácido acético. El volumen se ajusta a 1,0 ml por adición de la cantidad restante de agua. La solución se filtra, se rellenan viales añadiendo un excedente apropiado y esterilizado.

Ejemplo D

Cápsulas de gelatina blanda que contienen los siguientes ingredientes pueden elaborarse de forma convencional:

Contenido de la cápsula	
Compuesto de fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarilla	8,0 mg
Aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
Aceite de soja	110,0 mg
Peso del contenido de la cápsula	165,0 mg
cápsula de gelatina	
Gelatina	75,0 mg
Glicerol 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (material seco)
Dióxido de titanio	0,4 mg
Óxido de hierro amarillo	1,1 mg

El ingrediente activo se disuelve en un fundidor caliente de los otros ingredientes y la mezcla se introduce en cápsulas de gelatina blanda de un tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda son tratadas de acuerdo con los procedimientos habituales.

Ejemplo E

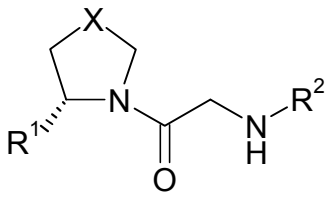
Sachets que contienen los siguientes ingredientes pueden elaborarse de forma convencional:

Compuesto de fórmula (I)	50,0 mg
Lactosa, polvo fino	1015,0 mg
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetil celulosa sódica	14,0 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
Estearato magnésico	10,0 mg
Aditivos aromatizantes	1,0 mg

El ingrediente activo es mezclado con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y granulada con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado es mezclado con estearato magnésico y los aditivos aromatizantes y rellenado en sachets.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



(I)

en donde

R^1 es H o CN,

R^2 es $-C(R^3,R^4)-(CH_2)n-R^5$ o $-C(R^3,R^4)-CH_2-NH-R^6$,

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-7}, bencilo, hidroxibencilo o indolilmetileno,

R^4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_7, o

R^3 y R^4 están unidos el uno al otro para formar un anillo junto al átomo de carbono al que están unidos y $-R^3-R^4-$ es $-(CH_2)_{2-5}-$,

R^5 es heteroarilo de 5 miembros, heterociclilo bi- o tricíclico, o aminofenilo; opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo C_{1-7}, alcoxilo C_{1-7}, halógeno, CN, CF_3, trifluoroacetilo, tiofenilo, fenilo, heteroarilo y heterociclilo monocíclico, dicho fenilo, heteroarilo o heterociclilo monocíclico puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo C_{1-7}, alcoxilo C_{1-7}, benciloxilo, halógeno, CF_3, CF_3-O, CN y NH-CO-alquilo C_{1-7},

R^6 es a) piridinilo o pirimidinilo, el cual está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en arilo y heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo C_{1-7}, alcoxilo C_{1-7}, halógeno, CN, y CF_3,

o b) heteroarilo de 5 miembros o heterociclilo bi- o tricíclico, dicho heteroarilo de 5 miembros o bi- o heterociclilo tricíclico puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo C1-C7, carbonilo, arilo y heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo C_{1-7}, alcoxilo C_{1-7}, halógeno, CN, y CF_3, y dicho grupo carbonilo puede sustituirse opcionalmente con alquilo C_{1-7}, alcoxilo C_{1-7}, halógeno, CN, CF_3, arilo, o heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo C_{1-7}, alcoxilo C_{1-7}, halógeno, CN, y CF_3,

X es $C(R^8, R^9)$ o S,

R^8 y R^9 independientemente el uno del otro son H o alquilo C_{1-7},

n es 0, 1 o 2,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^1 es H o CN,

R^2 es $-C(R^3,R^4)-CH_2-R^5$ o $-C(R^3,R^4)-CH_2-NH-R^6$,

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-7}, bencilo, hidroxibencilo o indolilmetileno,

R^4 es hidrógeno o alquilo inferior, o

R^3 y R^4 están unidos el uno al otro para formar un anillo junto al átomo de carbono al que están unidos y $-R^3-R^4-$ es $-(CH_2)_{2-5}-$,

R^5 es heteroarilo de 5 miembros, heterociclilo bi- o tricíclico, o aminofenilo; opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo C_{1-7}, alcoxilo C_{1-7}, halógeno, CN, CF_3, trifluoroacetilo, tiofenilo, y fenilo que puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo C_{1-7}, alcoxilo C_{1-7}, benciloxilo, halógeno, CF_3, y CN,

R^6 es a) piridinilo o pirimidinilo, el cual está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en arilo y heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo C_{1-7}, alcoxilo C_{1-7}, halógeno, CN, y CF_3,

o b) heteroarilo de 5 miembros, que puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo C_{1-7}, carbonilo, arilo y heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo C_{1-7}, alcoxilo C_{1-7}, halógeno, CN, y CF_3, y dicho grupo carbonilo puede sustituirse opcionalmente con alquilo C_{1-7}, alcoxilo C_{1-7}, halógeno, CN, CF_3, arilo, o heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo C_{1-7}, alcoxilo C_{1-7}, halógeno, CN, y CF_3,

X es $C(R^8,R^9)$ o S,
R^8 y R^9 independientemente el uno del otro son H o alquilo inferior,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R^1 es CN.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde X es $-CH_2-$.

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^2 es $-C(R^3,R^4)-(CH_2)_n-R^5$ y R^5 es heteroarilo de 5 miembros, heterociclilo bi- o tricíclico, o aminofenilo; opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo C_{1-7}, alcoxilo C_{1-7}, halógeno, CN, CF_3, trifluoroacetilo, tiofenilo, fenilo, heteroarilo y monocíclico heterociclilo, dicho fenilo, heteroarilo o heterociclilo monocíclico puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo C_{1-7}, alcoxilo C_{1-7}, benciloxilo, halógeno, CF_3, CF_3-O, CN y NH-CO-alquilo C_{1-7}, y R^3, R^4 y n son como se ha definido en la reivindicación 1.

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R^5 es oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, indolilo, aza-indolilo, indolinilo, aminofenilo, o carbazolilo; opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo C_{1-7}, alcoxilo C_{1-7}, halógeno, CN, CF_3, trifluoroacetilo, tiofenilo, pirazinilo, piridinilo, morfolinilo, piperidinilo, y fenilo, dicho piridinilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo C_{1-7}, alcoxilo C_{1-7} halógeno y CF_3, y dicho fenilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo C_{1-7}, alcoxilo C_{1-7}, benciloxilo, halógeno, CF_3, CF_3-O, CN y NH-CO-alquilo C_{1-7} y R^3 y R^4 independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo C_{1-7}, o R^3 y R^4 están unidos el uno al otro para formar un anillo junto al átomo de carbono al que están unidos y $-R^3-R^4-$ es $-(CH_2)_{2-5}-$.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R^5 se selecciona del grupo consistente en 5-Metoxi-2-metil-indol-1-ilo, 5-ciano-indol-1-ilo, 2-metil-indol-1-ilo, 2,3-Dimetil-indol-1-ilo, 3-metil-indol-1-ilo, 5-Brom-indol-1-ilo, 5-Brom-2,3-dihidro-indol-1-ilo, 7-aza-indol-1-ilo, 2-aza-indol-1-ilo, 5-fenil-2,3-dihidro-indol-1-ilo, 5-ciano-2-metil-indol-1-ilo, 2-fenil-indol-1-ilo, Carbazol-9-ilo, 6-Brom-indol-1-ilo, 7-metil-indol-1-ilo, 7-Brom-indol-1-ilo, 4-Clor-indol-1-ilo, 5,6-Dimetoxi-indol-1-ilo, 5,6-Dimetoxi-3-trifluoroacetil-indol-1-ilo, 6-(4-Metoxi-fenil)-2,3-dihidro-indol-1-ilo, 4-N,N-dimetilamino-fenilo, 3-N,N-dimetilamino-fenilo, 5-Metil-2-fenil-oxazol-4-ilo, 2-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo, 2-(4-Benciloxilo-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo, 2-(2-Etoxi-4-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo, 2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo, 5-Metil-2-fenil-tiazol-4-ilo, 2-(3-Metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo, 2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo, 2-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo, 2-(3-Metil-fenil)-5-metil-tiazol-4-ilo, 2-(2-Etil-piridin-4-il)-5-metil-tiazol-4-ilo, 5-Metil-2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-tiazol-4-ilo, 5-Metil-2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-ilo, 2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo, 2-(2-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo, 2-fenil-oxazol-4-ilo, 2-fenil-tiazol-4-ilo, 2-morfolin-4-il-tiazol-4-ilo, 2-piperidin-1-il-tiazol-4-ilo, 5-metil-3-fenil-pirazol-1-ilo, 5-metil-3-(3-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-ilo, 5-metil-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-pirazol-1-ilo, 5-Etil-3-fenil-pirazol-1-ilo, 5-metil-3-piridin-3-il-pirazol-1-ilo, 3-metil-5-piridin-3-il-pirazol-1-ilo, 3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-pirazol-1-ilo, 3-(3,4-Dicloro-fenil)-5-metil-pirazol-1-ilo, 3-fenil-5-trifluorometil-pirazol-1-ilo, 5-Isopropil-3-fenil-pirazol-1-ilo, 5-metil-3-tiofen-2-il-pirazol-1-ilo, 5-metil-3-piridin-4-il-pirazol-1-ilo, 5-metil-3-(6-metil-piridin-3-il)-pirazol-1-ilo, 5-Ciclopropil-3-fenil-pirazol-1-ilo, 5-metil-3-pirazin-2-il-pirazol-1-ilo, 3-(5-Cloro-piridin-3-il)-5-metil-pirazol-1-ilo, 5-metil-3-piridin-2-il-pirazol-1-ilo, 3-piridin-3-il-5-trifluorometil-pirazol-1-ilo, 3-piridin-3-il-pirazol-1-ilo, 5-metil-3-piridin-3-il-[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-piridin-3-il-5-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 5-metil-3-pirazin-2-il-[1,2,4]triazol-1-ilo, 2-metil-benzoimidazol-1-ilo, 2-metil-4-piridin-3-il-imidazol-1-ilo, 4-fenil-imidazol-1-ilo, 4-piridin-2-il-imidazol-1-ilo, 4-piridin-3-il-imidazol-1-ilo, 3-fenil-pirazol-1-ilo, 3-(4-Metoxi-fenil)-pirazol-1-ilo, 3-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4] triazol-1-ilo, 5-metil-3-fenil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 2-Fenil-1H-imidazol-4-ilo, 5-Metil-2-fenil-1H-imidazol-4-ilo, 5-Metil-2-piridin-4-il-1H-imidazol-4-ilo, 5-Metil-2-piridin-3-il-1H-imidazol-4-ilo, 5-Metil-2-piridin-2-il-1H-imidazol-4-ilo, 2-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-ilo, 5-metil-2-m-tolil-1H-imidazol-4-ilo, 5-metil-2-(3-clorofenil)-1H-imidazol-4-ilo, 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 2-(3,5-Dicloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 1-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-ilo, 1,5-Dimetil-2-fenil-1H-imidazol-4-ilo, 2-(3-Fluoro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 2-(3-Metoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 2-(3-Etoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 2-(3,5-Difluoro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 2-(3,5-Dimetoxi-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-ilo, 5-metil-2-(3-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-4-ilo, 2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-ilo, 5-metil-2-p-tolil-1H-imidazol-4-ilo, 2-(3-Cloro-4-metil-fenil)-5-metil-1H-imidazol-4-ilo, y 2-(3-acetamidofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-ilo, y R^3 y R^4 independientemente el uno del otro son hidrógeno o metilo o R^3 y R^4 están unidos el uno al otro para formar un anillo junto al átomo de carbono al que están unidos y $-R^3-R^4-$ es $-(CH_2)_{2-5}-$.

8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R^5 se selecciona del grupo consistente en 5-Metoxi-2-metil-indol-1-ilo, 2-metil-indol-1-ilo, 2,3-Dimetil-indol-1-ilo, 5-ciano-2-metil-indol-1-ilo, 2-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo, 2-(4-Benciloxilo-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilo, 5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilo, 5-metil-3-piridin-3-il-pirazol-1-

ilo, 5-metil-3-pirazin-2-il-pirazol-1-ilo, 3-piridin-3-il-pirazol-1-ilo, 5-metil-3-piridin-3-il-[1,2,4] triazol-1-ilo, 2-metil-4-piridin-3-il-imidazol-1-ilo, 4-piridin-3-il-imidazol-1-ilo, y 5-ciano-indol-1-ilo, y R^3 y R^4 independientemente el uno del otro son hidrógeno o metilo.

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^2 es $-C(R^3,R^4)-CH_2-NH-R^6$ y R^6 es

a) piridinilo o pirimidinilo, el cual está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en arilo y heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo C_{1-7}, alcoxilo C_{1-7}, halógeno, CN, y CF_3, o
b) heteroarilo de 5 miembros o heterociclilo bi- o tricíclico, dicho heteroarilo de 5 miembros o heterociclilo bi- o tricíclico puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo C_{1-7}, carbonilo, arilo y heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo C_{1-7}, alcoxilo C_{1-7}, halógeno, CN, y CF_3, y dicho grupo carbonilo puede sustituirse opcionalmente con alquilo C_{1-7}, alcoxilo C_{1-7}, halógeno, CN, CF_3, arilo, o heteroarilo, dicho grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo C_{1-7}, alcoxilo C_{1-7}, halógeno, CN, y CF_3,
y R^3 y R^4 son como se ha definido en la reivindicación 1.

10. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R^6 es

a) piridinilo o pirimidinilo, el cual está sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en piridinilo, oxadiazolilo, y fenilo, dicho oxadiazolilo puede sustituirse opcionalmente con alquilo C_{1-7}, y dicho fenilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo C_{1-7}, alcoxilo C_{1-7}, CN, y CF_3, o
b) tiazolilo o oxadiazolilo, que puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alquilo C_{1-7}, fenilo, benzoilo, fenil-isoxazolilo y piridilo, dicho piridilo puede sustituirse opcionalmente con alquilo C_{1-7} o halógeno, y dicho fenilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en alcoxilo C_{1-7}, halógeno, CN, y CF_3,
c) 8H-indeno[1,2-d]tiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c] piridinilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo o 1H-benzoimidazolilo, dicho 1H-benzoimidazolilo puede sustituirse opcionalmente con alquilo C_{1-7}, y dicho 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridinilo puede sustituirse opcionalmente con alquil-carbonilo C_{1-7} o alcoxi carbonilo C_{1-7},
y R^3 y R^4 independientemente el uno del otro son hidrógeno o alquilo C_{1-7}.

11. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R^6 se selecciona del grupo consistente en 5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 5-(3-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 5-(2-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 5-(4-Ciano-fenil)-piridin-2-ilo, 5-Fenil-piridin-2-ilo, 6-Fenil-piridin-2-ilo, 5-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilo, 3-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilo, 4,5-Dimetil-tiazol-2-ilo, 4-(4-Ciano-fenil)-tiazol-2-ilo, 4-(4-Metoxi-fenil)-tiazol-2-ilo, 4-(3-Fenil-isoxazol-5-il)-tiazol-2-ilo, 5-fenil-piridin-2-ilo, 5-(3-Ciano-fenil)-piridin-2-ilo, 5-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilo, 5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilo, 5-(2-trifluoro-metil-fenil)-piridin-2-ilo, 5-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilo, [3,3']Bipiridinil-6-ilo, 5-(2,4-Dimetoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 6-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 6-(4-Ciano-fenil)-piridin-2-ilo, 6-(3-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 6-(3-Ciano-fenil)-piridin-2-ilo, 6-(2-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 6-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilo, 6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilo, 6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilo, 6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-ilo, [2,3']Bipiridinil-6-ilo, 6-(2,4-Dimetoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 6-m-tolil-piridin-2-ilo, 5-fenil-pirimidin-2-ilo, 5-(3-Metoxi-fenil)-pirimidin-2-ilo, 5-(3-Ciano-fenil)-pirimidin-2-ilo, 5-(4-Ciano-fenil)-pirimidin-2-ilo, 4-(2,4-Dimetoxi-fenil)-tiazol-2-ilo, 4-(2-Metoxi-fenil)-tiazol-2-ilo, 4-Fenil-tiazol-2-ilo, 4-(3-Metoxi-fenil)-tiazol-2-ilo, 8H-Indeno[1,2-d]tiazol-2-ilo, 5-Metil-4-fenil-tiazol-2-ilo, 4,5-Difenil-tiazol-2-ilo, 4-Benzoil-tiazol-2-ilo, 4-(4-Fluoro-fenil)-tiazol-2-ilo, 4-(4-Trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilo, 4-Piridin-2-il-tiazol-2-ilo, 4-Piridin-4-il-tiazol-2-ilo, 5-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-ilo, 4-(4-Ciano-fenil)-5-metil-tiazol-2-ilo, 4-Piridin-3-il-tiazol-2-ilo, 4,5,6,7-Tetrahidro-benzotiazol-2-ilo, 6-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina-2-ilo, 6-acetil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina-2-ilo, Benzotiazol-2-ilo, Benzooxazol-2-ilo, 1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilo, 5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 3-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-fenil-[1,2,4] oxadiazol-5-ilo, 3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-(2-Cloro-piridin-4-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-(3,5-Dicloro-fenil)-[1,2,4] oxadiazol-5-ilo, y R^3 y R^4 independientemente el uno del otro son hidrógeno o metilo.

12. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R^6 se selecciona del grupo consistente en 5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 5-(3-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 5-(2-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 5-(4-Ciano-fenil)-piridin-2-ilo, 5-Fenil-piridin-2-ilo, 5-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilo, 4-(4-Ciano-fenil)-tiazol-2-ilo, 4-(3-Fenil-isoxazol-5-il)-tiazol-2-ilo, 6-acetil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina-2-ilo, Benzotiazol-2-ilo, 5-fenil-

[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 3-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-piridin-2-il-[1,2,4] oxadiazol-5-ilo, 3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, y R^3 y R^4 independientemente el uno del otro son hidrógeno o metilo.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, seleccionado del grupo consistente en

(2S)-1-({2-[5-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(5-ciano-2-metil-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[2-(5-Metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-[((2R/S)-6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-1,1-dimetil-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, y
(2S)-1-({2-[4-(4-Ciano-fenil)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

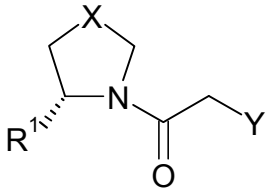
14. A compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, seleccionado del grupo consistente en

(2S)-1-({2-[5-(3-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(5-Metoxi-2-metil-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-(4-Ciano-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-Fenil-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[4-(3-Fenil-isoxazol-5-il)-tiazol-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-1-Metil-2-(2-metil-indol-1-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[2-(4-Benciloxilo-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[(1S)-2-(2,3-Dimetil-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-({2-[5-(2-Metoxi-fenil)-piridin-2-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo, y
(2S)-1-{[(1S)-2-(5-ciano-indol-1-il)-1-metil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, seleccionado del grupo consistente en

(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-piridin-3-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-pirazin-2-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(3-piridin-3-il-pirazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(5-metil-3-piridin-3-il-[1,2,4]triazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(2-metil-4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-3-(4-piridin-3-il-imidazol-1-il)-propilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-dimetil-2-(6-acetil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[2-(Benzotiazol-2-ilamino)-1,1-dimetil-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(3-piridin-3-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(3-piridin-2-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo,
(2S)-1-{[1,1-Dimetil-2-(3-piridin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino)-etilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrilo, y
(2S)-1-({1,1-Dimetil-2-[3-(6-metil-piridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-ilamino]-etilamino}-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

16. Un procedimiento para la elaboración de compuestos de fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, cuyo proceso comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)



(II)

con un compuesto R^2-NH_2, en donde R^1, R^2 y X son como se ha definido en la reivindicación 1 e Y es un grupo saliente, para proporcionar dicho compuesto de fórmula (I), y opcionalmente convertir el compuesto de fórmula

(I) en una sal farmacéuticamente aceptable.

17. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

18. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para usar como sustancias terapéuticas activas.

19. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para usar como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con DPP IV.

20. Los de compuestos de la reivindicación 19 para uso en el tratamiento y/o prevención de diabetes, diabetes mellitus no-insulino dependiente, disminución de la tolerancia a la glucosa, enfermedad intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, obesidad, y/o síndrome metabólico.

21. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con DPP IV.

22. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de diabetes, diabetes mellitus no-insulino-dependiente, disminución de la tolerancia a la glucosa, enfermedad intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, obesidad, y/o síndrome metabólico.